

**Aus der Klinik für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Evaluierung der Herzfrequenzvariabilitätsmessung
zur perioperativen Schmerzkontrolle bei Schweinen
im Kastrationsmodell**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Marlene Franziska Radeisen, geb. Töpfer
Tierärztin aus Tübingen**

**Berlin 2020
Journal-Nr.: 4240**

Aus der Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Evaluierung der Herzfrequenzvariabilitätsmessung zur perioperativen Schmerzkontrolle bei Schweinen im Kastrationsmodell

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von
Marlene Franziska Radeisen, geb. Töpfer
Tierärztin
aus Tübingen

Berlin, 2020
Journal-Nr.: 4240

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Dritter Gutachter: PD Dr. Sebastian Arlt

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

pigs, animal model, castration, pain, surgical operations, testes, heart, heart rate,
cardiac output, animal welfare, livestock

Tag der Promotion: 15.12.2020

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-093-6

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2020

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2021

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellen	IV
Abbildungen	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Literatur	2
2.1 Herz	2
2.1.1 Anatomische Grundlagen	2
2.1.2 Physiologische Grundlagen	3
2.1.3 Das Elektrokardiogramm	6
2.2 Die Herzfrequenzvariabilität	7
2.2.1 Zeitbezogene Analyse	9
2.2.2 Frequenzbezogene Analyse	12
2.2.3 Messmethoden bei Schweinen	16
2.2.4 Messmethoden bei anderen Tierarten	17
2.2.5 Einfluss von Stress	19
2.2.6 Einfluss von Schmerz	23
2.2.7 Einfluss von Anästhesie	27
2.3 Das Schmerzsystem	28
2.4 Direktes, intraoperatives Analgesiemonitoring	30
2.4.1 Abwehrverhalten	30
2.4.2 EMG-gestützte nozizeptive Flexorreflexkontrolle	30
2.4.3 Bispektralindex	31
2.5 Indirektes perioperatives Analgesiemonitoring	31
2.6 Die Allgemeinanästhesie bei Schweinen	33
2.7 Telemetrie	34
3 Material und Methoden	37
3.1 Voruntersuchung	37
3.1.1 Patientengut	37
3.1.2 Vorbereitung	37
3.1.3 Durchführung	38
3.1.4 Datenvorbereitung	40

3.1.4.1	Datenimport.....	40
3.1.4.2	Artefaktkorrektur.....	41
3.1.5	Statistische Auswertung.....	42
3.2	Hauptuntersuchung.....	43
3.2.1	Patientengut.....	44
3.2.2	Präoperative Messung.....	44
3.2.3	Intraoperative Messung.....	45
3.2.4	Postoperative Messung.....	48
3.2.5	Datenvorbereitung.....	48
3.2.6	Statistische Auswertung.....	52
4	Ergebnisse.....	54
4.1	Voruntersuchung: BioHarness-Brustgurt und Televet 100-Vergleich.....	54
4.1.1	Reproduzierbarkeit beider Messmethoden.....	54
4.1.2	Ausschluss systematischer Messfehler.....	55
4.2	Hauptuntersuchung: BioHarness-Brustgurt.....	59
4.2.1	Verträglichkeit.....	59
4.2.2	Intraoperatives Schmerzscoring und postoperativer Wundschmerz.....	59
4.2.3	Ausschluss von Artefakten.....	60
4.2.4	HRV-Analyse.....	60
4.2.4.1	Deskriptive Statistik.....	60
4.2.4.2	Analytische Statistik.....	63
5	Diskussion.....	71
5.1	Voruntersuchung.....	71
5.1.1	Methodenkritik.....	71
5.1.2	Statistik.....	71
5.2	Hauptuntersuchung.....	72
5.2.1	Methodenkritik.....	72
5.2.2	Zeitbezogene HRV-Analyse.....	74
5.2.3	Frequenzbezogene HRV-Analyse.....	76
5.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	79
6	Zusammenfassung.....	81
7	Summary.....	84
8	Literaturverzeichnis.....	87

9	Anhang.....	IX
9.1	Bland-Altman-Diagramme der Voruntersuchung.....	IX
9.2	Fotos der Hauptuntersuchung.....	XVI
10	Danksagung	XIX
11	Selbstständigkeitserklärung.....	XX

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Parameter der zeitbezogenen HRV-Analyse (modif. nach Sammito et al. (2014)).....	12
Tabelle 2: Parameter der frequenzbezogenen HRV-Analyse (modif. nach Sammito et al. (2014))	15
Tabelle 3: HRV-Untersuchungen in Zusammenhang mit Stress.....	22
Tabelle 4: HRV-Untersuchungen in Zusammenhang mit schmerzhaften Zuständen.....	26
Tabelle 5: Scoring nach Wenger (2002).....	30
Tabelle 6: Skalierung des Korrelationskoeffizienten R_c nach Lin (1989).....	43
Tabelle 7: Scoring nach Wenger (2002).....	47
Tabelle 8: Einstellungen des gemischten linearen Modells in SPSS	53
Tabelle 9: Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle	54
Tabelle 10: Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle	55
Tabelle 11: RR-Abstände in ms unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle.....	55
Tabelle 12: RR-Abstände in ms unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle.....	57
Tabelle 13: Abwehrreaktionen auf chirurgische Schmerzstimuli nach Wenger (2002)	59
Tabelle 14: Statistische Kenngrößen der zeitbezogenen HRV-Analyse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten	61
Tabelle 15: Statistische Kenngrößen der frequenzbezogenen HRV-Analyse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten	62

Abbildungen

Abbildung 1: Verlauf eines physiologischen EKGs (Atkielski 2009).....	6
Abbildung 2: Außenseite des BioHarness™ 3-Systems	38
Abbildung 3: Innenseite des Brustgurts BioHarness™ 3 Chest Strap	39
Abbildung 4: Übersichtsgrafik der Lage des BioHarness™ 3 Chest Strap sowie der Klebeelektroden.....	40
Abbildung 5: Ausschnitt aus Microsoft Excel am Beispiel Schwein 500.....	41

Abbildung 6: Ausschnitt aus Microsoft Excel zur Artefaktkorrektur.....	42
Abbildung 7: Aufzuchtschwein mit angelegtem Brustgurt.....	45
Abbildung 8: Ausschnitt aus der Software OmniSense Live	47
Abbildung 9: Ausschnitt der Software Kubios HRV	50
Abbildung 10: Ausschnitt der Software Kubios HRV für die frequenzbezogene HRV-Analyse.....	51
Abbildung 11: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 2. Durchgang.....	56
Abbildung 12: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 6. Durchgang.....	58
Abbildung 13: meanRR (ms) nach Zeitpunkten	63
Abbildung 14: meanRR (ms) nach Zeitpunkten	64
Abbildung 15: SDNN (Log10; ms) nach Zeitpunkten	65
Abbildung 16: RMSSD (Log10; ms) nach Zeitpunkten	66
Abbildung 17: LF (n.u.) nach Zeitpunkten	67
Abbildung 18: LF (n.u.) nach Schmerzscoring.....	68
Abbildung 19: HF (n.u.) nach Zeitpunkten	69
Abbildung 20: LF/HF (Log10) nach Zeitpunkten	70
Abbildung 21: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 1. Durchgang.....	IX
Abbildung 22: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 2. Durchgang.....	X
Abbildung 23: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 3. Durchgang.....	X
Abbildung 24: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 3 im 1. Durchgang.....	XI
Abbildung 25: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 3 im 2. Durchgang.....	XI
Abbildung 26: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 4 im 1. Durchgang.....	XII
Abbildung 27: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 5 im 1. Durchgang.....	XII
Abbildung 28: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 5. Durchgang.....	XIII
Abbildung 29: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 6. Durchgang.....	XIII

Abbildung 30: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 2 im 2. Durchgang	XIV
Abbildung 31: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 4 im 2. Durchgang	XIV
Abbildung 32: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 5 im 2. Durchgang	XV
Abbildung 33: Schwein mit angelegtem Brustgurt bei der Ruhe-Messung	XVI
Abbildung 34: Laptop mit laufendem Programm „Omnisense Live“, seitlich: vorbereitete Anästhesie mit Plexiglasspritze	XVI
Abbildung 35: Schwein unter Allgemeinanästhesie kurz vor Beginn der Kastration in der Regio pubis	XVII
Abbildung 36: Kastration in der Regio pubis: Hautschnitt	XVII
Abbildung 37: Kastration in der Regio pubis: kurz vor Abbinden des Samenstranges	XVIII

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Hypophysäres Adrenocorticotropin
ANI	Analgesia Nociception Index
AR	Parametrische Autoregression
BioHarness	BioHarness™ 3, Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA (bestehend aus Brustgurt BioHarness™ 3 Chest Strap und dem Gerät BioModule™ BH3)
BIS	Bispektralindex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GABA	γ -Aminobuttersäure
HF	High frequency
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HRV	Heart rate variability, Herzfrequenzvariabilität
IBI	Inter-Beat-Intervall
KI	Konfidenzintervall
LF	Low frequency
NFR	Nozizeptiver Flexorreflex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NN	Normal-to-normal
NN50	Anzahl benachbarter NN-Intervalle, die sich mehr als 50 ms voneinander unterscheiden

NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
n.u.	Normalized units, normalisierte Einheiten
pNN50	Prozentualer Anteil benachbarter NN-Intervalle, die sich mehr als 50 ms voneinander unterscheiden
Polar	Polar [®] , Polar Electro Oy, Kempele, Finnland
PSA	Power spectral analysis, Spektralanalyse
RMSSD	Root mean square of successive differences
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SDANN	Standard deviation of the average NN-intervals
SDNN	Standard deviation of the NN-intervals
Televet 100	EKG-Gerät Televet [®] 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Deutschland
TINN	Triangulation interpolation of NN interval histogram
ULF	Ultra low frequency
VLF	Very low frequency

1 Einleitung

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt eine nicht-invasive Technik dar, mit der die Funktionsweise des autonomen Nervensystems am Herzen, dem Zusammenspiel aus vagalen und sympathischen Effekten, sichtbar gemacht werden (von Borell et al. 2007). In der Human- und Veterinärmedizin wurde die HRV-Analyse neben vielerlei anderen Anwendungsgebieten in den letzten Jahren auch in der Anästhesiologie genutzt. Bisherige Studien haben gezeigt, dass sich Schmerzen bzw. schmerzhafte Stimuli während experimenteller Operationen bei Minipigs auf die frequenzbezogenen HRV-Parameter auswirkten (Martin Cancho et al. 2006). Schmerzhafte Zustände infolge von Technopathien wirkten sich bei Schweinen ebenfalls auf die HRV aus (Zupan et al. 2012).

Eine perioperative HRV-Messung zur Analgesiekontrolle bei Schweinen unter der praxisüblichen Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie und unter Verwendung eines kabellosen, telemetrischen Brustgurtes zur HRV-Kontrolle beim Menschen (BioHarness™ 3, Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA) wurde bisher noch nicht untersucht. Als Analgesiemodell diente dabei die routinemäßige Kastration von männlichen Aufzuchtschweinen, basierend auf Vergleichsmessungen am Tag vor und nach der Operation.

Ziel dieser klinischen Machbarkeitsstudie war es

(1) im direkten Vergleich mit einem etablierten telemetrischen, aber Klebeelektroden-gestützten EKG-Gerät (Televet® 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Deutschland) die Eignung des Brustgurtes zur HRV-Analyse beim Schwein zu evaluieren.

(2) mit Hilfe des Brustgurtes zu untersuchen, ob und bzw. welche HRV-Parameter den Zustand der Anästhesiephase, Abwehrreaktionen auf definierte Schmerzstimuli intra operationem und Schmerzzustände post operationem widerspiegeln können im Hinblick auf ein effektives Schmerzmanagement sowohl für das Schwein in der Experimentalchirurgie (humanmedizinische Wissenschaft) als auch für das Hobby- und Nutzscheun (Tierwohlaspekte).

2 Literatur

2.1 Herz

2.1.1 Anatomische Grundlagen

Aufbau, Funktion und anatomische Lage

Das Herz ist ein vierkammeriges Hohlorgan, welches aus einer linken arteriellen und einer rechten venösen Hälfte besteht (König et al. 1999). Beide Hälften sind jeweils in eine Vorkammer (Atrium) und Hauptkammer (Ventrikel) eingeteilt, welche über jeweils eine Atrioventrikularklappe getrennt sind. Die Ventrikel sind durch das Kammerseptum getrennt (König et al. 1999, Hoth and Wischmeyer 2016).

Das Herz als so genannte Druck-Saug-Pumpe ist für den kontinuierlichen Transport des Blutes in die Peripherie des Körpers und zurück zuständig. Der Herzmuskel (Myokard) ist hierbei das kontraktile Element des Herzens (Antoni 1996). In der linken Vorkammer münden die Venae pulmonales, durch welche sauerstoffreiches Blut aus der Lunge einströmt. Von dort aus gelangt das Blut über die linke Atrioventrikularklappe (auch Mitralklappe) in die linke Herzkammer. Während der Anspannungs- und Auswurfphase (Systole) wird das sauerstoffreiche Blut von der linken Kammer über die Aortenklappe in die Aorta und somit in den Körperkreislauf gepumpt (Antoni 1996, Harmeyer 2000, Hoth and Wischmeyer 2016). In der rechten Vorkammer münden die Vena cava cranialis und -caudalis (König et al. 1999), durch welche sauerstoffarmes Blut während der Entspannungs- und Füllungsphase (Diastole) aus dem Körperkreislauf in die rechte Vorkammer und Kammer einströmt (Antoni 1996, Harmeyer 2000, Hoth and Wischmeyer 2016). Über die Taschenklappe des Truncus pulmonalis gelangt es dann in den Truncus pulmonalis und somit in den Lungenkreislauf (Harmeyer 2000).

Das Herz liegt umgeben vom Herzbeutel (Perikard) im mittleren Mediastinum, zwischen der dritten und sechsten Rippe (König et al. 1999), wo es beim Schwein kranioventral dem Sternum und kaudal dem Diaphragma anliegt (Crick et al. 1998). Seine Form ist konisch (König et al. 1999), beim Schwein gleicht die Form einem symbolischen Herzen (Crick et al. 1998).

2.1.2 Physiologische Grundlagen

Steuerung

Das Myokard besteht aus zwei unterschiedlichen Zelltypen: dem Arbeitsmyokard und dem Erregungsbildungs- und -leitungssystem (Hoth and Wischmeyer 2016), welches weitgehend autonom arbeitet (Harmeyer 2000). Man nennt das Erregungsbildungs- und -leitungssystem auch Schrittmacher des Herzens, da es den Kontraktionsrhythmus bestimmt (Hildebrandt et al. 2015). Hauptbestandteile sind der Sinusknoten, der Atrioventrikularknoten, das His-Bündel mit angrenzenden Tawara-Schenkeln sowie die Purkinjefasern (Harmeyer 2000, Hildebrandt et al. 2015, Hoth and Wischmeyer 2016). Durch spontane Depolarisation lösen die Zellen im Sinusknoten jede Herzaktion aus (Shaffer et al. 2014) und fungieren so als Schrittmacherzellen. Durch die Erregungsbildung wird eine komplette Erregung aller Zellen im Herz mit anschließender Kontraktion ausgelöst. Im Sinusknoten befindliche Zellen depolarisieren langsam während der Diastole durch unspezifische Kationenkanäle über Natriumeinstrom (Harmeyer 2000). Nach Erreichen eines Schwellenwertes öffnen sich spannungsgesteuerte Calciumkanäle (Hoth and Wischmeyer 2016). Das Aktionspotential breitet sich vom Sinusknoten rasch zum Atrioventrikularknoten im Vorhofseptum aus (Shaffer et al. 2014). Über Gap-Junctions erreichen die Aktionspotentiale des Sinusknotens den Atrioventrikularknoten sehr schnell, danach depolarisieren die Zellen dort ähnlich wie im Sinusknoten (Hoth and Wischmeyer 2016). Von dort aus wird das Aktionspotential über das im Kammerseptum befindliche His-Bündel und die Tawara-Schenkel zu den Purkinje-Fasern geleitet und kommt über intermediäre Fasern in den Zellen des Arbeitsmyokards an. Die Purkinje-Fasern verlaufen tierartspezifisch (Harmeyer 2000). Beim Schwein verlaufen sie in den Muskelsträngen der Trabaeculae septomarginales vom Kammerseptum zum Papillarmuskel (Lelovas et al. 2014). Die Depolarisation im Arbeitsmyokard kommt durch den Einstrom von Natriumkationen zustande. Die Repolarisation wird durch transienten Calciumeinstrom in einer Plateauphase verzögert, was die Arbeitsweise deutlich von Skelettmuskel- und Nervenzellen unterscheidet (Hoth and Wischmeyer 2016).

Innervation

Die Innervation des Herzens erfolgt vegetativ durch das autonome Nervensystem am Sinusknoten (König et al. 1999, Draghici and Taylor 2016). Das kardiale autonome

Nervensystem reguliert detailliert alle entscheidenden physiologischen Herzfunktionen, wie die Chronotropie, Dromotropie, Inotropie und Lusitropie (Hanna et al. 2017). Als Chronotropie bezeichnet man die Anpassung der Schlagfrequenz, als Dromotropie die Anpassung der Geschwindigkeit an die Erregungsleitung. Als Inotropie wird die Korrektur der Herzkontraktilität definiert (Silbernagl and Despopoulos 2007). Als Lusitropie wird die Beeinflussung der Fähigkeit der Herzmuskulatur zur schnellen und vollständigen Erschlaffung bezeichnet (Harmeyer 2000). Das autonome Nervensystem, welches das Herz innerviert, kann in drei Anteile eingeteilt werden: den zentralen, zu welchem Hirnstamm und Rückenmark gehören, den intrathorakalen extrakardialen, zu dem das Ganglion stellatum zählt, und den intrinsischen kardialen Anteil (Hanna et al. 2017).

Präganglionäre Neurone des Parasympathikus liegen im Nucleus ambiguus, der Medulla oblongata und zwischen beiden Strukturen verteilt. Aus diesen entstammen Axone, die im Nervus vagus und seinen Ästen zu efferenten, postganglionären Neuronen zum Herzen ziehen (Hanna et al. 2017). Präganglionäre sympathische Neurone haben ihren Ursprung im Rückenmark und geben ihre Äste zu postganglionären Neuronen in die Ganglien wie dem Ganglion stellatum ab (Kawashima 2005). Als Nervi cardiaci cervicales und -thoracici entspringen die sympathischen Fasern dem Ganglion stellatum und Ganglion cervicale medium. Ihre Anzahl variiert speziesabhängig und individuell (König et al. 1999). Alle vegetativen Fasern bilden den Plexus cardiacus, welche zum Erregungsleitungssystem und zu den Herzkranzgefäßen ziehen. Die parasympathischen Anteile beeinflussen vor allem den Sinus- und Atrioventrikularknoten sowie das Vorhofmyokard. Postganglionäre, sympathische Anteile innervieren fast alle Herzanteile, wie den Atrioventrikularknoten, den Vorhof und das Ventrikelmyokard (Hainsworth 1995). Während die parasympathischen präganglionären Nervenfasern myelinisiert sind und so eine schnelle Signalübertragung zulassen, sind die sympathischen Fasern unmyelinisiert (von Borell et al. 2007).

In einer Studie von Batulevicius et al. (2008) zur Topografie des porcinen epikardialen Nervenplexus zeigte sich, dass sich die mediastinalen Nerven (sympathische und parasympathische Anteile) bei den untersuchten Schweinen in einen linken und rechten Ast aufspalten. Rechts münden die Nervenfasern ventro- und dorsomedial an der Vena cava cranialis, links am Ursprung der Vena azygos. Dort penetrieren sie das Myokard oder verlaufen in einem dünneren Faserverlauf im Epikard.

Einerseits tragen autonome Nervenfasern efferent zur Anpassung der Herzautonomie bei, enthalten aber auch afferente Fasern zum zentralen Nervensystem wie Dehnungsrezeptoren (König et al. 1999). Sensorische Informationen über die Herzfunktion werden über diese Afferenzen zu zentralen Nervenstrukturen übermittelt, werden dort verarbeitet und wiederum über das autonome Nervensystem ans Herz weitergegeben. Dies ermöglicht einen exakten Feedback-Mechanismus, um die normale Herzfunktion aufrechtzuerhalten (Hanna et al. 2017).

Herzfrequenz und deren autonome Regulation

Im Ruhezustand dominieren die vagalen Effekte, welche die Herzfrequenz senken (Shaffer et al. 2014). Eine Herzfrequenzerhöhung kann durch eine verringerte parasympathische Aktivität oder durch eine erhöhte sympathische Aktivität ausgelöst werden. Meistens jedoch ist eine Kombination aus beiden Effekten für eine Änderung der Herzfrequenz verantwortlich (Hainsworth 1995, Tulppo et al. 1998), die das Nettoergebnis der neuralen Aktivität der parasympathischen (vagalen) und sympathischen Nerven widerspiegelt (Hainsworth 1995, von Borell et al. 2007).

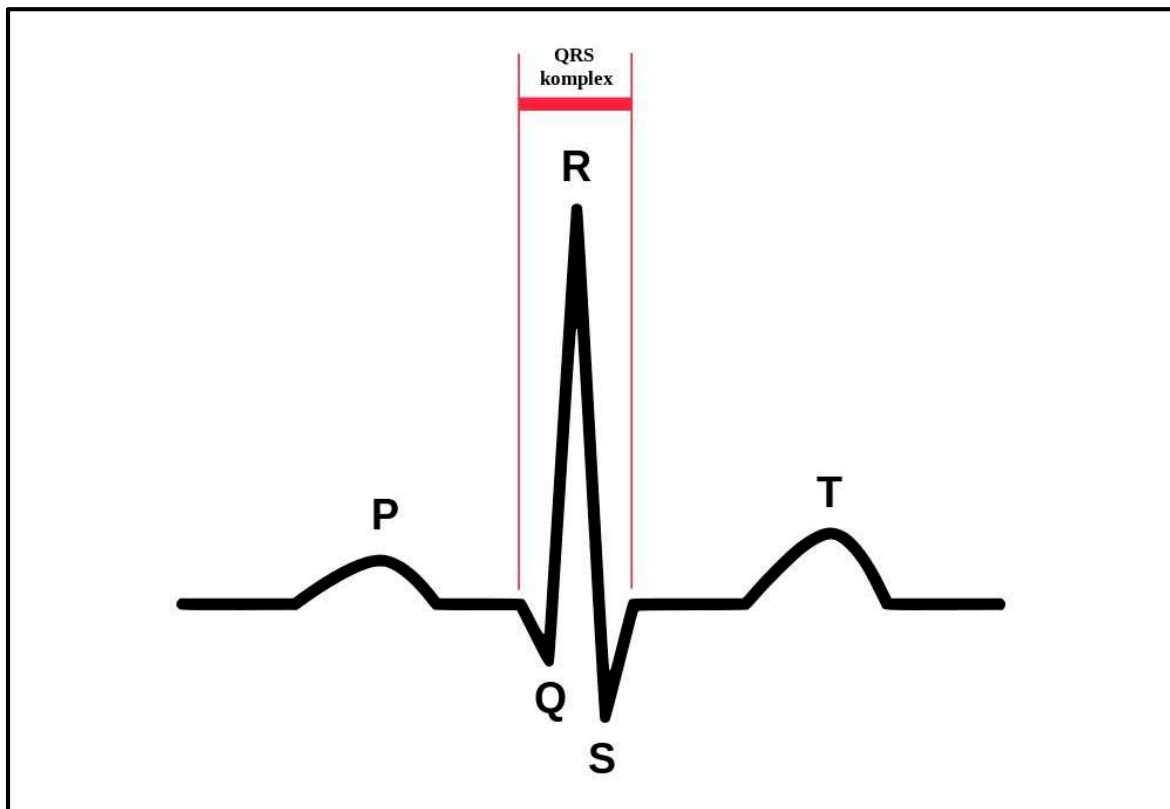
Der Nervus vagus besteht primär aus parasympathischen Anteilen, welche das Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens innervieren. Durch vermehrte, efferente Aktivität dieser Nervenfasern wird Acetylcholin freigesetzt und an muskarinerge Rezeptoren gebunden, was die Rate der spontanen Depolarisation am Sinus- und Atrioventrikularknoten herabsetzt und somit die Herzfrequenz senkt (Shaffer et al. 2014). Durch die hohe Umsatzrate des Acetylcholins ist die Reaktion am Sinusknoten unmittelbar (Hainsworth 1995) und beeinflusst damit nur ein bis zwei Herzschläge. Damit ist der Sinusknoten für vagale Impulse nur kurz ansprechbar. Die Herzfrequenz steigt nach Beendigung des Vagotonus wieder auf ihr vorheriges Niveau.

Bei sympathischer Stimulation werden am Erregungsbildungs- und -leitungssystem die Neurotransmitter Noradrenalin und Adrenalin ausgeschüttet, welche an den Beta-1-Rezeptoren des Myokards binden. Die Frequenz der spontanen Depolarisation am Sinus- und Atrioventrikularknoten wird erhöht (Shaffer et al. 2014). Da Noradrenalin relativ langsam metabolisiert und reabsorbiert wird, kommt es zu einer kurzzeitigen Verzögerung nach Beginn der sympathischen Aktivität, welche beim Menschen bis zu 5 Sekunden anhalten kann (Hainsworth 1995, Draghici and Taylor 2016).

2.1.3 Das Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist nach Hoth and Wischmeyer (2016) eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Erfassung von Rhythmus, Frequenz und Lage des Herzens. Durch die Aktionspotentiale verändert sich das Membranpotential der Myokardzellen, erregte Zellen sind im Vergleich zu noch nicht erregten Zellen negativ geladen. Elektrische Felder entstehen, welche bei ihrer Erregungsausbreitung über die Körperoberfläche im EKG gemessen werden können. Im EKG können typische, sich wiederholende Phasen unterschieden werden, welche die elektrische Aktivierung bestimmter Herzbereiche wiedergeben (s. Abb. 1).

Abbildung 1: Verlauf eines physiologischen EKGs (Atkielski 2009)



Man unterscheidet zwischen der P-Welle, der PQ-Strecke, dem QRS-Komplex, der ST-Strecke und der T-Welle (Hoth and Wischmeyer 2016). Die P-Welle beginnt durch Depolarisation der Muskelzellen in den Herzvorhöfen und endet in der Vorhofkontraktion (Shaffer et al. 2014). Die Depolarisation geht vom Sinusknoten aus. Eine Repolarisation ist im EKG nicht zu sehen, da diese vom QRS-Komplex überlagert wird. Die PQ-Strecke beschreibt die Überleitungszeit der Erregung vom Sinusknoten zur linken

Septumseite zur Herzspitze (Harmeyer 2000). Der QRS-Komplex kommt durch die Erregungsausbreitung im Ventrikelseptum zu den Ventrikelwänden in Richtung Herzbasis zustande (Harmeyer 2000, Bagliani et al. 2017). Bei Beginn der Repolarisation in der Systole sind alle Muskelzellen erregt und damit in der Plateauphase, sodass die ST-Strecke auf der Nulllinie verläuft (Harmeyer 2000). Die Repolarisation des Ventrikelmyokards generiert die T-Welle (Shaffer et al. 2014).

Für die klinische EKG-Beurteilung haben sich verschiedene Ableitungssysteme etabliert. Bei der bipolaren Extremitätenableitung nach Einthoven wird die Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden gemessen. Die Ableitung I erfolgt zwischen rechtem und linkem Arm, die Ableitung II zwischen rechtem Arm und linkem Bein, die Ableitung III zwischen linkem Arm und linkem Bein (Barold 2003). Bei der unipolaren Extremitätenableitung nach Goldberger werden Potentialdifferenzen zwischen einer differentiellen und einer indifferenten Elektrode in drei Ableitungen gemessen. Bei der Ableitung nach Wilson werden sechs Brustwandelektroden (V1 bis V6) befestigt und als differente Elektroden gegen die Extremitätenelektrode abgeleitet (Braun and Cohen 1952).

Bei Schweinen haben Nahas et al. (2002) verschiedene Ableitungen an Göttinger Minipigs untersucht. In der Studie wurden die bipolaren Extremitätenableitungen mit den unipolaren und triangularen Ableitungen hinsichtlich der EKG-Morphologie und Lage der Elektroden verglichen. Die Autoren empfahlen für das Schwein die triangulare Ableitung nach Spörri (1944), da diese die Besonderheiten des Schweineherzens berücksichtigte, am meisten auswertbare Daten erfasste und die Lage des Tieres am wenigsten Einfluss auf die EKG-Daten hatte. Für die Lage der Elektroden rieten die Autoren eine Platzierung auf der linken Nackenseite, am Kreuzbein, am Processus xyphoideus sowie am rechten Oberschenkel für die neutrale Elektrode.

2.2 Die Herzfrequenzvariabilität

In einem gesunden Körper repräsentiert die Herzfrequenz die Interaktion aus vagalen und sympathischen Einflüssen (Hainsworth 1995). Diese Einflüsse verursachen Schwankungen zwischen aufeinander folgenden Herzschlägen. Diese Schwankungen werden als Herzfrequenzvariabilität (auch Herzratenvariabilität, englisch: heart rate variability, HRV) bezeichnet (von Borell et al. 2007).

Die HRV wird erstmals von Hales im 18. Jahrhundert im Zusammenhang mit quantitativen Messungen von arteriellem Blutdruck beschrieben (Hall et al. 1976). Hon and Lee (1963) beschreiben erstmals die klinische Relevanz der HRV: Änderungen der zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen (englisch: inter beat intervals, IBIs) zeigen fetalen Stress an, bevor es zu einer Änderung der fetalen Herzfrequenz selbst kommt.

Für eine HRV-Analyse müssen die zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen IBIs erfasst werden (von Borell et al. 2007). Diese können durch eine EKG-Aufzeichnung durch den Abstand der R-Zacken in Millisekunden detektiert werden (Draghici and Taylor 2016). Schwankungen der Herzfrequenz pro Minute stimmen nicht immer mit den RR-Abständen in Millisekunden überein. Am stärksten ist die Streuung im hohen Herzfrequenzbereich, wenn die RR-Intervalle sehr kurz sind. Daher erfolgt eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus den RR-Intervallen und nicht aus der Herzfrequenz (Draghici and Taylor 2016). Eine Studie von McCraty et al. (1995) zum Effekt von Emotionen in einer Kurzzeit-Spektralanalyse der HRV bestätigt dies: Reduziertes Wohlbefinden beim Menschen wirkt sich deutlich auf die HRV aus. Signifikant reagieren die Frequenzen der Spektralanalyse (englisch: power spectral analysis, PSA), welche die sensitiven Anpassungen des Parasympathikus anzeigen, während es keine Auswirkung auf die durchschnittliche Herzfrequenz gibt. Auch Oel et al. (2010) beschreiben bei der Kastration von Pferden eine signifikante Änderung des HRV-Parameters LF bei einer schmerzhaften Stimulation, während sich die Herzfrequenz nur leicht verändert.

Aus einer EKG-Messung lassen sich später die RR-Abstände detektieren. Alternativ können Geräte verwendet werden, welche die R-Zacken des EKGs aufzeichnen und die IBI-Daten speichern. Diese sind meist kabellos und ermöglichen eine telemetrische Übertragung der IBIs von Langzeitaufnahmen (von Borell et al. 2007). Beispiele hierfür sind Geräte der Firma Polar® (Polar Electro Oy, Kempele, Finnland; im Folgenden abgekürzt als Polar), deren Elektroden in Brustgurten verbaut sind und zahlreich in veterinärmedizinischen Studien Anwendung finden (Mohr et al. 2002, Marchant-Forde et al. 2004, Franzini de Souza et al. 2017, Jurkovich et al. 2017). Anders als die nicht-invasiven Messmethoden gibt es auch implantierbare Übertragungsgeräte, die chirur-

gisch eingesetzt werden müssen (von Borell et al. 2007). Bei Schweinen zeigen mehrere Studien, dass die Anwendbarkeit von diesen invasiven Geräten durchaus gegeben ist (Kuwahara et al. 1999, de Jong et al. 2000, Krause et al. 2016).

Für eine HRV-Analyse sollten die IBI-Daten auf Artefakte überprüft werden. Artefakte können durch verschiedene Ursachen wie verminderte Leitfähigkeit der Elektroden, Störungen durch Muskelaktionspotentiale oder technische Störungen am Gerät hervorgerufen werden. Daher sollten die gemessenen IBI-Daten überprüft und Artefakte entsprechend korrigiert werden (Marchant-Forde et al. 2004, von Borell et al. 2007). Datensätze mit mehr als 5% Anomalien sollten für eine HRV-Analyse ausgeschlossen werden (von Borell et al. 2007).

Für die Länge der Messung wird empfohlen, Aufnahmen von 5 Minuten vorzunehmen, solange es das Studiendesign zulässt (Sloan et al. 1994). Nach der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Camm et al. 1996) sind Analysen von 5-minütigen Sequenzen genauso gut geeignet wie die Analyse von Langzeit-Daten.

2.2.1 Zeitbezogene Analyse

Schwankungen der Herzfrequenz können anhand verschiedener Methoden ausgewertet werden. Die zeitbezogene Analyse ist hierbei möglicherweise die einfachste Art der Auswertung. Jene RR-Intervalle einer kontinuierlich andauernden EKG-Aufnahme, denen eine Depolarisation des Sinusknotens vorangeht, werden auch **NN-Intervalle** (englisch: normal-to-normal) genannt (Camm et al. 1996, Malik 1997). Die zeitbezogene Analyse kann grob in zwei Klassen eingeteilt werden: (1) die Variabilität abgeleitet aus den NN-Intervallen selbst; (2) die Variabilität abgeleitet aus den Unterschieden aufeinanderfolgender NN-Intervalle (von Borell et al. 2007). Ebenfalls zu unterscheiden sind statistische Methoden der zeitbezogenen HRV-Analyse sowie geometrische Methoden, bezogen auf Kurzzeit-EKGs und Langzeit-EKGs (Camm et al. 1996).

Die Standardabweichung der NN-Intervalle, auch **SDNN** (englisch: standard deviation of the NN-intervals), oder auch die Quadratwurzel der Varianz der NN-Intervalle spiegeln alle zyklischen Komponenten der gemessenen Zeit wider, die für die Variabilität in dieser Zeit verantwortlich sind. Die SDNN ist abhängig von der Messlänge der Aufnahme. Daher sollte die SDNN nicht verglichen werden, wenn Messungen unterschiedlicher Länge vorgenommen werden (Camm et al. 1996, Malik 1997). Erhöhte

Werte der SDNN sprechen für eine parasympathische Beeinflussung am Sinusknoten. Eine hohe HRV entspricht einem hohen SDNN-Wert, eine niedrige HRV einem niedrigen SDNN-Wert (Sammito and Böckelmann 2015). Allerdings wird die zeitliche Abfolge der NN-Intervalle nicht beachtet, was die SDNN als ungenauen Parameter charakterisieren lässt (Camm et al. 1996).

Aus den NN-Intervallen einer Langzeit-EKG-Messung kann der Wert **SDANN** (englisch: standard deviation of the average NN-intervals) abgeleitet werden. Das ist die Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-minütigen Abschnitte der Gesamtaufnahme. Dieser Parameter erfasst auch langfristige Schwankungen (Camm et al. 1996, von Borell et al. 2007).

Ebenfalls bei Langzeit-Messungen kann der Wert **SDNN Index** berechnet werden. Er ergibt sich aus den durchschnittlichen SDNN-Werten, die für alle 5-Minuten-Abschnitte der Langzeitaufnahme berechnet werden (Malik 1997).

Der Wert **RMSSD** (englisch: root mean square of successive differences) gehört zur zweiten Gruppe der zeitbezogenen Parameter. Dieser Wert wird aus den Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen berechnet. Er ist die Wurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen. Er beschreibt die Änderung eines Herzschlags zum nächsten und ist somit ein für Vagusaktivität sprechender und mit der HF-Komponente der Spektralanalyse korrelierender, sensitiver Parameter (Camm et al. 1996, Malik 1997). Der RMSSD ist im Gegensatz zu anderen HRV-Parametern weitgehend unbeeinflusst von der Atmung bzw. der respiratorischen Sinusarrhythmie (Hill and Siebenbrock 2009).

Die Werte **NN50** und **pNN50** geben die Anzahl (NN50) bzw. den prozentualen Anteil (pNN50) der benachbarten NN-Intervalle an, die sich mehr als 50 ms voneinander unterscheiden. Diese Parameter stehen in Wechselwirkung mit dem Wert RMSSD und sind ebenso gute Schätzer der vagalen Aktivität (von Borell et al. 2007).

Neben den oben genannten, statistisch errechneten Parametern gibt es geometrisch erstellte Parameter der zeitbezogenen HRV-Analyse. Eine Serie von NN-Intervallen kann in ein geometrisches Muster umgeformt werden, wie zum Beispiel die Dichteverteilung der NN-Intervalle oder den Lorenz-Plot der NN-Intervalle (Camm et al. 1996).

Der Wert **HRV triangular index**, auch das Dichteverteilungsmuster, wird aus dem Integral der Dichteverteilung errechnet, in dem die Anzahl der NN-Intervalle durch die

maximale Dichteverteilung dividiert wird. Ebenfalls geometrische Werte sind der **TINN** (englisch: triangulation interpolation of NN interval histogram) sowie die Erstellung eines **Lorenz-Plots** (Camm et al. 1996, Malik 1997). Der Vorteil der geometrischen Methoden liegt darin, dass die Werte relativ unbeeinflusst von Schwankungen sind (Malik et al. 1993). Repräsentative, geometrische Muster erhält man allerdings erst ab einer Messlänge von 20 Minuten, was diese Methode nur für Langzeit-Messungen nutzbar macht (Camm et al. 1996, von Borell et al. 2007).

Eine Übersicht der zeitbezogenen HRV-Parameter ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Parameter der zeitbezogenen HRV-Analyse (modif. nach Sammito et al. (2014))

Parameter der zeitbez. Analyse	Mess-einheit	Definition	Indikator der...	Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems
SDNN	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich	Gesamtvariabilität	Keine klare Zuordnung
SDANN	ms	Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-minütigen Abschnitte der Gesamtaufnahme	Kurz- und Langzeitvariabilität	Keine klare Zuordnung
SDNN Index	ms	Mittelwert der Standardabweichungen von allen NN-Intervallen von 5-Minuten-Sequenzen einer Langzeit-Aufnahme	Langzeitvariabilität	Keine klare Zuordnung
RMSSD	ms	Wurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen	Kurzzeitvariabilität	Parasympathikus
NN50	ohne	Anzahl der benachbarten NN-Intervalle, die sich mehr als 50 ms voneinander unterscheiden	Spontanvariabilität	Parasympathikus
pNN50	%	Prozentualer Anteil der benachbarten NN-Intervalle, die sich mehr als 50 ms voneinander unterscheiden	Spontanvariabilität	Parasympathikus
HRV triangular index	ohne	Integral der Dichteverteilung	Langzeitvariabilität	Keine klare Zuordnung
TINN	ms	Länge der Basis des minimalen quadratischen Unterschiedes der triangulären Interpolation für den höchsten Wert des Histogramms aller NN-Intervalle	Langzeitvariabilität	Keine klare Zuordnung

2.2.2 Frequenzbezogene Analyse

Bei der frequenzbezogenen HRV-Analyse (englisch: frequency domain) wird aus den NN-Intervallen ein Leistungsspektrum errechnet. Hierbei wird zwischen parametrischen und nicht-parametrischen Methoden unterschieden (Camm et al. 1996). Am

häufigsten wird die Spektralanalyse (auch engl. power spectral analysis, **PSA**) über die nicht-parametrische **Fast-Fourier-Transformation** (FFT) oder über die parametrische **Autoregression** (AR) angewendet (Sammito and Böckelmann 2015). Vorteile der nicht-parametrischen Methode (FFT) sind die Einfachheit des Algorithmus und die schnelle Weiterverarbeitung. Vorteile der parametrischen Methoden (AR) sind die unabhängige Unterscheidung der einzelnen Frequenzbereiche und die automatische Berechnung dieser Frequenzbereiche (Camm et al. 1996). Bei der FFT werden die Zeitreihen aus NN-Intervallen additiv in ihren Mittelwert sowie in eine Summe von Sinusfunktionen zerlegt, was grafisch auf der y-Achse in der Amplitude der Sinusfunktion in Millisekunden und auf der x-Achse ihrer Frequenz in Millihertz dargestellt wird (Sammito and Böckelmann 2015).

Bei Kurzzeit-Messungen von 2 bis 5 Minuten können drei Frequenzbereiche unterschieden werden: der sehr niedrige Frequenzbereich (**VLF**, englisch: very low frequency), der niedrige Frequenzbereich (**LF**, englisch: low frequency) und der hohe Frequenzbereich (**HF**, englisch: high frequency). Bei Langzeitmessungen kann der ultra-niedrige Frequenzbereich (**ULF**, englisch: ultra low frequency) unterschieden werden (Camm et al. 1996, Berntson et al. 1997). Bisher ist die physiologische Erklärung für den VLF-Bereich nicht ganz geklärt. Möglicherweise beeinflussen die Thermoregulation und das Renin-Angiotensin-System sowie andere hormonelle Systeme den VLF-Bereich (McCraty and Shaffer 2015). Es wird empfohlen, eine Interpretation der VLF von kurzzeitigen Messungen (unter 5 Minuten) zu vermeiden (Camm et al. 1996). Die Frequenzbereiche werden normalerweise in der Einheit ms^2 angegeben, HF und LF können aber auch in normalisierten Einheiten (normalized units, n.u.) angegeben werden. Dies repräsentiert die relative Leistung des jeweiligen Frequenzbereichs proportional zur Gesamtleistung (englisch: total power) minus den VLF-Bereich (Camm et al. 1996). Die Frequenzbereiche der HRV sind beeinflusst durch die Atemfrequenz. Mit steigender Atemfrequenz nehmen HF und LF ab, weshalb die Atemfrequenz bei einer HRV-Untersuchung parallel beachtet werden sollte (Brown et al. 1993).

Der **HF-Bereich** spiegelt die parasymphatische oder vagale Aktivität wider und wird oftmals auch „respiratorischer Frequenzbereich“ genannt (McCraty and Shaffer 2015). Die Herzfrequenz variiert mit dem Atemzyklus, was auch als respiratorische Sinusarrhythmie (kurz: RSA) bezeichnet wird. Während der Inspiration wird zentral die

vagale Efferenz unterdrückt, was zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führt. Bei der Expiration ist der vagale Einfluss wiederhergestellt, sodass sich die Herzfrequenz erniedrigt (Eckberg 1983). Die RSA kommt am meisten im HF-Bereich zum Ausdruck (Hill and Siebenbrock 2009). Den vagalen Einfluss des HF-Bereichs zeigen auch Studien, die eine parasympathische Aktivität blockieren oder forcieren. Beispielsweise verringert sich HF signifikant bei vagotomierten Hunden (Hedman et al. 1995), während sich HF bei vagaler Stimulation bei Pferden erhöht (Oel et al. 2010).

Der **LF-Bereich** spiegelt weitgehend die sympathische Aktivität wider und fällt beim Menschen in den Bereich von 0,04 bis 0,15 Hz (McCraty and Shaffer 2015). In früheren Studien wird dieser Bereich auch „Barorezeptor-Spektrum“ genannt, weil er hauptsächlich die Barorezeptor-Aktivität im Ruhezustand repräsentiert (Malliani 1995). Barorezeptoren finden sich als sensitive Mechanorezeptoren in den Ventrikeln, der Vena cava, im Sinus caroticus und in der Aorta. Der Vagusnerv sendet die Barorezeptorsignale ans Gehirn, wodurch eine Änderung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks hervorgerufen wird. Im Frequenzbereich um 0,1 Hz findet beim Menschen und vielen anderen Säugern die Hauptresonanz dieses Mechanismus statt (McCraty and Shaffer 2015). Während der Sympathikus nicht viel Einfluss auf Frequenzbereiche über 0,1 Hz hat, beeinflusst der Parasympathikus das Herz bis 0,05 Hz. Dies führt bei niedrigen Atemfrequenzen zu Oszillationen bis in den LF-Bereich (Ahmed et al. 1982).

Ein weiterer Wert der frequenzbezogenen HRV-Analyse ist die **LF/HF-Ratio**, welche die autonome Balance wiedergeben soll. Eine niedrige LF/HF-Ratio gibt eine vermehrte parasympathische Aktivität wieder, was hauptsächlich durch eine Reduktion von LF zustande kommt. Eine hohe LF/HF-Ratio könnte eine erhöhte sympathische Aktivität im Vergleich zur parasympathischen Aktivität darstellen, was aber auch gleichzeitig eine erhöhte vagale Aktivität bei niedriger Atemfrequenz bewirken kann. Daher sollten die Frequenzbereiche HF und LF immer mit in die Interpretation des Quotienten miteinbezogen werden (McCraty and Shaffer 2015).

Für den Menschen sind von der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology“ (Camm et al. 1996) folgende Frequenzbereiche festgelegt:

ULF (ultra low frequency): $\leq 0,003$ Hz

VLF (very low frequency): $0,003 - 0,04$ Hz

LF (low frequency): $0,04 - 0,15$ Hz

HF (high frequency): $0,15 - 1,4$ Hz

Eine Übersicht der frequenzbezogenen HRV-Parameter ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Parameter der frequenzbezogenen HRV-Analyse (modif. nach Sammito et al. (2014))

Parameter der frequenzbez. Analyse	Mess-einheit	Definition	Indikator der...	Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems
TP	ms ²	Total power: Gesamtleistung oder Gesamtspektrum; entspr. Energiedichte im Spektrum von 0,0001 bis 0,4 Hz	Gesamtvariabilität	Keine klare Zuordnung
ULF	ms ²	Ultra very low frequency power: Leistungsdichtespektrum unter 0,003 Hz	Keine klare Zuordnung	Keine klare Zuordnung
VLF	ms ²	Very low frequency power: Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,003 bis 0,04 Hz	Keine klare Zuordnung	Sympathikus
LF	ms ²	Low frequency power: Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz	Keine klare Zuordnung	Sympathikus
HF	ms ²	High frequency power: Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hz	Keine klare Zuordnung	Parasympathikus
LF/HF	keine	Quotient der sympathovagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF)	Keine klare Zuordnung	Sympathikus und Parasympathikus

2.2.3 Messmethoden bei Schweinen

Beim Schwein ist die HRV-Analyse in der Literatur mehrfach beschrieben. Die Datenerfassung erfolgt je nach Studie durch invasive, aber auch durch nicht-invasive Messmethoden.

Invasive Messungen erfolgen durch implantierte Sender und subkutane oder intramuskuläre Elektroden (de Jong et al. 2000, Krause et al. 2016) bzw. durch implantierte Katheter in Blutgefäßen (Scalzo 1992, Mesangeau et al. 2000). Die EKG-Messung zählt zu den nicht-invasiven Methoden und erfolgt, je nach Studie, durch stationäre EKGs (Khan et al. 2001, Voss et al. 2004, Lauscher et al. 2011, Mahajan et al. 2017) oder telemetrisch (Suzuki et al. 1998, Kuwahara et al. 1999, Kuwahara et al. 2004, Olmstead et al. 2005). Es gibt ebenfalls mehrere Studien unter Anwendung von telemetrischen Brustgurtsystemen der Firma Polar (Marchant-Forde and Marchant-Forde 2004, Marchant-Forde et al. 2004, Döpjan et al. 2011, Zupan et al. 2012, Mahnhardt et al. 2014, Leliveld et al. 2016). Im Folgenden soll auf die Studien von Kuwahara et al. (1999) und Marchant-Forde et al. (2004) näher eingegangen werden.

Kuwahara et al. (1999) nutzen bei Göttinger Minipigs ein telemetrisches EKG-Gerät, dessen Elektroden in einer von Suzuki et al. (1998) speziell für Minipigs entwickelten Jacke verbaut sind. Die Studie untersucht die Spektralanalyse (PSA) der HRV zur Beurteilung des autonomen Nervensystems im Zusammenhang mit dem circadianen Rhythmus. Die Autoren verwenden folgenden Studienaufbau: Insgesamt wurden zehn Schweine in Einzelhaltung für die Studie genutzt. Drei von ihnen wurden zuvor mit intravasalen Kathetern versehen, die eine Blutdruckmessung sowie die Applikation von Medikamenten erlaubten. Zum einen wurden die Tiere im Tag-Nacht-Rhythmus gemessen, bei den Katheter-ausgestatteten Tieren wurde zusätzlich eine autonome Blockade mittels dem Sympathomimetikum Atropin und dem Sympatholytikum Propranolol durchgeführt.

Die Ergebnisse erbringen folgende **Frequenzbereiche für das Schwein:**

VLF (very low frequency): 0 – 0,01 Hz

LF (low frequency): 0,01 – 0,07 Hz

HF (high frequency): 0,07 – 1,0 Hz

Es kann ebenfalls festgestellt werden, dass die Atemfrequenz und die Herzfrequenz maximal bei etwa 0,14 Hz miteinander interagieren. Die autonome Blockade mittels Atropin hat zur Folge, dass sowohl HF als auch LF signifikant sinken, der LF/HF-Quotient steigt signifikant. Propranolol hat keinen signifikanten Einfluss auf die PSA-Parameter, jedoch auf die Herzfrequenz, die signifikant sinkt. Dies spricht für einen parasympathischen Einfluss auf die Werte LF und HF, dagegen für einen sympathischen Einfluss nur bei LF. Im Zusammenhang mit dem circadianen Rhythmus sind die Parameter LF und HF in der Dunkelphase signifikant höher, der LF/HF-Quotient ist signifikant niedriger, was einen parasympathischen Einfluss während der Dunkelphase ableiten lässt. Eine Folgestudie von Kuwahara et al. (2004) zeigt, dass Gruppenhaltung das circadiane HRV-Muster bis zu zwei Wochen nach dem Vergesellschafteten der Tiere wegfallen lässt.

Marchant-Forde et al. (2004) untersuchen die Exaktheit und Anwendbarkeit eines telemetrischen Brustgurtsystems der Firma Polar (24-h Polar RR Monitor, Polar Electro Oy, Finnland) im Vergleich zu einem telemetrischen EKG-Gerät mit folgendem Studienaufbau: Die Tiere wurden mit beiden Geräten ausgestattet und in Einzelhaltung jeweils 10 Minuten gemessen. Insgesamt gab es 0,81 % Messfehler bei dem Gerät der Firma Polar, welche die Autoren in fünf verschiedene Error Typen verschiedener EKG-Morphologie einteilten. Die Messfehler des Polar-Gerätes beeinflussten die HRV-Parameter, der RMSSD war bis zu 50 % höher als der aus den EKG-Daten errechnete. Die Artefakte beeinflussten ebenfalls die frequenzbezogenen Parameter, sodass die parasympathische Aktivität überschätzt und die sympathische Aktivität unterschätzt wurde. Die RR-Abstände sowie die HRV-Daten des EKGs wurden mit den unbereinigten sowie den bereinigten Daten des Polar-Gerätes statistisch mit der Bland-Altman-Analyse miteinander verglichen. Diese ergab, dass die unbereinigten Daten des Polar-Gerätes nicht mit den EKG-Daten übereinstimmen, jedoch die Geräte nach Artefaktbereinigung vergleichbar waren.

2.2.4 Messmethoden bei anderen Tierarten

Bei Rindern erfolgen die HRV-Messungen je nach Studie telemetrisch sowohl mittels am Körper befestigter Elektroden (Konold et al. 2011, Kovacs et al. 2013, Kovacs et al. 2015), als auch mit Brustgurtsystemen (Johns et al. 2015). Fieguth (2014) nutzt

sowohl ein telemetrisches EKG (Televet[®] 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Deutschland; im Folgenden abgekürzt als Televet 100), als auch ein Gurtsystem der Firma Polar. Der für Pferde entwickelte Polar-Brustgurt enthält zwei verbaute Elektroden, die den Rindern auf der linken Körperseite in Höhe des Olecranon sowie der Skapula angelegt wurden. Die genutzten Rinder wurden zeitgleich mit beiden Geräten ausgestattet. Die drei Elektroden des Televet 100 wurden ebenfalls auf der linken Körperseite angelegt: eine in der Sternalgegend und zwei unterhalb der Brustwirbel. Die statistische Auswertung beider Geräte ergab eine gute Übereinstimmung der Daten sowie die Anwendbarkeit beider Geräte bei korrektem Anlegen für die Tierart Rind. In der Literatur ist weiterhin zu erkennen, dass eine telemetrische HRV-Messung bei Rindern auch am nicht-fixierten Tier durchführbar ist (Kovacs et al. 2013, Fieguth 2014, Johns et al. 2015, Kovacs et al. 2015).

Bei Studien mit Ziegen erfolgen die HRV-Messungen ebenso telemetrisch. Aschwanden et al. (2008) nutzten ein EKG-Holter mit drei angeschlossenen Elektroden, welche an der linken Schulter, der linken Armbeuge sowie links am Kreuzbein angebracht wurden. Mit einer elastischen Bandage wurden das Gerät selbst sowie die austretenden Kabel zu den Elektroden am Tier fixiert. Anschließend waren Messungen am freilaufenden Tier möglich. Schilling (2013) verwendete ebenfalls an der linken Körperseite der Tiere befestigte Elektroden mit einem Herzfrequenzmonitor der Firma Polar.

Bei Pferden überwiegen ebenfalls die telemetrischen Methoden. Zum einen werden telemetrische EKG-Holter mit Klebeelektroden verwendet (van Breda 2006, Matsuura et al. 2010, Zebisch et al. 2014, Faust 2015, McConachie et al. 2016), zum anderen Brustgurt-Systeme mit integrierten Elektroden (Schmidt et al. 2010, Munsters et al. 2013, Pasing et al. 2013, Loftus et al. 2016). Zebisch et al. (2014) nutzten ein EKG-Gerät mit drei Elektroden, von denen zwei am Sternum und der linken Thoraxwand und eine zwischen den beiden anderen Elektroden platziert wurden. Die Pferde konnten während der Messung geritten werden. Schmidt et al. (2010) erfassten die HRV-Parameter mit einem Brustgurtsystem der Firma Polar. Der Brustgurt wurde so angelegt, dass die fest verbauten Elektroden an der rechten Schulter und in der Mitte des linken Thorax anlagen. Eine Messung während des Trainings war auch hier möglich.

Auch bei Studien mit Hunden werden telemetrische HRV-Messungen durchgeführt. Mittels Klebeelektroden und mobilen EKG-Holtern sind Langzeitmessungen an nicht-

fixierten Hunden in ihrer gewohnten Umgebung möglich. Die Befestigung der EKG-Geräte erfolgte je nach Studie mittels einer elastischen Bandage und einer auf den Hund zugeschnittenen Weste (Rasmussen et al. 2012) oder auch an einem Geschirr (Zupan et al. 2016). Ebenso werden stationäre EKG-Geräte beschrieben. Bergfeld et al. (2015) untersuchen die HRV unter Allgemeinanästhesie, Varga et al. (2018) bei liegenden Hunden.

2.2.5 Einfluss von Stress

Bei Schweinen wird ein möglicher Zusammenhang von HRV und Stress mehrfach beschrieben. Bei Absetzferkeln konnte in einer Untersuchung von de Jong et al. (2000) ein Abfall der RR-Intervalle bzw. Anstieg der Herzfrequenz nach verschiedenen Stressprovokationstests, wie der Vergesellschaftung mit einem fremden Artgenossen, beobachtet werden. Die HRV-Parameter änderten sich nicht signifikant, was die Autoren auf ein sympathovagales Gleichgewicht während der Tests zurückführten. Leliveld et al. (2016) untersuchten das Verhalten und die HRV bei Absetzferkeln zum Thema Emotionen. Die Tiere wurden Provokationstests, wie plötzlichen Geräuschen oder Belohnungen ausgesetzt. Zuvor wurden die Tiere entweder positiv (zum Beispiel mit Beschäftigungsmaterial), negativ (zum Beispiel mit der Exposition von unbekanntem Objekten) oder gar nicht auf diese Provokationen konditioniert. Negativ konditionierte Schweine zeigten nach den Tests einen Abfall des LF-Wertes, positiv konditionierte Schweine zeigten dagegen einen Abfall des Wertes SDNN. Die HRV-Analyse zusammen mit der Verhaltensbeobachtung könnte laut den Autoren eine Methode darstellen, Emotionen bei Schweinen messbar zu machen. In einer Studie von Mahnhardt et al. (2014) wirkte sich positiver Stress bei Schweinen durch Erwartung auf Futter und Futter-Tonsignale auf einen Anstieg der parasymphatischen Parameter SDNN und RMSSD aus, dagegen sank die Herzfrequenz kurz vor der Fütterung und stieg währenddessen wieder an. Geverink et al. (2002) untersuchten die HRV im Zusammenhang mit Zwangsmaßnahmen an der Oberkieferschlinge. Die verwendeten Jungsaueen wurden im Absetzferkelalter zuvor einem Verhaltenstest unterzogen. Beim „Rücklage-Test“ (englisch: backtest) wurden die Absetzferkel für 60 Sekunden auf dem Rücken fixiert. Je nach Abwehrverhalten wurden die Tiere in Gruppen eingeteilt von sich stark wehrenden (englisch: high-resisting) und sich wenig wehrenden Schweinen (englisch: low-resisting) eingeteilt. Fixiert an der Oberkieferschlinge waren die Lautäußerungen signifikant höher bei den sich stark wehrenden Schweinen innerhalb der ersten

Minute, der Blutkortisolspiegel war 45 Minuten nach der Fixation bei den sich wenig wehrenden Schweinen signifikant erhöht. Die Herzfrequenz sank in beiden Gruppen, die HRV-Parameter blieben allerdings unbeeinflusst.

Bei Kühen und Kälbern spiegelt sich Stress in der HRV wider. Stress bei Kälbern, ausgelöst durch äußere Faktoren wie Hitzestress und innere Faktoren wie Durchfälle, bewirkt einen Abfall der zeitbezogenen Parameter SDNN, RMSSD und SDANN sowie einen Anstieg der frequenzbezogenen Parameter HF, LF und LF/HF (Mohr et al. 2002). Kovacs et al. (2015) beschreiben die HRV bei Kühen im peripartalen Zeitraum, um eine Aussage über den Beginn der Kalbung sowie eine Stressmessung während der Kalbung vorzunehmen. 12 Stunden bis kurz vor der Kalbung zeigen sich erhöhte, sympathische HRV-Parameter (wie LF/HF), unmittelbar vor der Kalbung überwiegen die parasymphathischen Anteile, was die Autoren als Konsequenz des Oxytocinausschüttung sehen. Während der Kalbung fielen die parasymphathischen Anteile wieder.

Bei Pferden wird die HRV als Stressantwort unterschiedlich beschrieben. So finden sich keine signifikanten HRV-Parameter bei Pferden, die mit der unphysiologischen Hyperflexionshaltung (so genannter Rollkur) geritten werden. Es gibt jedoch einen Anstieg des Blutcortisolspiegels (Zebisch et al. 2014). In einer Untersuchung von van Breda (2006) ebenfalls zur Hyperflexionshaltung, haben die in Rollkur gerittenen Pferde in der Messung nach dem Training eine signifikant höhere sympathische Aktivität (Erhöhung von LF und LF/HF) als die in physiologischer Kopf-Hals-Haltung gerittenen Dressurpferde. Während des Trainings sind beide Gruppen jedoch ohne signifikante Unterschiede. Munsters et al. (2013) können keine Änderungen der HRV-Parameter während eines Flugtransportes bei Pferden feststellen, jedoch signifikante Herzfrequenz- und Verhaltensänderungen. In einer Untersuchung nach Ohmura et al. (2012) gibt es eine Erhöhung von LF während eines Flugtransportes von Pferden im Vergleich zu einem Straßentransport. Die Parameter HF und LF/HF zeigen keine signifikanten Änderungen. Das erste Training von Jungpferden zeigt sich in einer Erniedrigung der für parasymphathische Aktivität sprechenden, zeitbezogenen Parameter SDNN und RMSSD (Schmidt et al. 2010).

Auch in der humanmedizinischen Literatur finden sich Untersuchungen zu HRV und Stress, auch im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen. Eine Veränderung der HRV-Parameter wird bei vielerlei psychischen Erkrankungen bei Menschen be-

schrieben. So wird auch bei Depressionen eine reduzierte parasympathische Modulation im HF-Wert sowie eine erhöhte LF/HF-Ratio gemessen. Bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen sind in der Literatur ähnliche Ergebnisse zu finden. Es wird von einer generellen Reduktion der HRV gesprochen, am meisten von der Reduktion der Parameter LF, HF, RMSSD und SDNN sowie von einer Erhöhung des LF/HF-Quotienten (Sammito et al. 2015).

Zur besseren Übersicht sind relevante Studien und deren Ergebnisse in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: HRV-Untersuchungen in Zusammenhang mit Stress

Studie (Jahr)	Spezies	Mögliche Stressprovokation	Relevante HRV-Parameter (p < 0,05)
de Jong et al. (2000)	Schwein	Provokationstests	–
Leliveld et al. (2016)	Schwein	Provokationstests mit vorheriger Konditionierung	Negativ Konditionierte: LF ↓ Positiv Konditionierte: SDNN ↓
Mahnhardt et al. (2014)	Schwein	Erwartung auf Futter	SDNN, RMSSD ↑
Geverink et al. (2002)	Schwein	Fixation an Oberkieferschlinge	–
Mohr et al. (2002)	Rind	Hitzestress Durchfall	SDNN, RMSSD, SDANN ↓ HF, LF, LF/HF ↑
Kovacs et al. (2015)	Rind	Kalbung	12h vor Kalbung: LF/HF ↑
Zebisch et al. (2014)	Pferd	„Rollkur“	–
van Breda (2006)	Pferd	„Rollkur“	Nur nach dem Training: LF, LF/HF ↑
Munsters et al. (2013)	Pferd	Flugtransport	–
Ohmura et al. (2012)	Pferd	Flug- und Straßen-transport	Bei Flugtransport: LF ↑
Schmidt et al. (2010)	Pferd	Erstes Training von Jungpferden	SDNN, RMSSD ↓
Sammito et al. (2015)	Mensch	Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)	HF, LF, RMSSD; SDNN ↓ LF/HF ↑

↑ = signifikanter Anstieg; ↓ = signifikanter Abfall

2.2.6 Einfluss von Schmerz

Bei Schweinen gibt es vereinzelte HRV-Untersuchungen, die mögliche, schmerzhafte Konstitutionen am Tier beschreiben. Martin Cancho et al. (2006) untersuchen Schweine unter Allgemeinanästhesie bei einer Ovariectomie. Die Prämedikation der Anästhesie erfolgt mit Ketamin-Diazepam, die Aufrechterhaltung inhalativ mit Sevofluran. Unter anderem werden die aus den frequenzbezogenen Parametern LF und HF errechneten Quotienten $LF/(LF+HF)$, $HF/(LF+HF)$ und LF/HF untersucht. Der für sympathische Aktivität sprechende Wert $LF/(HF+LF)$ steigt signifikant zum Basiswert (in Anästhesie vor OP-Beginn) bei allen intraoperativen Schritten, am meisten nach trachealer Intubation, nach chirurgischer Manipulation am Ovar und der Naht am Peritoneum. Analog dazu sinkt der für parasympathische Aktivität sprechende Wert $HF/(LF+HF)$ signifikant bei allen intraoperativen Schritten. Der LF/HF -Quotient steigt signifikant zum Basiswert bei den Schritten Intubation, Hautschnitt, Manipulation am Ovar und Naht am Peritoneum. Zupan et al. (2012) untersuchen HRV-Parameter im Zusammenhang mit Schwanzkannibalismus bei Schweinen. Die HRV-Messung erfolgt einerseits in Ruhe sowie während eines Verhaltenstests. Bei der Ruhemessung ist allein die LF/HF -Ratio signifikant höher bei den Opfern von Schwanzkannibalismus im Vergleich zu den anderen Tieren.

Beim Pferd wird mehrfach in der Literatur eine mögliche Schmerzassoziation mit HRV-Parametern untersucht. In einer Untersuchung von Rietmann et al. (2004) werden Pferde, die an Hufrehe leiden, mittels EKG-Messung untersucht. Die HRV-Parameter werden mit einem klinischen, orthopädischen Index und der Frequenz der Gewichtsverlagerung auf kontralaterale Gliedmaße verglichen, um die Schmerzintensität objektiv am Tier zu beurteilen. Zusätzlich wird der Einsatz von NSAIDs auf die HRV-Parameter und den orthopädischen Index untersucht. Es gibt eine positive Korrelation von LF, HF und LF/HF mit dem orthopädischen Index sowie eine negative Korrelation von HF und der Frequenz der Gewichtsverlagerung. Mit der Gabe von NSAIDs geht LF zurück, HF steigt simultan an, jedoch nicht signifikant.

Während einer Kastration bei Pferden unter Allgemeinanästhesie gibt es einen signifikanten Anstieg von LF während des Zuges an den Samensträngen und der Durchtrennung dieser (Oel et al. 2010). Ebenfalls nach Oel, Gehards et al. (2010, 2014) führt

der Zug an den Augenmuskeln während einer Bulbusexstirpation bei allgemeinanästhesierten Pferden zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz und Anstieg von HF, aufgrund einer Vagusreizung durch Aktivierung des okulokardialen Reflexes. Faust (2015) beschreibt den Zusammenhang von HRV bei Kolikpatienten eingeteilt nach Behandlung (konservativ oder chirurgisch) und nach infauster Prognose (Euthanasie) an verschiedenen Tagen. Chirurgisch behandelte Koliker zeigen wie auch zu euthanasierende Koliker signifikant niedrigere HF-Werte und höhere LF-Werte. Zudem zeigen sie einen signifikanten Anstieg von LF/HF im Vergleich zu den konservativ behandelten Kolikern. McConachie et al. (2016) untersuchen Pferde nach explorativer Laparotomie mit und ohne ischämische, gastrointestinale Läsionen zu unterschiedlichen, postoperativen Zeitpunkten. Patienten mit ischämischen Läsionen haben signifikant höhere postoperative Herzfrequenzen und reduzierte zeitbezogene HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, pNN50) im Vergleich zu den Patienten ohne ischämische Läsionen. Patienten, die überlebten, zeigen signifikant niedrigere postoperative Herzfrequenzen und LF-Werte als die Patienten mit infauster Prognose.

Bei Kühen wird die HRV-Analyse im Zusammenhang mit schmerzhaften Zuständen ebenfalls mehrfach beschrieben. Stewart et al. (2010) untersuchen die HRV bei Kälbern während einer chirurgischen Kastration mit und ohne Lokalanästhesie sowie die Augentemperatur, die mit sympathischer Aktivität ansteigen soll. Während den chirurgischen Manipulationen sowohl mit als auch ohne Lokalanästhesie steigen bzw. sinken signifikant die HRV-Parameter RMSSD und LF. Stojkov et al. (2015) beschreiben die HRV-Analyse im Zusammenhang mit Metritis während der rektalen Palpation (mit und ohne uterine Palpation). Für die klinische Schmerzbeobachtung verwenden die Autoren die Rückenkrümmung während der rektalen Palpation. Bei Patientinnen mit Metritis werden signifikant höhere LF-Werte gemessen, die positiv mit der vermehrten Rückenkrümmung korrelierten. Die zeitbezogenen Parameter SDNN und RMSSD sinken bei der rektalen Untersuchung mit uteriner Palpation. Frondelius et al. (2018) untersuchen den postoperativen Einfluss von NSAIDs bei Kühen nach subkutaner Operation im Zusammenhang mit zeitbezogenen HRV-Parametern. Die Tiere, die postoperativ NSAID erhalten, haben einen signifikant niedrigeren SDNN.

Den Einfluss der HRV auf experimentell induzierten Schmerz beim gesunden Menschen beschreiben Koenig et al. (2014) in einem Übersichtsartikel. Insgesamt werden

20 Studien in die Auswertung einbezogen. Alle befassen sich mit kurzzeitigen, nozizeptiven Stimuli an wachen, gesunden Erwachsenen. Das Hauptergebnis ist ein Abfall des frequenzbezogenen Parameters HF sowie ein Anstieg von LF und LF/HF.

Logier et al. (2010) entwickeln einen aus der HRV errechneten Analgesia Nociception Index (kurz ANI) zur verbesserten Schmerzüberwachung bei Menschen unter Allgemeinanästhesie. Der ANI ist ein aus den frequenzbezogenen HRV-Parametern HF und LF berechneter Wert, der während der Operation in Echtzeit errechnet werden kann. Während einer schmerzhaften, chirurgischen Manipulation sinkt der ANI bei den in der Untersuchung gemessenen Patienten signifikant.

Eine ähnliche Fragestellung zum Narkosetiefemonitoring mittels HRV-Analyse untersuchen Bergfeld et al. (2015) bei Hunden. Verschieden kombinierte Anästhetika in verschiedenen Narkosetiefen werden untersucht. In Narkose wird eine elektrische, nozizeptive Stimulation durchgeführt. Die Ergebnisse sind, dass weder aus den RR-Intervallen noch aus den HRV-Parametern eine Differenzierung der Narkosetiefe und Zielkonzentration der Anästhetika möglich ist. Die Nozizeption zeigt sich im signifikanten Abfall der RR-Intervalle. Bei der flachen Narkosetiefe zeigt sich ein signifikanter Anstieg von LF, jedoch alleine in einer der verwendeten Kombinationsanästhesien.

In Tabelle 4 sind zur besseren Übersicht die relevanten Studien und deren Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4: HRV-Untersuchungen in Zusammenhang mit schmerzhaften Zuständen

Studie (Jahr)	Spezies	Mögliche Schmerzprovokation	Relevante HRV-Parameter (p < 0,05)
Martin Cancho et al. (2006)	Schwein	Ovariectomie unter Sevofluran-Inhalationsnarkose (inkl. In-tratracheale Intubation)	LF/(HF+LF) ↑; HF/(HF+LF) ↓ bei allen intraoperativen Schritten LF/HF ↑ bei Intubation, Hautschnitt, Manipulation an Ovar und Peritoneum
Zupan et al. (2012)	Schwein	Schwanzbeißen (Opfer)	LF/HF ↑
Rietmann et al. (2004)	Pferd	Hufrehe	Korrelation LF, HF und LF/HF mit orthopädischem Index
Oel et al. (2010)	Pferd	Kastration	Zug am Samenstrang und Durchtrennung: LF ↑
Oel et al. (2010), Oel et al. (2014)	Pferd	Bulbusexstirpation	Okulokardialer Reflex: HF ↑; HR ↓
Faust (2015)	Pferd	Kolik	Chirurgisch behandelte und euthanasierte Koliker: LF ↑, HF ↓; LF/HF ↑
McConachie et al. (2016)	Pferd	Laparotomie (postoperativ)	Pferde mit ischämischen Läsionen: HR ↑; SDNN, RMSSD, pNN50 ↓ Überlebende Pferde: HR, LF ↓
Stewart et al. (2010)	Rind (Kalb)	Kastration mit und ohne Lokalanästhesie	mit und ohne Lokalanästhesie: RMSSD ↑, LF ↓
Stojkov et al. (2015)	Rind	Metritis (rektale Palpation)	Metritis: LF ↑; SDNN, RMSSD ↓ bei uteriner Palpation
Frondelius et al. (2018)	Rind	Subkutane Operation (postoperativ) mit und ohne NSAID	Mit NSAID: SDNN ↑
Koenig et al. (2014)	Mensch	Kurzzeitige Schmerzstimuli an gesunden, wachen Erwachsenen (Review)	LF, LF/HF ↑; HF ↓
Logier et al. (2010)	Mensch	Analgesia Nociception Index (ANI)	bei schmerzhaften, intraoperativen Stimuli: ANI ↓
Bergfeld et al. (2015)	Hund	Elektrische nozizeptive Stimuli unter Allgemeinanästhesie	RR-Intervalle ↓ flache Narkose (nur eine von drei Versuchsgruppen): LF ↑

↑ = signifikanter Anstieg; ↓ = signifikanter Abfall

2.2.7 Einfluss von Anästhesie

Da bei Schweinen allein die Kombination aus Ketamin und Azaperon zur Allgemeinanästhesie zugelassen ist (Saugferkel ausgenommen), beschränkt sich die Literaturrecherche auf die Wirkstoffe Ketamin und Azaperon.

Ketamin führt zum Anstieg der Herzfrequenz sowie des Blutdrucks (Takki et al. 1972, Schmid 1980). Dies ist auf eine zentrale sympathomimetische Wirkung des Ketamins zurückzuführen. Ursache dieser Wirkung ist die Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen durch Ketamin (Takki et al. 1972, Engelhard and Werner 2017). Hörnchen and Tauberger (1980) sehen die Steigerung der Herzfrequenz als Folge einer „zentralen Vagushemmung“ an.

Eine Untersuchung von Komatsu et al. (1995) ergibt, dass beim Menschen die Gabe von Ketamin in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht signifikant Werte der HRV-Analyse beeinflusst: LF (n.u.) steigt signifikant an, während HF (n.u.) signifikant sinkt. Die Autoren führen dies auf eine ketaminassoziierte, sympathische Aktivierung zurück.

Für **Azaperon** ergibt die Literaturrecherche keine relevanten Veröffentlichungen bezüglich des Einflusses auf die HRV-Analyse. Es finden sich Aussagen zum Einfluss von Azaperon auf die Herzfrequenz sowie chemisch verwandter Neuroleptika auf HRV-Parameter.

Bei Schweinen beschreibt Lang (1970) eine im wesentlichen unveränderte Herzfrequenz nach intramuskulärer Azaperon-Injektion in den Dosierungen 1,5 – 6 mg/kg. Bei anfänglich erregten Schweinen wird ein Abfall der Herzfrequenz beobachtet. Löscher (2002a) beschreibt, dass Azaperon bei bestimmungsgemäßer Dosierung keinen Einfluss auf die Herzfrequenz hat. Haloperidol, ein Butyrophenonderivat wie Azaperon, zeigt bei Ratten keinen signifikanten Einfluss auf Herzfrequenz und frequenzbezogene HRV-Parameter (Wang et al. 2012). Die Autoren führen dies auf einen schwachen cholinergen und noradrenergen Effekt des Haloperidols zurück. Andererseits sinken die HRV-Parameter LF und HF in der gleichen Studie nach Wang et al. (2012) signifikant durch den Einfluss von Clozapin, ein Dipenzepinderivat der Neuroleptika. Diese autonome Supprimierung kann auch in Studien am Menschen nachvollzogen werden (Agelink et al. 2001, Eschweiler et al. 2002), was Clozapin als ungeeignet für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen macht (Wang et al. 2012).

2.3 Das Schmerzsystem

Die Wahrnehmung von Schmerzen erfolgt über die Stimulation von Nozizeptoren. Dabei handelt es sich um freie Nervenendigungen, welche in zwei Fasertypen auftreten: myelinisierte A-delta-Fasern und unmyelinisierte C-Fasern (Sneddon 2018). A-delta-Fasern haben bei Säugern eine Übertragungsgeschwindigkeit von 5 – 40 m/s und sind für den so genannten „ersten Schmerz“, der wahrgenommen wird, verantwortlich (Koltzenburg et al. 1997). Vom Menschen wird er als „stechender Schmerz“ beschrieben, während nozizeptive Stimuli aus C-Fasern als „drückender, dumpfer Schmerz“ beschrieben werden (Beissner et al. 2010). Dieser ist auf die langsamere (0,5 – 2 m/s), durch unmyelinisierte Fasern übertragene Signalwirkung zurückzuführen (Sneddon 2018). C-Fasern sind mechanisch sensitiv, sprechen auf Hitze oder Kälte an oder gehören zu den so genannten „Silent-Rezeptoren“, welche erst nach Sensibilisierung wie zum Beispiel bei einer Entzündung ansprechen (Kress et al. 1992). Durch die Zunahme von extrazellulärem Kalium depolarisieren die Nozizeptoren, was vor allem bei Schädigung von Gewebe stattfindet und somit zur Freisetzung von intrazellulärem Kalium aus den geschädigten Zellen führt. Die dabei entstehende, lokale Entzündung setzt Mediatoren wie Leukotriene, Prostaglandin E₂ und Histamin frei, welche die Nozizeptoren sensibilisieren. Dies führt dazu, dass nun auch unterschwellige Reize Schmerzen erzeugen können (Lang 2005). Die Zellkörper der Nozizeptoren liegen in den Spinalganglien, die erste Umschaltung erfolgt im Dorsalhorn des Rückenmarks bzw. im Hirnstamm für die Nozizeptoren des Kopfes. Eine Aktivierung der nozizeptiven Neurone kann im gleichen Rückenmarkssegment das kontralaterale Ventralhorn reizen und so motorische Reflexe auslösen bzw. im Seitenhorn befindliche, sympathische Neurone aktivieren (Sann 2005). Die Weiterleitung nozizeptiver Informationen vom Rückenmark zum Gehirn erfolgt durch multiple, ascendierende Wege (Dennis and Melzack 1977). Die Axone der Dorsalhornneurone verlaufen auf der kontralateralen Seite und ziehen im Tractus spinothalamicus zum Thalamus, zum Hirnstamm (Tractus spinoreticularis) und zum Mittelhirn (Tractus spinomesencephalicus). Vom Thalamus verlaufen die Informationen weiter in den somatosensorischen Cortex, wo die noxischen Stimuli erkannt und lokalisiert werden. Motoneurone können über absteigende Bahnen als Reaktion auf den Schmerzreiz aktiviert werden, genau wie vegetative Zen-

ten im Hirnstamm und der Formatio reticularis. Durch diese Mechanismen sind Abwehrreaktionen und vegetative Anpassungen des Körpers, wie eine Erhöhung der Herzfrequenz, bei schmerzhaften Reizen möglich (Sann 2005).

Der Kastrationsschmerz

Je nach Entstehungsort und Schmerzcharakter können Schmerzen in viszerale und somatische Schmerzen unterteilt werden. Der viszerale Schmerz wird auch Eingeweideschmerz genannt (Schaible and Schmidt 1996), weil viszerale Nozizeptoren sich in inneren Organen des Thorax, Abdomens und Beckens und auf deren serösen Häuten befinden (Jänig 2014). Bei starker Dehnung von Organen oder ischämischen Zuständen tritt beispielsweise dieser Schmerz auf (Schaible and Schmidt 1996). Eine Erregung von Nozizeptoren in Organen und Viszeren kann eine Schmerzempfindung in bestimmten Hautarealen (den so genannten Head'schen Zonen) zur Folge haben, da die Afferenzen des jeweiligen Organs mit dem Hautareal im gleichen Rückenmarksegment auf gleiche Neurone konvergieren (Lang 2005). Man nennt dies auch viscerosomatische Konvergenz (Sann 2005).

Der somatische Schmerz kann in Oberflächen- und Tiefenschmerz unterteilt werden. Nozizeptoren der Haut lösen den Oberflächenschmerz aus, Nozizeptoren von Bindegewebe, Muskeln, Knochen und Gelenken den Tiefenschmerz (Schaible and Schmidt 1996). Somatische Nozizeptoren sind vom myelinisierten A-delta-Typ, die für den ersten, stechenden Schmerz verantwortlich sind, oder vom nicht-myelinisierten C-Typ, die für den zweiten, dumpfen, pochenden Schmerz verantwortlich sind (Jänig 2014).

Nach Gille (2005) erfolgen Schmerzempfindungen der Hoden hauptsächlich durch die sensible Innervation der Hoden- und Samenstranghüllen. Für diese ist der N.genitofemoralis verantwortlich, der parallel zum Samenstrang in die Bauchhöhle verläuft und dort motorisch auch den M.cremaster innerviert. Die Innervation der Hoden selbst erfolgt vor allem über sympathische Fasern des Plexus testicularis und -deferentialis, deren viszerale Afferenzen zu den cranialen, lumbalen Spinalganglien verlaufen. Die Skrotalhaut wird durch den N.pudendus sensibel innerviert.

2.4 Direktes, intraoperatives Analgesiamonitoring

2.4.1 Abwehrverhalten

Die traditionelle intraoperative Schmerzüberwachung bei Menschen und Tieren stützt sich im Wesentlichen auf motorische Abwehrreaktionen und Lautäußerungen als Zeichen bewusster Schmerzwahrnehmung.

Von Wenger (2002) wurde im Zusammenhang mit der Saugferkelkastration unter Halothananästhesie zur Beurteilung von schmerzspezifischen Abwehrreaktionen ein abgestuftes Scoring entwickelt (s. Tab. 5). Dieses wird auch von Lahrmann (2006) und Rintisch et al. (2012) bei Kastrationsstudien an Schweinen unter Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie angewandt.

Tabelle 5: Scoring nach Wenger (2002)

Reflexe	Score
Heftige Abwehr und starke Lautäußerung	4
Mäßige Abwehr und geringe Lautäußerung	3
Mäßige Abwehr (mehrere Extremitäten)	2
Leichte Abwehr (eine Extremität bzw. Schwanz)	1
Keine Abwehr (chirurgische Toleranz)	0

2.4.2 EMG-gestützte nozizeptive Flexorreflexkontrolle

Als nozizeptiver Flexorreflex (NFR) bezeichnet man einen physiologischen Schutzreflex des Körpers, wenn schmerzhafte Stimuli an einer Extremität eine Aktivierung von Flexoren zur Folge haben. Eine Schädigung des Körpers soll durch Beugen der Extremität verhindert werden. Die Verschaltung verläuft polysynaptisch im Rückenmark. Die Reflexantwort kann an den betroffenen Flexoren elektromyografisch (EMG) abgeleitet werden (Illert and Kutzt-Buschbeck 2006). Die Unterdrückung des NFR korreliert mit der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize (von Dincklage et al. 2010, von Dincklage et al. 2010a). Rintisch et al. (2012) untersuchen die antinozizeptive Wirkung der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie im Kastrationsmodell bei Schweinen mit dem von den Anästhesiologen der Charité-Universitätsmedizin Berlin entwickelten Prototypen des Paintrackers (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland). Dabei können die Autoren feststellen, dass bei 98 % der chirurgischen Schmerzstimuli

ohne Abwehrreaktionen der elektromyografische Reflexschwellenwert von 40 μ V deutlich unterschritten wird.

2.4.3 Bispektralindex

Der Bispektralindex (BIS) wird als diagnostisches Mittel in der klinischen Anästhesiologie bei Menschen angewendet, um die elektronische Aktivität des zerebralen Cortex mittels Elektroenzephalogramm (EEG) zu überwachen und so die Tiefe der Anästhesie zu beschreiben (Glass et al. 1997). Der aus dem EEG abgeleitete, computergenerierte BIS-Zahlenbereich reicht von 0 – 100, wobei 0 für Koma, 40 – 60 für Allgemeinanästhesie, 60 – 90 für Sedierung und 100 für den Wachzustand steht (Park et al. 2016). Der BIS lässt beim Menschen die „aktuelle Hypnosetiefe sehr gut quantifizieren“, jedoch nicht unter Ketamin und Etomidat. Außerdem eignet er sich nicht zur Einschätzung der Analgesie, um „bei einem tief schlafenden Patienten eine Wachreaktion auf einen unmittelbar bevorstehenden schmerzhaften Stimulus zu vermeiden“ (Hinder et al. 2001).

Bei Schweinen unter Inhalationsanästhesie (Isofluran, Sevofluran, Desfluran) scheint der BIS für die Einschätzung der Dosierung bzw. der Tiefe der Anästhesie geeignet zu sein (Martin-Cancho et al. 2003, Martin-Cancho et al. 2006). Bei reiner Isoflurannarkose führt eine positive Abwehrreaktion auf schmerzhaft stimuli zum Anstieg des BIS (Jaber et al. 2015), was auf die fehlende analgetische Wirkung von Isofluran zurückzuführen ist (Petersen-Felix et al. 1995).

Rintisch (2010) untersucht in der Kastrationsstudie bei Schweinen unter Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie auch den BIS: Hohe BIS-Werte (> 90) stehen im Widerspruch zur chirurgischen Toleranz und bestätigen, dass sich wie beim Menschen der BIS für die Beurteilung der Analgesie unter Ketamin nicht eignet (Hinder et al. 2001).

2.5 Indirektes perioperatives Analgesiemonitoring

In der Human- und Veterinäranaesthesiologie ist die intraoperative Schmerzbeurteilung anhand von nicht-invasiven Messgrößen wie den Blutparametern Kortisol, Adrenalin und Noradrenalin oder den Vitalparametern Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck umstritten, was auch die Untersuchung an Schweinen im Kastrationsmodell von Rintisch (2010) bestätigt.

Eine endokrine Stressantwort ist vor allem auf die Ausschüttung von Katecholaminen durch die Aktivierung des Nebennierenmarks und des Sympathikus zurückzuführen. Dagegen reagiert eine Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (kurz HPA-Achse für englisch: hypothalamic-pituitary-adrenal axis) mit Ausschüttung von Kortisol deutlich langsamer (Macdonald 1995). Dies bestätigen auch Untersuchungen an Schweinen: Bei chirurgischen Routineeingriffen erfolgt intraoperativ keine signifikante Änderung des Serumkortisolspiegels (Lahrman and Ladewig 1993, Lahrman et al. 2014). Auch bei einer Ovariektomie steigt das Serumkortisol erst am Ende der Operation an (Martin Cancho et al. 2006).

Zudem wird die Ausschüttung von Kortisol durch Medikamente beeinflusst. NMDA-Rezeptoren sind bei der Hormonausschüttung der HPA-Achse beteiligt (Bhat et al. 1995), welche durch den Einsatz von NMDA-Antagonisten wie Ketamin beeinflusst werden und beim Menschen den Serumkortisolspiegel erhöhen (Hergovich et al. 2001). Auch der Einsatz von NSAIDs beeinflusst den Serumkortisolspiegel beim Menschen negativ (Eijsbouts et al. 1998). Dies ist auch beim Schwein zu beobachten.

Eine medikamentös unbeeinflusste postoperative Schmerzbeurteilung ist beim Menschen mit einer semiquantitativen Beurteilung des Schmerzempfindens beispielsweise anhand einer Skalierung von 1 bis 10 möglich (Loder and Burch 2012). Auch über Blutkortisol lassen sich Aussagen über postoperativen Schmerz machen. Bei kastrierten Ferkeln kann es zu einem postoperativen Anstieg von Kortisol kommen (Prunier et al. 2005, Langhoff et al. 2009, Sutherland et al. 2010, Reiner et al. 2012). Eine präoperative Applikation von NSAIDs vor einer chirurgischen Kastration verhindert dagegen den postoperativen Kortisolanstieg (Langhoff et al. 2009, Reiner et al. 2012).

Als nicht-invasive Beurteilung postoperativer Schmerzzustände bei Tieren eignet sich unter anderem auch die Futter- und Wasseraufnahme. Eine reduzierte Futteraufnahme wird als aussagekräftiger Parameter beschrieben, um postoperativen Schmerz bei Schweinen einzuschätzen (Malavasi et al. 2006). Die Futteraufnahme wird bei Schweinen durch Schmerz postoperativ negativ beeinflusst. McGlone et al. (1993) beschreiben einen Rückgang der Futter- und Wasseraufnahme nach betäubungsloser Ferkelkastration.

Verhaltensänderungen sind bei Schweinen ebenfalls bei postoperativen Schmerzzuständen zu beobachten. „Übertriebenes Quieten bis gar keine Lautäußerungen“ sowie

Liegen in Brust-Bauch-Lage werden als durch Schmerz verursachtes Verhalten beschrieben (Wright et al. 1990). Auch Zähneknirschen und aufgekrümmter Rücken werden als schmerzspezifisches Verhalten genannt (Reiner 2015). Nach betäubungsloser Kastration wird einerseits „kastrationsspezifisches Verhalten“ beschrieben, zu dem Zittern und Schwanzzucken gehören (Wemelsfelder and van Putten 1985), und andererseits das Verharren in einer bestimmten Position oder das Hängenlassen des Schwanzes. Außerdem werden kastrationsbedingte Schmerzhinweise wie Schwanzwackeln, Kratzen in der Skrotalgegend und Zucken der Hintergliedmaße genannt (Langhoff et al. 2009). McGlone et al. (1993) beschreiben ein reduziertes Säugen und Stehen sowie vermehrtes Liegen als Verhaltensreaktion bei Saugferkeln nach Kastration.

2.6 Die Allgemeinanästhesie bei Schweinen

In Deutschland ist derzeit für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie bei lebensmittelliefernden Schweinen allein die Wirkstoffkombination Ketamin/Azaperon zugelassen (Ausnahme Kastration von Saugferkeln unter Isofluran). Die empfohlene Dosierung für Absetzferkel bis adulte Schweine ist 20 mg/kg Körpergewicht Ketamin sowie 2 mg/kg Körpergewicht Azaperon. Beide Wirkstoffe können gemischt werden, eine Einzelapplikation ist nicht zwingend notwendig. Als Applikationsart ist die tiefe intramuskuläre Applikation vorgesehen. Für Saugferkel muss die Ketamindosis auf 25 mg/kg Körpergewicht erhöht werden (Lahrman 2006). Der Einsatz von geringerdosiertem Ketamin lässt beim Schwein keine ausreichende chirurgische Toleranz zu (Löscher et al. 1990, Emmerich and Ungemach 2003, Lahrman 2006, Cap et al. 2017).

Ketamin ist ein dissoziatives Anästhetikum. Domino et al. (1965) beschrieben den Begriff „Dissoziative Anästhesie“ als Bewusstseinszustand nach der Verabreichung an Menschen erstmals. Ketamin führt auch in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer Muskelrelaxation. Verschiedene Reflexe, wie Lid-, Schluck- und Hustenreflex, bleiben erhalten (Löscher 2006). Hoher Blutdruck, Tachykardie und psychische Belastungen wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben (Domino et al. 1965).

Azaperon gehört zu den Neuroleptika und wurde speziell für das Schwein entwickelt. Es gehört zur chemischen Gruppe der Butyrophenone (Janssen et al. 1965, Symoens and Van Gestel 1972). Es wirkt beim Schwein stark sedativ und hat eine anti-aggressive Wirkung (Marsboom and Symoens 1968). Durch seine sympatholytische Wirkung

kommt es zum Blutdruckabfall (Clarke 1969). Es wurde als Einzelwirkstoff zur Behandlung aggressiver Muttersauen erstmals 1968 klinisch im Feld untersucht (Marsboom and Symoens 1968, Symoens and Van Gestel 1972). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Azaperon sind selten und zeigen sich meist nach intravenöser Applikation in Form von Aggression (Lang 1970), Muskelzittern und Tetanie (Pawson 2002).

Die Kombination aus Ketamin und Azaperon führt beim Schwein durch die Gegenregulation beider Wirkstoffe zu einer Aufhebung des Blutdruckabfalls, des vermehrten Muskeltonus und der Tachykardie. Allein eine intravenöse Ketaminnachdosierung führt zum kurzfristigen Anstieg der Herzfrequenz (Lahrman et al. 2014).

2.7 Telemetrie

Der Begriff der Telemetrie stammt aus dem Altgriechischen. Er bedeutet „Fernmessung“ und setzt sich aus tele „fern“ und metron „Maß“ zusammen. Telemetrie ist die „Fernübertragung von Messgrößen“ (Pschyrembel 2013).

Die telemetrische Aufzeichnung von Messgrößen bei Versuchstieren spielt eine wichtige Rolle in der biomedizinischen Forschung. Messgrößen wie zum Beispiel Blutdruck, Herzfrequenz oder EKG-Daten können erfasst werden. Man unterscheidet zwischen invasiven und nicht-invasiven Methoden. Invasive Methoden sind beispielsweise implantierbare Sensoren oder Elektroden und erfordern eine chirurgische Vorbereitung des Tieres. Beispiele für nicht-invasive Methoden sind Blutdruckmanschetten oder EKG-Elektroden, die auf die Haut geklebt oder in die Haut geklemmt werden. Eine stressfreie oder -arme Messung erfolgt am nicht-fixierten, sich frei bewegenden Tier ohne menschlichen Kontakt (Kramer et al. 2001).

Auch in der Humanmedizin haben sich zur Früherkennung oder Überwachung von kardiovaskulären Erkrankungen kabellose Systeme bewährt, die der Patient auch zu Hause tragen kann (Pandor et al. 2013, Kitsiou et al. 2015).

Anwendung bei Schweinen

Wegen der Berührungsempfindlichkeit von Schweinen bei der klinischen Untersuchung ist eine objektive Beurteilung der physiologischen Vitalparameter, wie beispielsweise bei der Herzauskultation erschwert, erst recht unter Zwangsmaßnahmen (Plonait 2004). Daher werden in der tierexperimentellen Forschung und seit kurzer Zeit

auch in der klinischen Diagnostik telemetrische Messsysteme bevorzugt. Im Folgenden werden invasive und nicht-invasive Methoden mit dem Schwerpunkt auf kardiologische Untersuchungen zusammengefasst.

Invasive HRV-Untersuchungen erfolgen am Schwein mittels implantierter biotelemetrischer Transmitter. De Jong et al. (1998) untersuchen einen kabellosen Sender, welcher eine Messung der Körperinnentemperatur sowie der Herzfrequenz ermöglicht. Zwei Elektroden werden dafür peritoneal kaudal des Processus xiphoideus und subkutan an der kranialen Insertionsstelle des M.sternohyoideus implantiert. Die Implantation der Elektroden wird chirurgisch unter Allgemeinanästhesie vorgenommen und die Messungen erfolgen nach vollständiger Rekonvaleszenz, sodass anschließende Verhaltensuntersuchungen möglich waren (de Jong et al. 1998, de Jong et al. 2000). Krause et al. (2016) untersuchen ein implantiertes Transmittergerät, an dem zwei Elektroden und ein flüssigkeitsgefüllter Katheter angeschlossen sind. Die Elektroden werden für die HRV-Messung subkutan dorsal der linken Skapula sowie ventral des Sternums implantiert, der Katheter zur Blutdruckmessung in die A.carotis. Die Schweine sind unter Allgemeinanästhesie mit zusätzlicher lokaler subkutaner Anästhesie. Der Heilungsverlauf verläuft ungestört und anschließende Verhaltensstudien können vorgenommen werden.

In Kapitel 2.2.3 wurden die nicht-invasiven HRV-Methoden bereits erläutert. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen telemetrischen EKG-Geräten mit Klebe- oder Klemmelektroden und kabellosen Brustgurtsystemen. Jedoch lassen telemetrische EKG-Geräte bei wachen, unfixierten Schweinen keine störungsfreien Messungen zu, da es häufig zu Ablösung der Elektroden kommt. In der Untersuchung von Rintisch (2010) ist dies ebenfalls der Fall. In der Aufwachphase nach der chirurgischen Kastration lösen sich die Elektroden ab, sodass keine einwandfreie postoperative EKG-Messung möglich ist. Brustgurtsysteme mit fest verbauten Elektroden erlauben dagegen eine Messung am nicht-fixierten Tier. Marchant-Forde et al. (2004) evaluieren hierfür ein für den Menschen konzipiertes Brustgurtsystem der Firma Polar beim Schwein. Die Daten des Brustgurts waren nach Bereinigung der Artefakte für eine HRV-Analyse anwendbar.

Das in dieser Untersuchung verwendete Brustgurtsystem BioHarness™ 3 der Firma Zephyr Technology (Medtronic, Annapolis, USA) ist bis jetzt noch nicht bei Schweinen beschrieben worden. Für den Menschen ist der Brustgurt auf seine Funktionsfähigkeit

Literatur

und Genauigkeit validiert. Für die Herz- und Atemfrequenz sowie die Körperhaltung ergibt sich eine statistisch sehr hohe bis hohe Korrelation im Vergleich zu bereits etablierten Brustgurtsystemen (Johnstone et al. 2012).

3 Material und Methoden

3.1 Voruntersuchung

Bei der Voruntersuchung sollte ein telemetrisches Brustgurtsystem (BioHarness™ 3, Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA; im Folgenden abgekürzt als BioHarness) am Schwein im Vergleich zu einem etablierten telemetrischen EKG-Gerät (Televet® 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Deutschland; im Folgenden abgekürzt als Televet 100) für die Eignung zur HRV-Analyse evaluiert werden. Der für den Menschen konzipierte BioHarness-Brustgurt lässt beim Menschen eine Messung der Herzfrequenz, der Atemfrequenz und der HRV zu. Durch Bewegungssensoren ist darüber hinaus eine Aussage über die Körperposition möglich. Er wird vor allem in der Arbeits- und Sportmedizin eingesetzt, eine kardiologische Auswertung des vereinfachten EKGs ist laut den Herstellern nicht möglich.

3.1.1 Patientengut

Für die Voruntersuchung wurden im Zeitraum von 2015 bis 2017 insgesamt fünf männliche, klinisch gesunde Schweine genutzt, die für die Anästhesieübungen der Studierenden im Rahmen der klinischen Rotation und klinischen Propädeutik (Tierversuchsvorhaben Registriernummer: L0363/08 und L0248/07) betäubt wurden. Bei den Schweinen handelte es sich um Hybridschweine aus eigener Nachzucht der Klinik für Kleintiere (Deutsche Landrasse/Deutsches Edelschwein x Piétrain/Duroc) in einem Alter von ca. 3 bis 5 Monaten. Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 28 und 58 kg.

3.1.2 Vorbereitung

Am Tag der Anästhesie wurden die Schweine eingehend klinisch untersucht. Zur Ermittlung des Gewichts wurden die Schweine mittels einer Bodenwaage (Ladegast, Berlin, Deutschland) gewogen. Die Schweine fasteten 12 Stunden vor Anästhesie bzw. Untersuchungsbeginn. Die Allgemeinanästhesie erfolgte mittels einer Kombination aus Ketaminhydrochlorid (Ursotamin 100 mg/ml, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland), Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht, und Azaperon (Stresnil 40 mg/ml, Elanco Animal Health, Bad Homburg, Deutschland), Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht. Die Injektionen erfolgten getrennt auf jeder Halsseite in die seitliche Halsmuskulatur (Lahrman 2006).

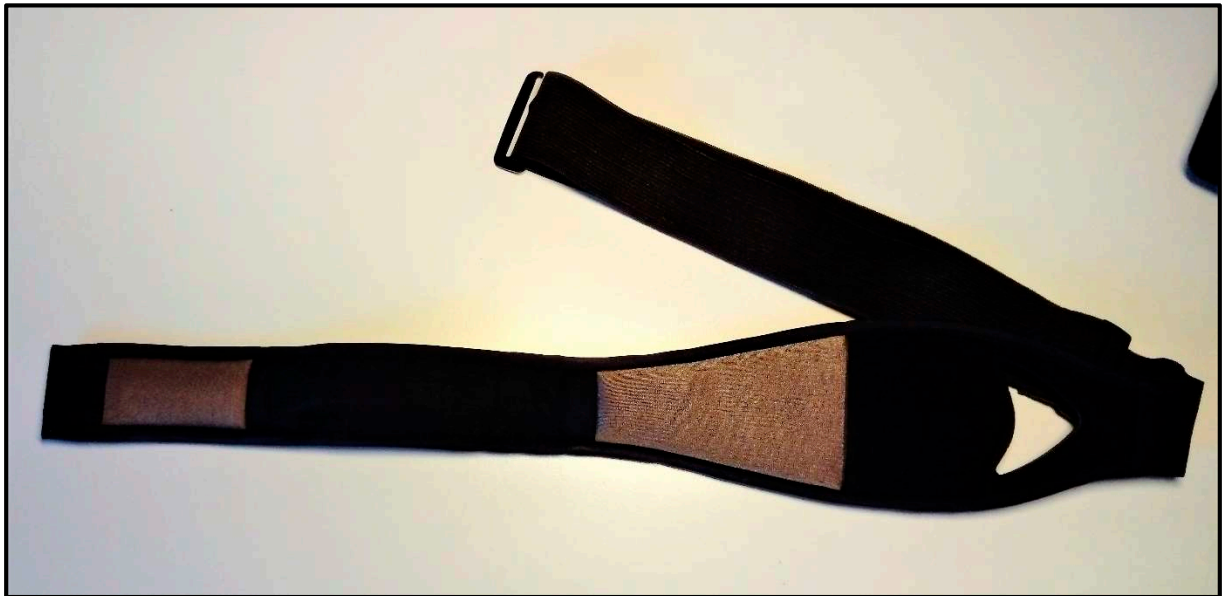
3.1.3 Durchführung

Nach dem Niederlegen der Tiere wurde ihnen der Brustgurt BioHarness angelegt. Der BioHarness besteht aus einem Brustgurt (BioHarness™ 3 Chest Strap) und dem Gerät BioModule™ BH3 (s. Abb. 2; im Folgenden abgekürzt als BioModule). Das BioModule wird auf eine Fassung am Brustgurt gesteckt, wo es sich mit Kontakten mit dem Brustgurt verbindet. Der Brustgurt verfügt über zwei leitende EKG-Elektroden (s. Abb. 3) sowie über einen integrierten Atemfrequenz- und Temperatursensor. Außerdem kann der Brustgurt über eine schiebbare Schnalle in seiner Größe dem Brustumfang der jeweiligen Tiere angepasst werden. Der Brustgurt wurde kaudal der Ankonäenmuskulatur der Schweine, anschließend an den Angulus caudalis der Skapula angelegt (s. Abb. 4).

Abbildung 2: Außenseite des BioHarness™ 3-Systems



links oben Echo-Gateway (Funksender), rechts oben BioModule™ BH3, unten Brustgurt (BioHarness™ 3 Chest Strap)

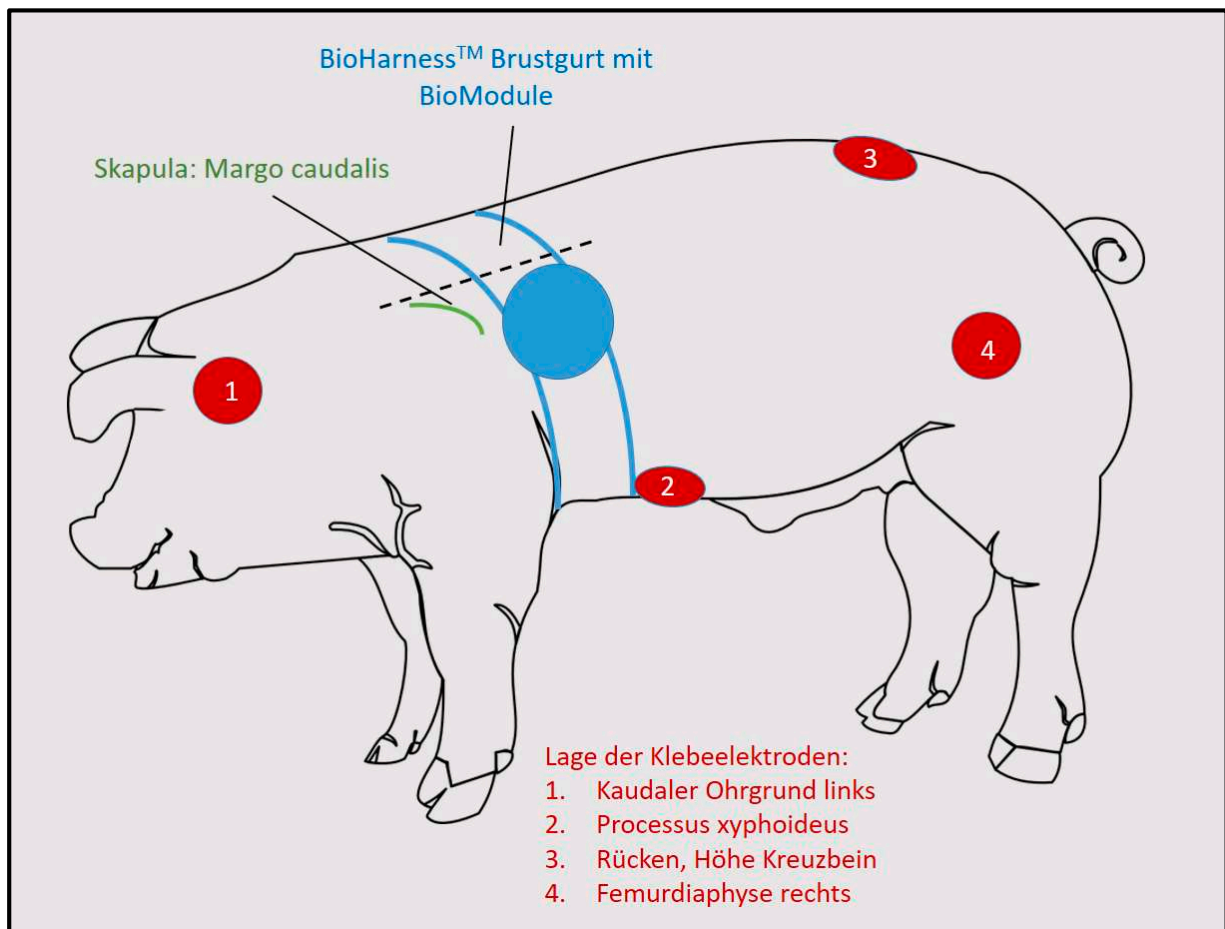
Abbildung 3: Innenseite des Brustgurts BioHarness™ 3 Chest Strap

grau = Lage der Elektroden

Die Fassung mit dem BioModule lag auf Höhe des Margo caudalis der Skapula. Die im Brustgurt befindlichen Elektroden wurden vor dem Anlegen mit Wasser angefeuchtet. Die Übertragung des BioHarness erfolgte per Funk an das Zephyr™ Echo Gateway, das per USB-Anschluss an einem Laptop angeschlossen war. Per Software (Zephyr™ OmniSense Live) konnten unter anderem die aktuelle Herz- und Atemfrequenz, die momentane Herzfrequenzvariabilität und die Hauttemperatur überwacht werden. Gleichzeitig wurden im BioModule alle gemessenen Werte gespeichert, sodass diese nachträglich auf den Computer übertragen und ausgewertet werden konnten.

Parallel zur Brustgurt-Messung wurde ein herkömmliches Elektrokardiogramm (EKG) mit dem Televet 100 durchgeführt. Es wurden vier Klebeelektroden (runde Klebeelektrode FS-50, Skintact, Österreich) auf der Haut an folgenden Körperstellen angebracht (s. Abb. 4): linke Körperseite hinter dem Ohr, rechte Körperseite auf Höhe der Femurdiaphyse, am Rücken auf Höhe des Kreuzbeins und am Processus xiphoideus des Sternums (Nahas et al. 2002). Zuvor wurde die Haut rasiert und mit Alkohol entfettet. An die Klebeelektroden wurden die Kabel des Televet 100 angeschlossen. Über Bluetooth wurde das Elektrokardiogramm an die auf dem Laptop befindliche Software Televet 100 Version 6.0.0 übertragen. Per Aufnahmeknopf konnten entsprechende EKG-Sequenzen aufgezeichnet werden.

Abbildung 4: Übersichtsgrafik der Lage des BioHarness™ 3 Chest Strap sowie der Klebeelektroden



Der Knopf zum Einschalten des BioModules und Aufzeichnungsknopf des Televet 100 am Laptop wurden zeitgleich gedrückt und nach 5 Minuten wieder abgeschaltet. Bei jedem Tier wurden insgesamt 6 Messdurchgänge durchgeführt. In drei der 6 Messdurchgänge wurde zur Überprüfung der Anästhesietiefe zwischendurch jeweils eine Kontrolle des Zwischenklauenreflexes (Rintisch et al. 2012) durchgeführt, der genaue Zeitpunkt der Reflexkontrolle wurde protokolliert. Die Atemfrequenz wurde manuell immer wieder ausgezählt und mit der gemessenen Atemfrequenz des Brustgurtes verglichen.

3.1.4 Datenvorbereitung

3.1.4.1 Datenimport

Die RR-Abstände des BioHarness wurden über den Datenimport in Microsoft Excel importiert. Die RR-Abstände des Televet 100 wurden über die Software Televet 100 Version 6.0.0 automatisch detektiert, in eine txt-Datei überführt, ebenfalls in Microsoft Excel importiert und den RR-Abständen des BioHarness gegenübergestellt (s. Abb. 5).

Von der Software Televelt 100 detektierte Artefakte werden als Negativwerte angezeigt (s. Abb. 5).

Abbildung 5: Ausschnitt aus Microsoft Excel am Beispiel Schwein 500

	A	B	C	D
1	Schwein 500			
2	<i>1.Messung Televelt</i>	<i>1.Messung BH</i>	<i>2.Messung Televelt</i>	<i>2.Messung BH</i>
3	658	675	676	420
4	664	662	-286	365
5	658	657	366	585
6	664	665	-1196	547
7	660	631	550	532
8	668	732	534	523
9	668	668	520	511
10	666	665	494	502
11	664	664	496	495
12	672	671	504	500
13	662	663	516	496
14	660	658	496	491

RR-Abstände in ms der beiden Messungen und beider Geräte; BH = BioHarness; Gelb markiert: Artefaktkennzeichnung des Televelt 100

3.1.4.2 Artefaktkorrektur

Zunächst wurden die RR-Abstände beider Geräte auf Messartefakte kontrolliert. Hierfür wurden Grenzwerte verwendet, die Lahrmann et al. (2014) in einer Studie zur peripheren Untersuchung von Jungschweinen hinsichtlich der Anästhesieverträglichkeit beschreiben. In dieser Studie wird der Herzfrequenzbereich von 62 bis 145 Schlägen pro Minute bei Schweinen unter Anästhesie beschrieben. Dieser wurde entsprechend in die RR-Abstände in ms nach folgender Formel umgerechnet: $RR - Abstand = 60\,000\ ms \div Herzfrequenz$. Die in der Formel erwähnten 60.000 ms entsprechen der Anzahl der Millisekunden pro Minute. Daraus ergeben sich folgende RR-Abstandsbereiche für die Anästhesie: **414 ms bis 968 ms**. Diese wurden in Microsoft Excel markiert (s. Abb. 6; Spalte „GW“ = Grenzwertüber- und -unterschreitungen).

Grenzwertunterschreitungen, die im zweistelligen Bereich lagen, wurden nach Empfehlung im Rahmen der Statistikberatung am Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie zur benachbarten Grenzwertunterschreitung addiert (s. Abb. 6; gelb mar-

kiert). Grenzwertüberschreitungen wurden durch zwei dividiert (s. Abb. 6; grün markiert). Artefakte des Televet 100 sind durch Negativwerte der Televet 100 Software gekennzeichnet. Diese wurden nach den gleichen Maßnahmen korrigiert (s. Abb. 6; blau markiert).

Abbildung 6: Ausschnitt aus Microsoft Excel zur Artefaktkorrektur

	A	B	C	D	E	F	G	H	
1	RR Televet Korr		GW	RR Televet	RR BioHarness	GW		RR BioHarness Korr	
2	568			568	566		<i>Division durch 2</i>	566	
3	531			531	1064	*	→	532	
4	532			532	512		→	532	
5	512			512	572			512	
6	571			571	489			572	
7	504			504	495			489	
8	493			493	488			495	
9	486			486	399	*	↘	<i>Addition</i>	488
10	488			488	89	*	→	488	
11	522			522	525			525	
12	560	<i>Addition</i>		560	561			561	
13	539		*	-254	540		←	540	
14	554		*	-285	555			555	
15				554	560			560	

Messwerte

Auswertung in SPSS

Mittig die Messwerte beider Geräte (RR Televet = Messwerte des Televet 100; RR BioHarness = Messwerte des BioHarness), rechts seitlich davon die Spalten „GW“ (= Grenzwerte), welche Grenzwertüber- und -unterschreitungen mit * markieren. Rot = Korrektur der Artefakte. Rechts und links außen: korrigierte Werte, die zur Datenauswertung herangezogen wurden.

Datensätze mit Artefakten über 5 % wurden, wie in der Literatur empfohlen, von der Datenauswertung ausgeschlossen (von Borell et al. 2007).

3.1.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® (IBM SPSS Statistics, Version 24, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Zur Überprüfung, wie gut die RR-Abstände beider Geräte übereinstimmen, wurden zwei statistische Tests angewendet. Zuvor erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Histogrammen. Dazu wurde eine **Konkordanz-Korrelations-Analyse** (Lin 1989) durchgeführt. Anhand dieser Analyse wird die Reproduzierbarkeit zweier Messmethoden

überprüft. Der Korrelationskoeffizient R_c wird über den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten mit einem Korrekturterm entsprechend der Abweichung der Winkelhalbierenden errechnet. Aus den Korrelationskoeffizienten aller Messungen wurde ein Mittelwert sowie ein oberes und unteres Konfidenzintervall errechnet. Die Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten R_c wird in Tabelle 6 dargestellt. Befindet sich der Korrelationskoeffizient der beiden Messmethoden oberhalb von 0,81, stimmen die beiden Methoden „fast perfekt“ überein.

Tabelle 6: Skalierung des Korrelationskoeffizienten R_c nach Lin (1989)

Wert des Korrelationskoeffizient R_c	Skalierung
0,21 – 0,4	Leicht
0,41 – 0,6	Mäßig
0,61 – 0,8	Maßgeblich
0,81 – 1,0	Fast perfekt

Zur Interpretation der Schwankungen beider Geräte sowie zum Ausschluss eines systematischen Messfehlers wurden die Messwertdifferenzen zu den Mittelwerten, die Standardabweichungen, Standardfehler sowie die 95 %-igen Konfidenzintervalle berechnet und in **Bland-Altman-Diagrammen** aufgetragen (Altman 1983, Bland 1986). Zuvor wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Als 95 %-ige Konfidenzintervalle wurde als Mittelwertdifferenz die $\pm 1,96$ -fache Standardabweichung festgelegt, wie es Kim et al. (2013) in einer Untersuchung zur Genauigkeit der Herz- und Atemfrequenz des BioHarness beim Menschen beschreiben. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurden die Konfidenzintervalle auf die Mittelwertdifferenz ± 2 -fache Standardabweichung festgelegt (Giavarina 2015).

3.2 Hauptuntersuchung

Nach Feststellung der Eignung des telemetrischen Brustgurtsystems (BioHarness™ 3, Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA) in der Voruntersuchung sollte in der Hauptuntersuchung die Eignung der HRV-Analyse für ein Analgesiemonitoring bei der Kastration etabliert werden. Dafür wurden die HRV-Parameter bei intraoperativen, schmerzspezifischen Abwehrreaktionen anhand eines Scorings mit prä- und postoperativen Ruhewerten verglichen.

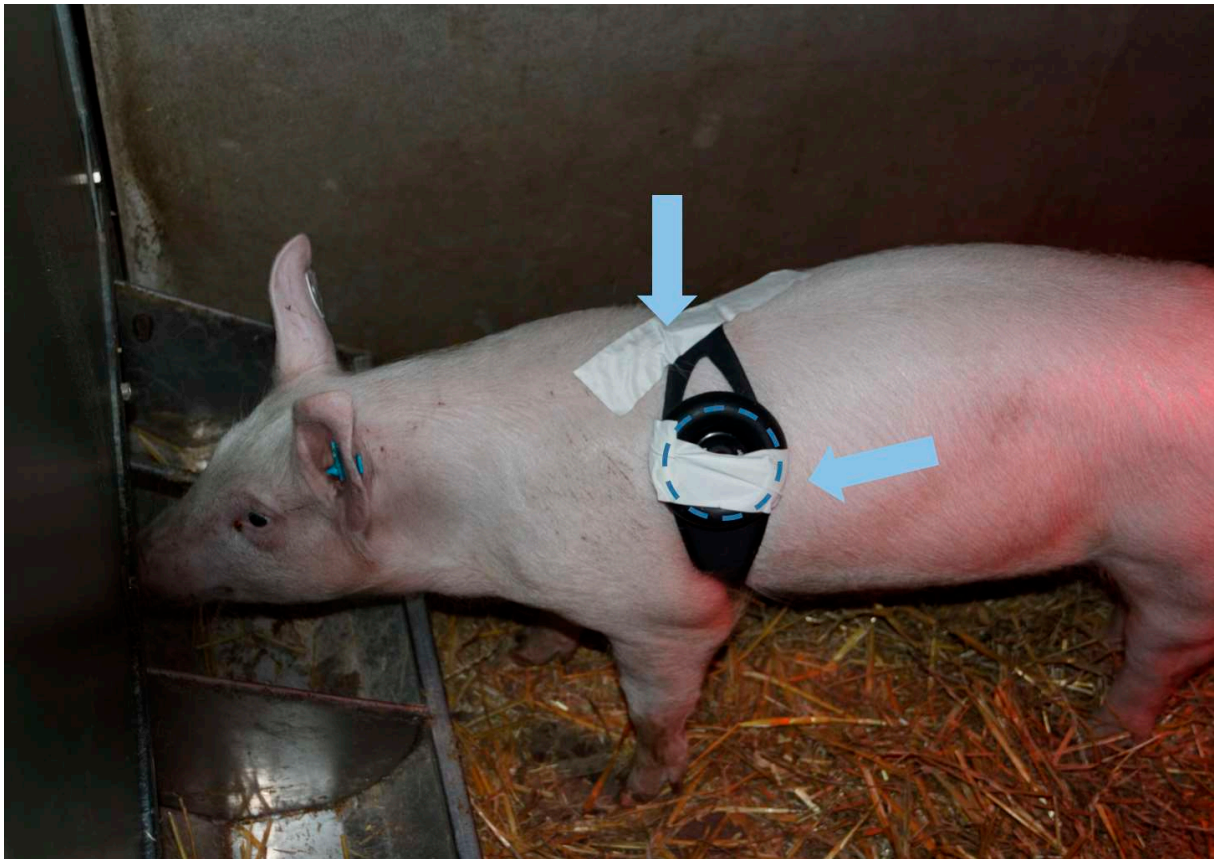
3.2.1 Patientengut

Im Zeitraum 2015 bis 2017 wurden insgesamt 30 männliche, klinisch gesunde Schweine im Rahmen der klinischen Routine für die weitere Mastnutzung und Schlachtverwertung unter Allgemeinanästhesie kastriert. Bei den Schweinen handelte es sich wie in der Voruntersuchung um Hybridschweine aus eigener Nachzucht der Klinik für Klauentiere (Deutsche Landrasse/Deutsches Edelschwein x Piétrain/Duroc). Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 36 und 48 kg.

3.2.2 Präoperative Messung

Die Schweine wurden zwei Tage vor der geplanten Kastration gewogen und in Einzelhaltung untergebracht. Die Boxen wurden mit Stroh eingestreut und mit einer Infrarotlampe für die postoperative Nachsorge ausgestattet, die Fütterung erfolgte morgens und nachmittags (je 1 kg Erhaltungsfutter) bis auf die Nachmittagsfütterung vor dem Operationstag. Nach der Umstellung in die Einzelbox erfolgte eine klinische Allgemeinuntersuchung (Verhalten, Haltung, Bewegung, rektale Körpertemperatur). Am Tag vor der Operation erfolgte zusätzlich eine Herz- und Lungenauskultation sowie die HRV-Analyse mittels BioHarness-Brustgurt, der anders als in der Voruntersuchung im wachen Zustand der Tiere angelegt wurde. Um das BioModule vor Stößen zu schützen wurde zusätzlich ein Silikonring mit Gewebepband befestigt. Um ein Verrutschen der Elektroden zu verhindern, wurde der Brustgurt zusätzlich mit Gewebe-Klebeband an der Haut fixiert (s. Abb. 7). Die Schweine wurden, während der Brustgurt angelegt war, beobachtet. Die Zeiten, in denen die Schweine lagen, wurden protokolliert. Im Aktivitätsverhalten der Tiere kam es durch leichtes Verrutschen des Brustgurts zu Artefakten, sodass nur die Werte am ruhenden Tier zur Auswertung herangezogen werden konnten.

Abbildung 7: Aufzuchtschwein mit angelegtem Brustgurt



Der Brustgurt wurde zusätzlich mittels Silikonring und Gewebeband fixiert; blaue Pfeile = Gewebeband für das Fixieren an der Haut; gestrichelte Linie = Silikonring zum Schutz des BioModules

3.2.3 Intraoperative Messung

Es erfolgte unbedeckte Eberkastration in der Regio pubis mit Eröffnung beider Processus vaginales (Plonait 2004) unter oben beschriebener Allgemeinanästhesie. Folgende chronologische Messzeitpunkte (Abstand: 3 Minuten) dienen der Analgesiekontrolle:

1. Niederlegen nach Anästhesieeinleitung vor Eintritt der chirurgischen Toleranz
2. Zwischenklauenreflexkontrolle zur Überprüfung der chirurgischen Toleranz mit einer anatomischen Pinzette
3. Hautschnitt medial in der Regio pubis
4. Inzision in die Tunica vaginalis des linken Hodens
5. Zug am Samenstrang bei Vorlagern des Hodens
6. Ligatur (PGA-Nahtmaterial, USP 6, WDT eG, Garbsen, Deutschland) des Samenstrangs

Anschließend wurde der Samenstrang mittels der Schere abgesetzt (ohne Messung).

7. Inzision in die Tunica vaginalis des rechten Hodens
8. Zug am Samenstrang bei Vorlagern des Hodens
9. Ligatur (PGA-Nahtmaterial, USP 6, WDT eG, Garbsen, Deutschland) des Samenstrangs

Anschließend wurde der Samenstrang mittels der Schere abgesetzt (ohne Messung).

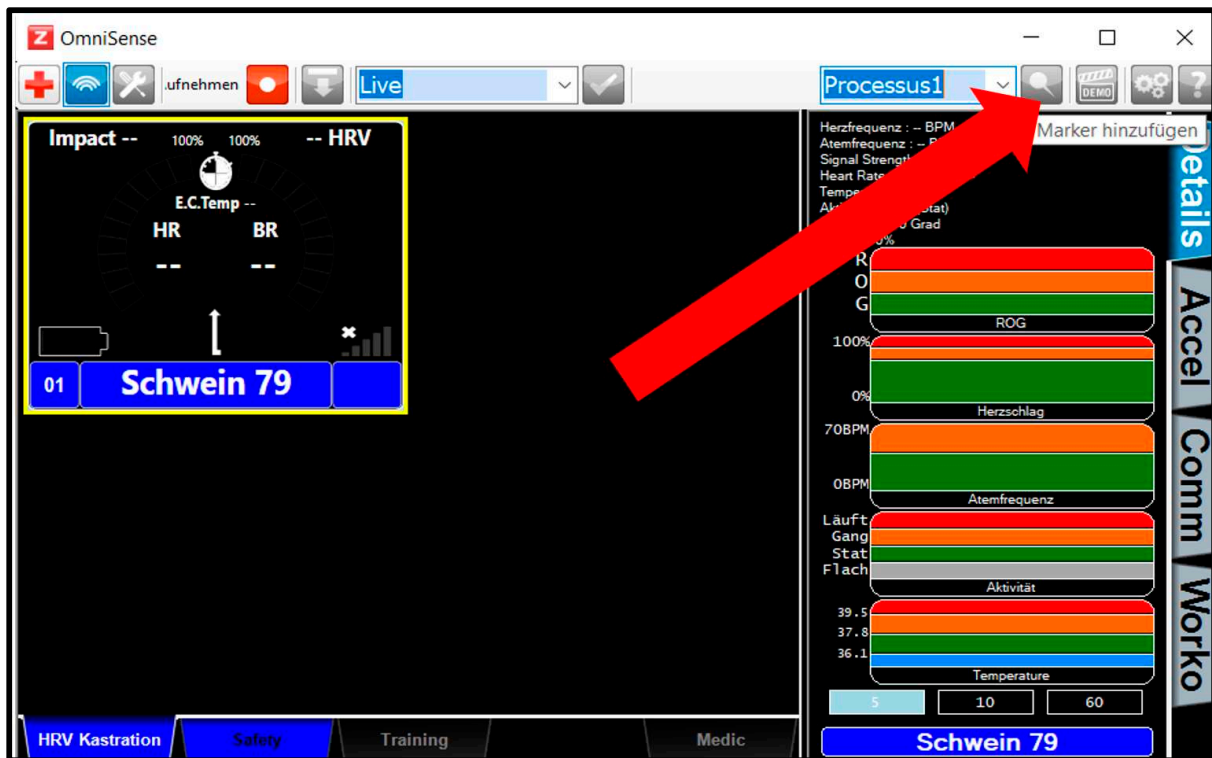
10. Abschlussdesinfektion der Wunde (Softa Sept N, Firma Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)

Zwischen dem Absetzen des rechten Samenstrangs und der Abschlussdesinfektion erfolgte ein Verschluss beider Processus vaginalis mit resorbierbarem Nahtmaterial (PGA-Nahtmaterial, USP 6, WDT eG, Garbsen, Deutschland) durch ein Sultansches Diagonalheft. Da dieser Vorgang im Vergleich zu den anderen Schritten länger dauerte, wurde er nicht zur Auswertung herangezogen.

Zur Beurteilung des somatischen Schmerzes wurden die Zwischenklauenreflexkontrolle und der Hautschnitt herangezogen, zur Beurteilung des viszeralen Schmerzes die Inzision in die Tunica vaginalis, der Zug an den Samensträngen und das Abbinden der Samenstränge. Einen gemischt somatisch-viszeralen Stimulus stellt die Abschlussdesinfektion dar (Rintisch 2010).

Zur genauen Rückverfolgung des Zeitpunktes jedes chirurgischen Stimulus wurden in der zugehörigen Software OmniSense Live (Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA) Marker definiert. Bei Beginn eines chirurgischen Stimulus wurde von einer Hilfsperson auf das jeweilige Feld geklickt (s. Abb. 8).

Abbildung 8: Ausschnitt aus der Software OmniSense Live



Der Pfeil markiert das Feld, um einen Marker für die jeweilige Manipulation, hier „Processus1“, zu setzen

Beurteilung des schmerzspezifischen Abwehrverhaltens

Ein unmittelbar zum chirurgischen Stimulus stattfindendes Abwehrverhalten wurde durch die operierende Tierärztin nach dem Scoring von Wenger (2002) beurteilt (s. Tab. 7) und von einer Hilfsperson dokumentiert.

Tabelle 7: Scoring nach Wenger (2002)

Reflexe	Score
Heftige Abwehr und starke Lautäußerung	4
Mäßige Abwehr und geringe Lautäußerung	3
Mäßige Abwehr (mehrere Extremitäten)	2
Leichte Abwehr (eine Extremität bzw. Schwanz)	1
Keine Abwehr (chirurgische Toleranz)	0

Schon bei leichten motorischen Abwehrreaktionen von Score 1 und 2 (ohne bewusste Schmerzwahrnehmung) erhielten die Schweine eine intravenöse Nachdosierung von 10 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Ursotamin 100 mg/ml, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) in die Vena auricularis lateralis.

3.2.4 Postoperative Messung

Am Tag nach der Kastration (24 Stunden post OP) wurde eine erneute Messung am wachen, liegenden Tier vorgenommen. Zudem erfolgte zuvor eine eingehende Nachuntersuchung von der behandelnden Tierärztin mit Temperatur- und Wundkontrolle und besonderer Beachtung möglicher Schmerzzeichen. Als Anzeichen auf Schmerz wurden folgende Symptome festgelegt:

- Rektaltemperatur $>39,5$ °C
- Verminderte Futtermaufnahme
- Wundschwellung mit Sekretion (zum Beispiel eitriges Sekretion)
- Mattheit, vermehrtes Liegen
- Zähneknirschen

3.2.5 Datenvorbereitung

Datenimport und Artefaktbereinigung

Die RR-Abstände des BioHarness wurden per Datenimport über die Software OmniSense Analysis (Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA) auf den Computer und anschließend in Microsoft Excel importiert. Durch die gesetzten Marker in OmniSense Live können die genauen Zeitpunkte der chirurgischen Stimuli bzw. vorangegangenen Reflexkontrollen zurückverfolgt werden. Die fortlaufende Datei mit RR-Abständen wurde so in 3-minütige Abschnitte geteilt und entsprechend des jeweiligen Stimulus benannt. Die Atemfrequenzen der Datensätze wurden auf Werte > 60 Züge pro Minute kontrolliert (s. u. HRV-Analyse) und für die Auswertung entsprechend markiert.

Anschließend erfolgte eine Artefaktkontrolle und -bereinigung wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben. Datensätze mit Artefakten mehr als 5 % wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Anschließend wurden die Datensätze in .txt-Dateien überführt, um sie mit der HRV-Software zu öffnen.

HRV-Analyse

Die Analyse der HRV erfolgte mit der Software Kubios HRV Version 2.2 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finnland). Die Einstellung der Parameter erfolgte nach persönlicher Rücksprache mit Herrn Mika Tarvainen (Senior Researcher, Ph.D, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finnland, 2016), einem

der Mitentwickler des Programms. Herr Tarvainen empfahl ein Trendlinienbereinigungsverfahren (s. Abb. 9; roter Rahmen) mit der Variablen $\lambda = 5000$. Die Frequenzbereiche (s. Abb. 9; grüner Rahmen) wurden für die Tierart Schwein nach Kuwahara et al. (1999) wie folgt festgelegt:

VLF (very low frequency): 0 – 0,01 Hz

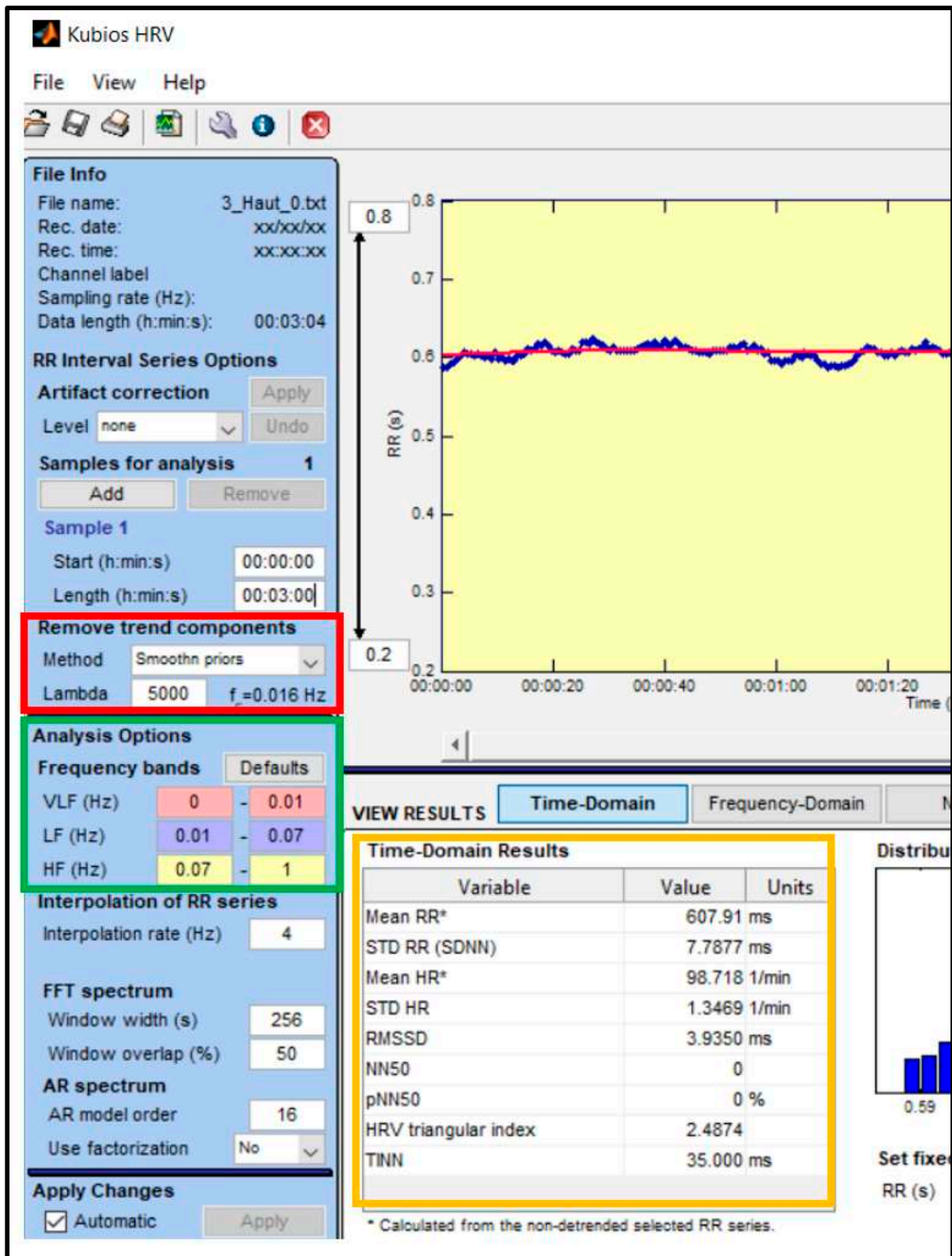
LF (low frequency): 0,01 – 0,07 Hz

HF (high frequency): 0,07 – 1,0 Hz

Herr Tarvainen riet, aufgrund der Schwankungen der respiratorischen Sinusarrhythmie bei Tieren mit hohen Atemfrequenzen (> 60 Züge pro Minute) den oberen Wert des hochfrequenten Messbereich HF auf > 1,0 Hz zu erhöhen.

Die Parameter **meanRR** (mittlerer RR-Abstand), **SDNN** (Standardabweichung der NN-Intervalle) und **RMSSD** (Wurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen) der zeitbezogenen HRV-Analyse (s. Abb. 9; orangener Rahmen) wurden zur Auswertung herangezogen.

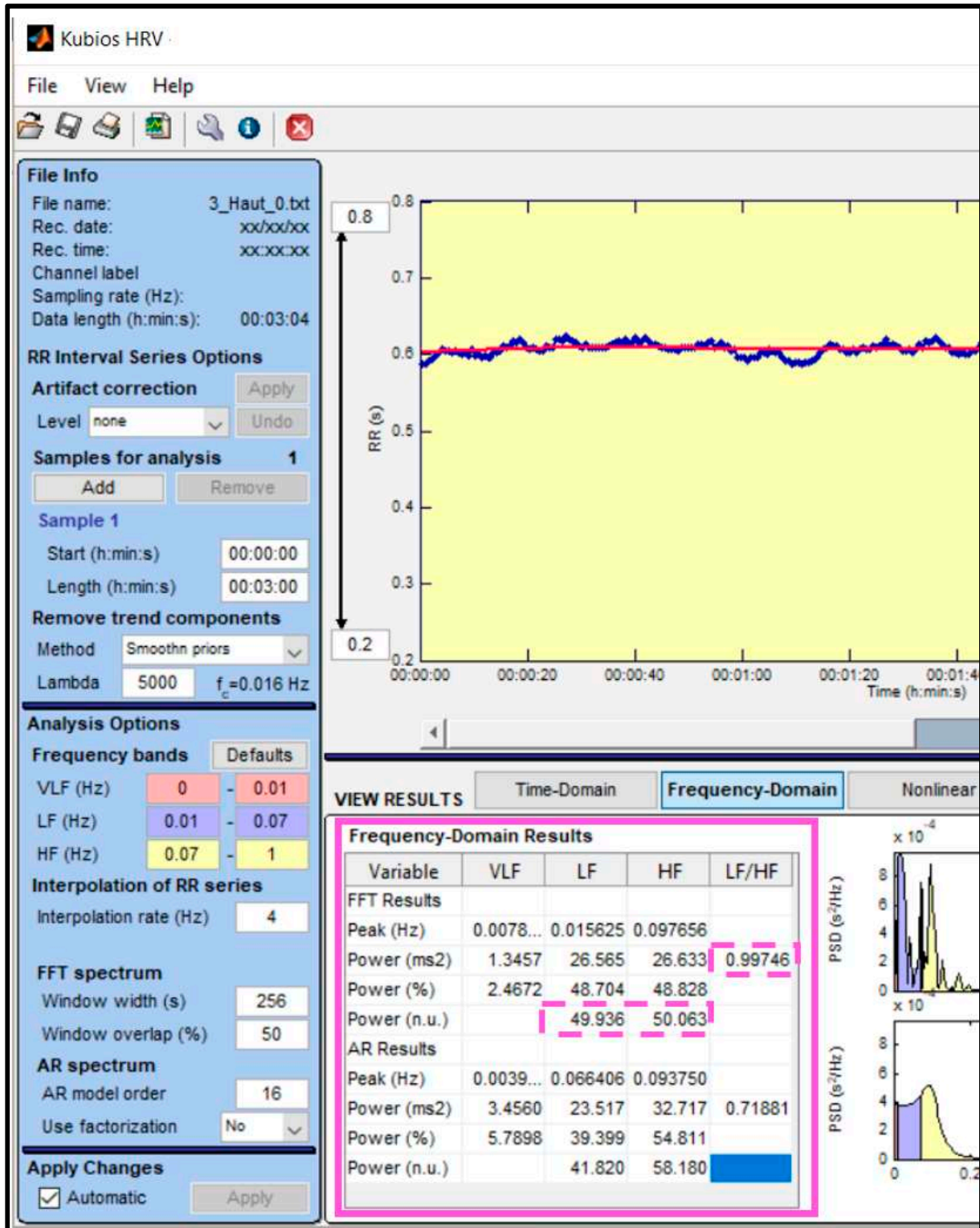
Abbildung 9: Ausschnitt der Software Kubios HRV



rot = Trendlinienbereinigungsverfahren; grün = Frequenzbereiche für die Tierart Schwein; orange = zeitbezogene HRV-Analyse

Aus der frequenzbezogenen Analyse (s. Abb. 10; pinker Rahmen) wurden die Parameter der Fast-Fourier-Transformation **LF, HF in normalisierten Einheiten (n.u.)** und **LF/HF** (s. Abb. 10; gestrichelt pink) ausgewertet.

Abbildung 10: Ausschnitt der Software Kubios HRV für die frequenzbezogene HRV-Analyse



pink = frequenzbezogene HRV-Analyse; gestrichelt pink = zur Auswertung herangezogene Parameter

3.2.6 Statistische Auswertung

Analysierte Parameter der zeit- und frequenzbezogenen HRV-Analyse wurden in einer pdf-Datei gespeichert und anschließend in Microsoft Excel für die statistische Auswertung überführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® (IBM SPSS Statistics, Version 24, IBM Corporation). Grafische Darstellungen erfolgten mit SPSS® (IBM SPSS Statistics, Version 24, IBM Corporation).

Zunächst wurden alle untersuchten Parameter mittels Histogrammen und Normalverteilungsdiagrammen auf **Normalverteilung** untersucht.

Zur vereinfachten Darstellung wurden die Messzeitpunkte wie folgt eingeteilt:

- Ruhemessung: alle Messungen am wachen, liegenden Schwein
- Anästhesie vor Kastration: alle Messungen am anästhesierten Schwein vor Beginn der chirurgischen Manipulation
- Chirurgische Manipulation ohne Schmerzreaktion: alle Kastrationsschritte, bei denen keine schmerzhaften Abwehrreaktionen (Score 0) stattfanden
- Chirurgische Manipulation mit Schmerzreaktion: alle Kastrationsschritte, bei denen schmerzhaft Abwehrreaktionen (Score ≥ 1) stattfanden

Für die oben genannten Messzeitpunkte wurden die statistischen Kenngrößen Median, 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum errechnet.

Da es sich um gepaarte Messgrößen handelte und sich nach Ausschluss von Artefakten Lücken in den Daten fanden, wurde auf eine komparative Statistik verzichtet und ein **lineares gemischtes Modell** durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Daten logarithmiert (Log10).

Lineares gemischtes Modell

Für jeden HRV-Parameter wurde die Analyse einzeln ausgeführt.

Für die Analyse in SPSS wurden die untersuchten Schweine als **Subjekte** ausgewählt, die Zeitpunkte (wie zum Beispiel Hautschnitt in der Regio pubis) als **Messwiederholungen**. Als **feste Effekte** wurden Schmerz und Zeitpunkt ausgewählt. Als **zufällige Effekte** wurden ebenfalls die untersuchten Schweine ausgewählt, hier als konstanter Term.

Als **kategorialer Prädiktor** wurde der Zeitpunkt 0 (Ruhemessung im Wachzustand) als Vergleichswert für alle anderen Zeitpunkte (1 bis 11) gewählt (s. Tab. 8). Der Kontrasttyp wurde paarweise gewählt, das Modell wurde nach Bonferroni adaptiert. Als **Signifikanzniveau** wurde $p \leq 0,05$ gewählt.

Tabelle 8: Einstellungen des gemischten linearen Modells in SPSS

Subjekte	Messwiederholungen	Feste Effekte	Zufällige Effekte
Schweine	Zeitpunkte (0 bis 11)	Zeitpunkte	Schweine (konstanter Term)
		Schmerz Nein (Score 0) Ja (Score ≥ 1)	

Die Auswahl der Zeitpunkte erfolgte chronologisch, wobei Zeitpunkt 0 die Ruhemessung am Tag vor der Kastration darstellt, die Zeitpunkte 1 bis 10 die in Kapitel 3.2.3 genannten intraoperativen Schritte darstellen sowie Zeitpunkt 11 die postoperative Messung darstellt.

Schmerz wurde wie folgt definiert:

- Schmerz = nein: Score nach Wenger (2002) = 0
- Schmerz = ja: Score nach Wenger (2002) ≥ 1

4 Ergebnisse

4.1 Voruntersuchung: BioHarness-Brustgurt und Televet 100-Vergleich

4.1.1 Reproduzierbarkeit beider Messmethoden

Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle

Die Daten waren bei allen Tieren und Durchgängen normalverteilt. Nach dem Ergebnis der Konkordanzanalyse für die Untersuchung „Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle“ (s. Tab. 9) beträgt der **arithmetische Mittelwert des Korrelationskoeffizienten R_c 0,94**.

Tabelle 9: Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle

Schwein	Durchgang	R_c	Unteres 95 % KI	Oberes 95 %KI
1	1	0,992	0,988	0,995
1	2	0,998	0,997	0,999
1	3	0,996	0,994	0,998
3	1	0,833	0,791	0,867
3	2	0,962	0,952	0,971
4	1	0,845	0,814	0,871
5	1	0,932	0,918	0,943

R_c = Korrelationskoeffizient nach Lin (1989); KI = Konfidenzintervall

Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle

Bei Schwein 1 im 5. und 6. Durchgang waren die Daten im Vergleich zu den anderen Schweinen und Durchgängen nicht normalverteilt. Nach dem Ergebnis der Konkordanzanalyse für die Untersuchung „Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle“ (s. Tab. 10) beträgt der **arithmetische Mittelwert des Korrelationskoeffizienten R_c 0,974**.

Tabelle 10: Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle

Schwein	Durchgang	R _c	Unteres 95 % KI	Oberes 95 % KI
1	5	0,992	0,988	0,995
1	6	0,999	0,998	0,999
2	2	0,959	0,939	0,972
4	2	0,996	0,996	0,997
5	2	0,907	0,888	0,924

R_c = Korrelationskoeffizient nach Lin (1989); KI = Konfidenzintervall

4.1.2 Ausschluss systematischer Messfehler

Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle

Nach dem Ergebnis der Bland-Altman-Analyse unterscheiden sich die RR-Abstände des BioHarness zu denen des Televet 100 um im arithmetischen Mittel **+0,293 ms**. Das untere 95 %-ige Konfidenzintervall liegt bei **-6,628**, das obere bei **7,214**, der Bio-Harness misst damit bis zu 6,628 ms kürzere bzw. bis 7,214 ms längere RR-Abstände. Insgesamt finden sich wenige Ausreißer. Bei Schwein 4 finden sich mehr Ausreißer, hier liegen auch die Konfidenzintervalle im höheren Bereich (s. Tab. 11 und im Anhang S. V-XI). Dies stimmt auch mit dem Ergebnis der Konkordanz-Analyse überein, hier liegt der Korrelationskoeffizient R_c bei 0,845, deutlich unterhalb der anderen Messungen.

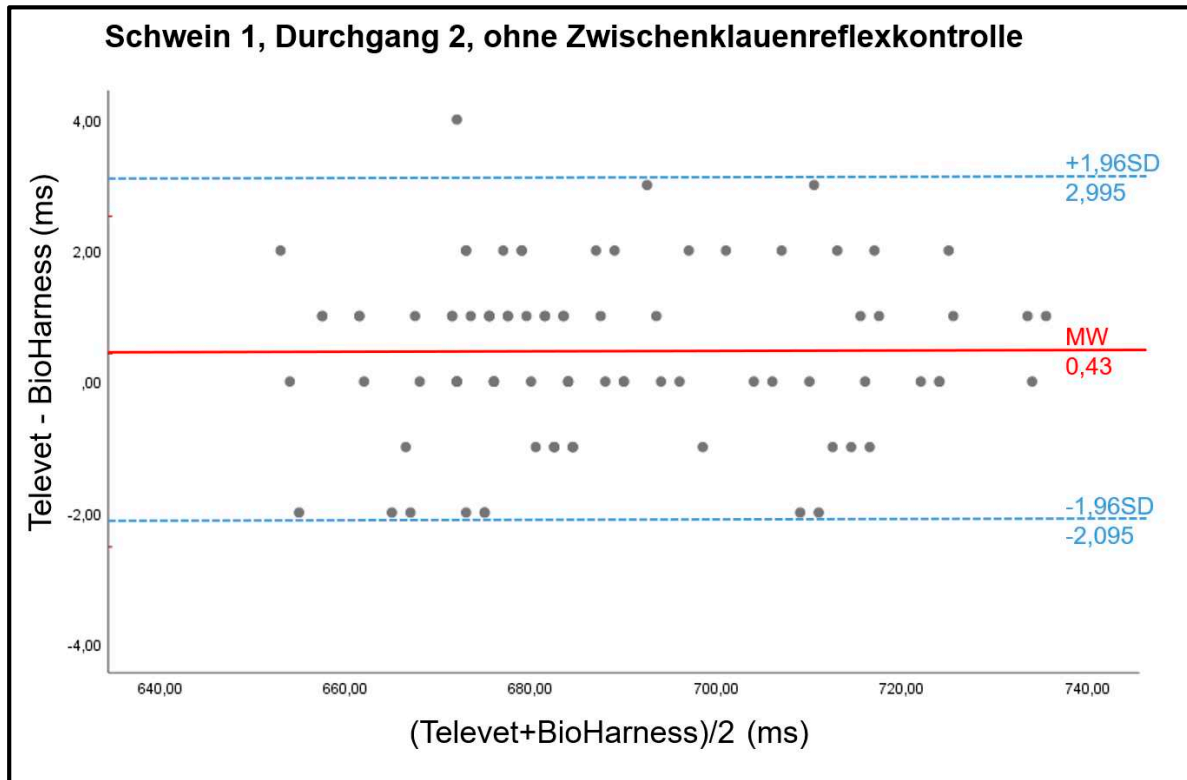
Tabelle 11: RR-Abstände in ms unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle

Schwein	Durchgang	MW-Diff	SD	SF	Unteres 95 % KI	Oberes 95 % KI
1	1	0,463	0,927	0,104	-1,354	2,279
1	2	0,430	1,288	0,139	-2,095	2,955
1	3	0,458	1,039	0,114	-1,580	2,495
3	1	0,297	1,833	0,120	-3,296	3,891
3	2	0,318	1,743	0,114	-3,098	3,733
4	1	-0,186	13,980	0,711	-27,586	27,214
5	1	0,273	3,908	0,188	-7,387	7,932
	MW	0,293	3,531	0,213	-6,628	7,214

Bland-Altman-Analyse: MW-Diff = Mittelwertdifferenz; SD = Standardabweichung; SF = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall (= Mittelwertdifferenz \pm 1,96fache Standardabweichung)

Im Anhang (S. V-XI) finden sich alle Bland-Altman-Diagramme zu den einzelnen Messungen. Hier soll nur exemplarisch ein Diagramm dargestellt werden (s. Abb. 11).

Abbildung 11: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 2. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle

Bei Schwein 1 im 5. und 6. Durchgang waren die RR-Abstände im Vergleich zu den anderen Schweinen und Durchgängen nicht normalverteilt (s. Tab. 12).

Tabelle 12: RR-Abstände in ms unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle

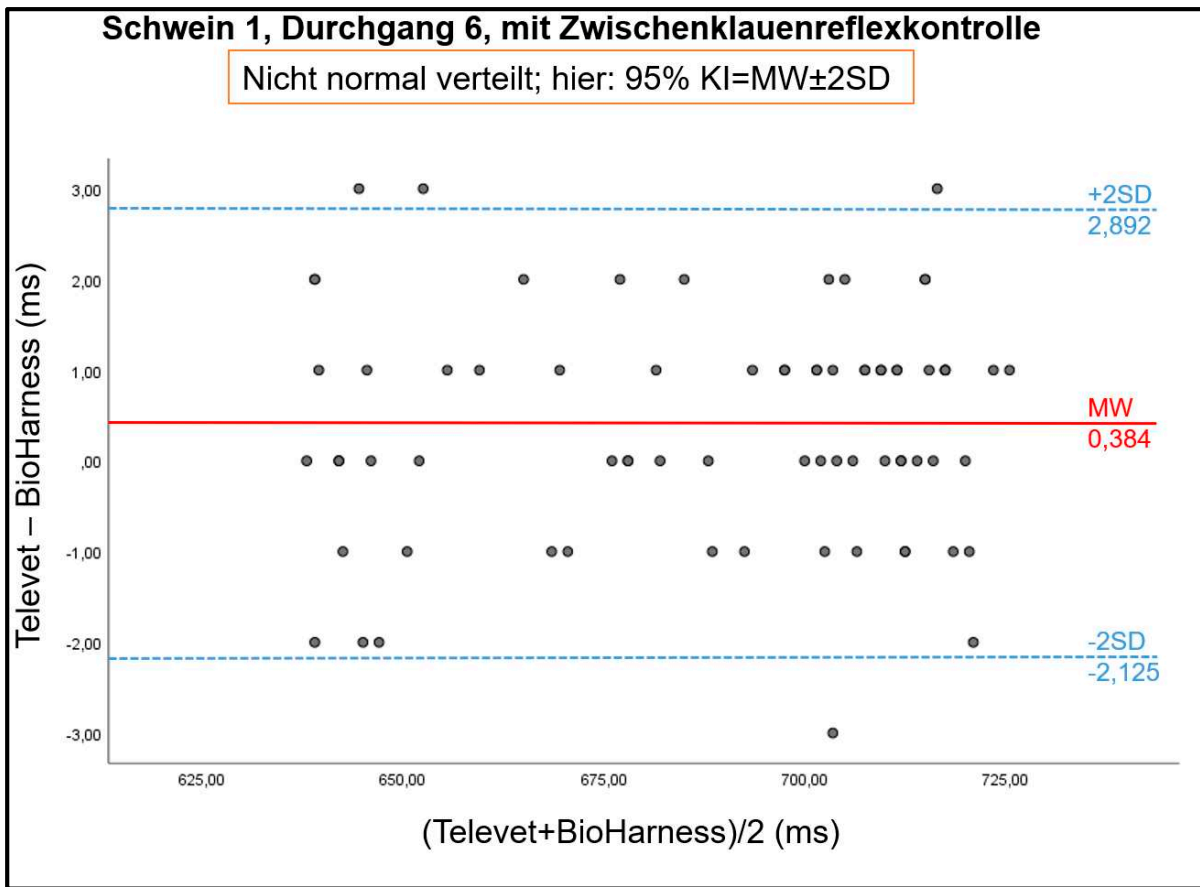
Schwein	Durchgang	MW-Diff	STAB	SF	Unteres 95 % KI	Oberes 95 % KI
1	5	1,068	5,523	0,589	-9,977	12,114
1	6	0,384	1,254	0,147	-2,125	2,892
2	2	-2,258	4,354	0,451	-10,791	6,275
4	2	0,380	2,342	0,115	-4,210	4,970
5	2	1,941	18,903	1,000	-35,108	38,990
	MW	0,303	6,475	0,460	-12,442	13,048

Bland-Altman-Analyse: MW-Diff = Mittelwertdifferenz; STAB = Standardabweichung; SF = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall (= Mittelwertdifferenz $\pm 1,96$ fache Standardabweichung); rot = keine Normalverteilung; KI hier MW-Diff ± 2 fache SD

Nach dem Ergebnis der Bland-Altman-Analyse unterscheiden sich die RR-Abstände des BioHarness zu denen des Televet 100 im arithmetischen Mittelwert zu **+0,303 ms**. Das mittlere, untere 95 %-ige Konfidenzintervall liegt bei **-12,442**, das obere bei **13,048**. Bei Schwein 5 liegen die Konfidenzintervalle im höheren, zweistelligen Bereich. Der BioHarness misst damit 12,442 ms kürzere bzw. bis 13,048 ms längere RR-Abstände. Insgesamt finden sich wenige Ausreißer.

Im Anhang (S. V-XI) finden sich alle Bland-Altman-Diagramme zu den einzelnen Messungen. Hier soll nur exemplarisch ein Diagramm dargestellt werden (s. Abb. 12).

Abbildung 12: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 6. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; KI = Konfidenzintervall; ±2fache SD = Konfidenzgrenzen

4.2 Hauptuntersuchung: BioHarness-Brustgurt

4.2.1 Verträglichkeit

Der BioHarness-Brustgurt wurde am Vortag der Kastration wachen Schweinen angelegt. Durch die Berührungsempfindlichkeit der Schweine kam es beim Anlegen regelmäßig zu leichten Flucht- und Abwehrreaktionen, die sofort aufhörten, nachdem der Gurt anlag und keine Berührung mehr durch Hände erfolgte.

Nachdem der Gurt angelegt war und die Schweine allein in der Bucht zurückgelassen wurden, stellte sich das artspezifische Ruhe-, Aktivitäts- und Fressverhalten wieder ein. Der Brustgurt wurde über den Beobachtungszeitraum von drei Tagen von den Schweinen gut toleriert. Die Tiere lagen und schliefen ohne Probleme, zum Teil auch auf der linken Körperseite, an der das BioModule mit Silikonring anlag. Nach Abnahme des Brustgurts zeigten sich geringgradige Hauteffloreszenzen (zum Teil auch mit Haarverlusten) unter dem Gewebeklebeband, welche nach wenigen Minuten wieder abklangen.

4.2.2 Intraoperatives Schmerzscoring und postoperativer Wundschmerz

Von 183 chirurgischen Stimuli blieben 45,9 % ohne jegliche Abwehrreaktionen (Score 0). Bei 1,7 % der chirurgischen Stimuli kam es zu einer mäßigen Abwehr mit Lautäußerung (Score 3) als Anzeichen einer bewussten Schmerzwahrnehmung (s. Tab. 13). Heftige Abwehrreaktionen (Score 4 und 5) kamen nicht vor. Traten mäßige Abwehrreaktionen (Score ≥ 1) auf, wurden die Schweine intravenös mit 10 mg/kg Körpergewicht Ketamin nachdosiert.

Tabelle 13: Abwehrreaktionen auf chirurgische Schmerzstimuli nach Wenger (2002)

Score	Anzahl der Reaktionen
0	83
1	43
2	54
3	3
Gesamt	183

Score 0 = chirurgische Toleranz; Score 1 bis 3 = leichte bis mäßige Abwehr

1. Rötung und seröse Sekretion der Kastrationswunde; Futteraufnahme und Verhalten ungestört
2. Einmalige Temperaturerhöhung von 39,8 °C (Fieber), Futteraufnahme und Verhalten ungestört; die Temperatur normalisierte sich ohne Behandlung nach 12 Stunden (38,9 °C)

Auf eine statistische Auswertung der postoperativen Messungen mit Schmerzanzeichen wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl verzichtet.

4.2.3 Ausschluss von Artefakten

Während den präoperativen Ruhemessungen (n = 30) wurden 47 % aufgrund von Artefakten ausgeschlossen, postoperativ (n = 30) waren es 57 %. Dies ergibt einen Ausschluss von Artefakten von 52 % bei wachen Tieren. Intraoperativ, das heißt unter Betäubung (n = 300) wurden insgesamt 34 % der Messungen aufgrund von Artefakten ausgeschlossen.

4.2.4 HRV-Analyse

4.2.4.1 Deskriptive Statistik

Der zeitbezogene Parameter meanRR war normalverteilt, ebenso die frequenzbezogenen Parameter LF und HF. Die Parameter SDNN, RMSSD und LF/HF waren dagegen nicht normalverteilt. Das Logarithmieren (Log10) ergab eine Normalverteilung.

Aus Übersichtsgründen wurden für alle Parameter, unabhängig von der Verteilungsstruktur, als statistische Kenngrößen der Median, das 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum errechnet.

Statistische Kenngrößen der zeitbezogenen Analyse

In Tabelle 14 finden sich oben genannte Kenngrößen zum Zeitpunkt der Ruhemes-
sung, unter Anästhesie vor Beginn der Kastration, bei schmerzhaften Stimuli während
der Kastration ohne Schmerzreaktionen (Score 0), mit Schmerzreaktionen (Score 1
oder höher) und zum Zeitpunkt der postoperativen Messung.

Tabelle 14: Statistische Kenngrößen der zeitbezogenen HRV-Analyse zu den unterschiedlichen Zeit-
punkten

Zeitpunkt		meanRR (ms)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)
<i>Ruhe-Messung</i> <i>n = 16</i>	Median	478,8	20,8	15,8
	Min – Max	370,5 – 641,6	8 – 56,3	5,8 – 94,31
	1. Quartil	419,7	14,88	13,8
	3. Quartil	574,8	33,63	27,3
<i>Anästhesie vor Kastration</i> <i>n = 14</i>	Median	702,5	11,8	10,15
	Min – Max	515,8 – 816,3	5 – 38	4,7 – 42,9
	1. Quartil	569	8,8	6,78
	3. Quartil	771,7	17,75	15,2
<i>Score 0</i> <i>n = 83</i>	Median	614,1	11,2	7,7
	Min – Max	460,4 – 885	3,5 – 51	3 – 76
	1. Quartil	554,8	9,0	5,8
	3. Quartil	710,2	15,8	14,3
<i>Score ≥ 1</i> <i>n = 100</i>	Median	581,4	10,65	7,95
	Min – Max	402,8 – 839	3,9 – 56,8	3,1 – 91,7
	1. Quartil	541,7	6,93	5,33
	3. Quartil	641	16,98	17,48
<i>Postoperative Messung (klinisch ohne Befund)</i> <i>n = 11</i>	Median	543,7	22,7	19,3
	Min – Max	383,2 – 641,6	14,0 – 56,3	11,0 – 94,31
	1. Quartil	465,1	19,3	13,8
	3. Quartil	595,5	33,5	27,3

meanRR = mittlerer RR-Abstand; SDNN = Standardabweichung der NN-Intervalle; RMSSD = Wurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen aufeinander folgenden NN-Intervallen; n = Anzahl der Messungen; Min = Minimum; Max = Maximum

Statistische Kenngrößen der frequenzbezogenen Analyse

In Tabelle 15 finden sich oben genannte Kenngrößen zum Zeitpunkt der Ruhemes-
sung, unter Anästhesie vor Beginn der Kastration, bei schmerzhaften Stimuli während

der Kastration ohne Schmerzreaktionen (Score 0), mit Schmerzreaktionen (Score 1 oder höher) und zum Zeitpunkt der postoperativen Messung.

Tabelle 15: Statistische Kenngrößen der frequenzbezogenen HRV-Analyse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Zeitpunkt		LF (n.u.)	HF (n.u.)	LF/HF
<i>Ruhe-Messung</i> <i>n = 16</i>	Median	34,8	63,9	0,511
	Min – Max	8,9 – 67,4	13,7 – 91,1	0,098 – 2,54
	1. Quartil	22,8	46,2	0,27
	3. Quartil	54,2	77,77	1,11
<i>Anästhesie vor Kastration</i> <i>n = 14</i>	Median	46,15	53,85	0,864
	Min – Max	18,5 – 77,9	22,1 – 81,5	0,227 – 3,528
	1. Quartil	24,75	40,75	0,33
	3. Quartil	59,25	75,25	1,53
<i>Score 0</i> <i>n = 83</i>	Median	49,7	50,3	0,987
	Min – Max	10,4 – 86,6	13,2 – 89,6	0,117 – 6,589
	1. Quartil	35,9	31,4	0,56
	3. Quartil	68,6	64,1	2,18
<i>Score ≥ 1</i> <i>n = 100</i>	Median	50,4	50,2	1,001
	Min – Max	9,2 – 96,2	3,8 – 90,7	0,1 – 25,42
	1. Quartil	36,75	30,73	0,58
	3. Quartil	69,28	63,68	2,24
<i>Postoperative Messung (klinisch ohne Befund)</i> <i>n = 11</i>	Median	33,8	66,1	0,51
	Min – Max	8,9 – 67,4	13,7 – 91,1	0,098 – 86,3
	1. Quartil	22,8	22,8	0,3
	3. Quartil	39,8	39,8	2,01
<i>Postoperative Messung (alle Messungen)</i> <i>n = 13</i>	Median	34,4	65,6	0,57
	Min – Max	8,9 – 67,4	13,7 – 91,1	0,098 – 86,3
	1. Quartil	24,8	46,15	0,33
	3. Quartil	40,35	75,2	2,04

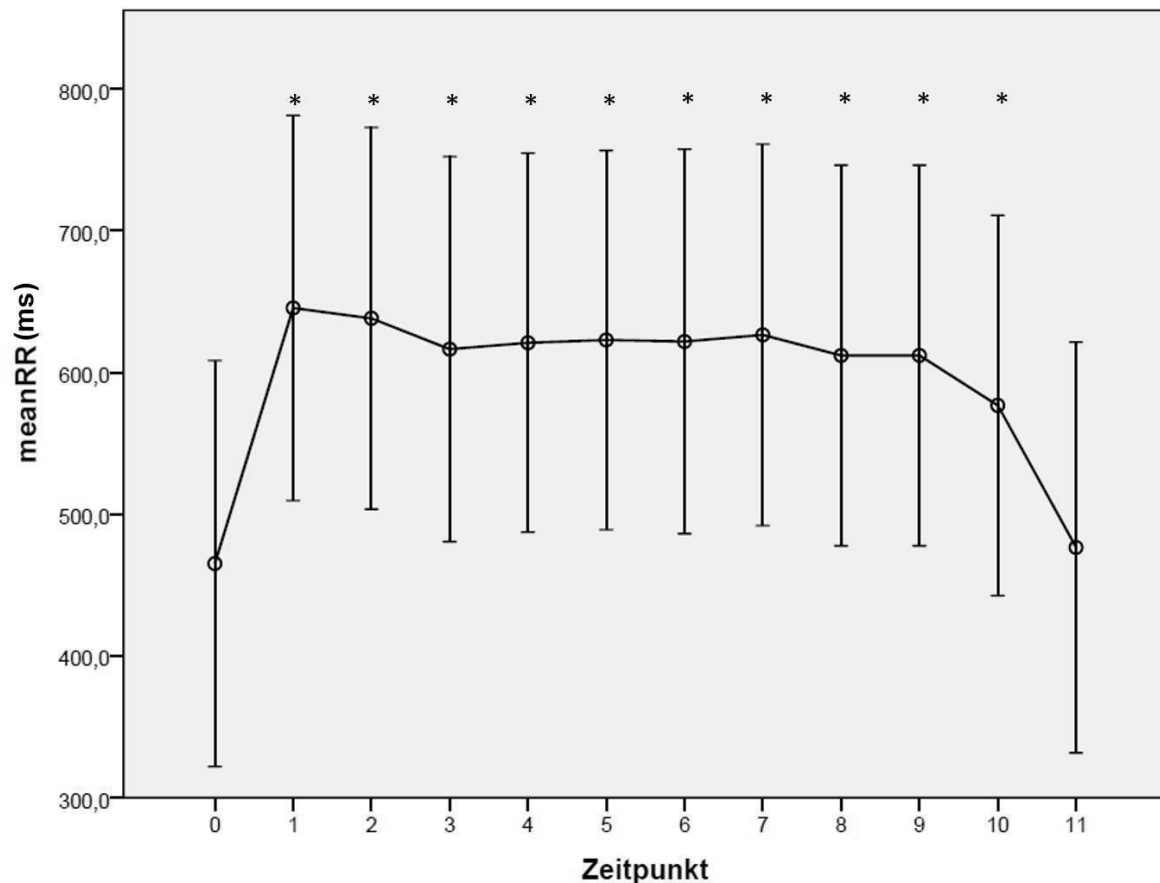
LF = low frequency in normalized units (n.u.); HF = high frequency in normalized units (n.u.); n = Anzahl der Messungen; Min = Minimum; Max = Maximum;

4.2.4.2 Analytische Statistik

meanRR

Das lineare gemischte Modell schätzte den meanRR unter Betäubung unabhängig vom Abwehrverhalten zu den Zeitpunkten 1 bis 10 signifikant höher ein als zur Ruhemessung (Zeitpunkt 0; $p < 0,0001$; Abb. 13).

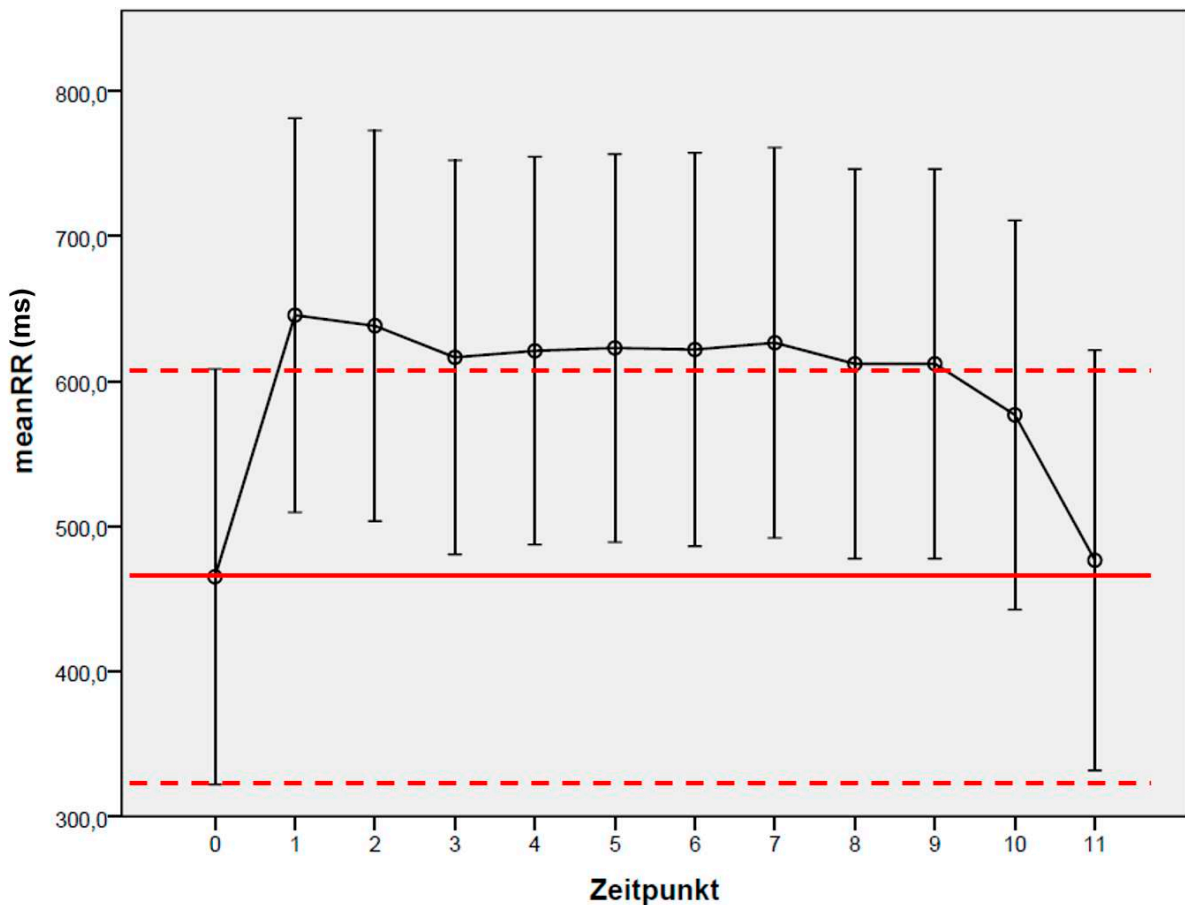
Abbildung 13: meanRR (ms) nach Zeitpunkten



Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; \circ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

24 Stunden nach der Kastration (Zeitpunkt 11) gab es keinen signifikanten Unterschied zur Ruhemessung ($p = 0,777$). Grafisch entspricht die Ruhemessung (s. Abb. 14, rote Linien auf Mittelwert und Whiskern) in etwa der postoperativen Messung.

Abbildung 14: meanRR (ms) nach Zeitpunkten



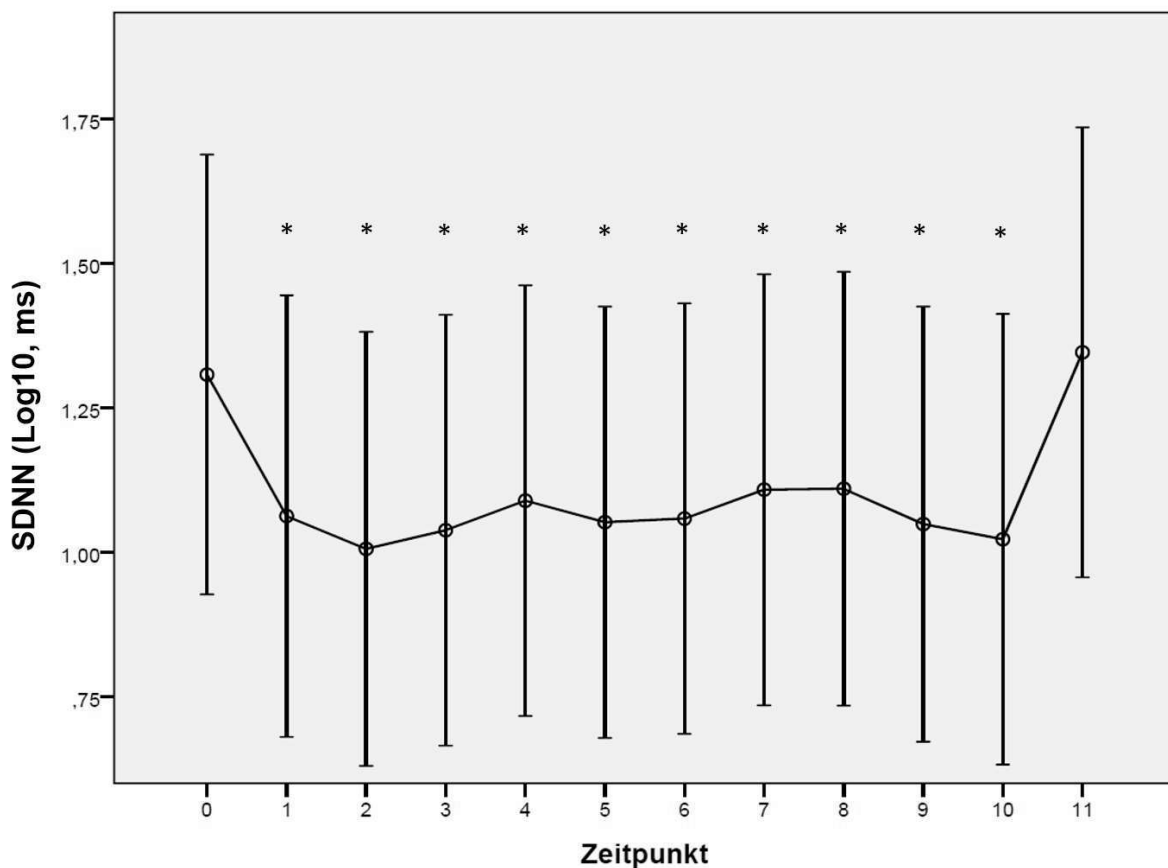
Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; ○ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; rote Linie: geschätzter Mittelwert zum Zeitpunkt 0; rot gestrichelte Linien: oberes und unteres 95 %-Konfidenzintervall der Ruhemessung

Bei chirurgischen Interventionen (Zeitpunkte 2 bis 10) gab es zwischen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) und chirurgischer Toleranz (Score 0) keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,105$).

SDNN

Die nicht normalverteilte SDNN wurde zur Auswertung logarithmiert (Log10). Das lineare gemischte Modell schätzte die SDNN unter Betäubung unabhängig vom Abwehrverhalten zu den Zeitpunkten 1 bis 10 signifikant niedriger ein als zur Ruhemessung (Zeitpunkt 0; $p < 0,0001$; Abb. 15). 24 Stunden nach der Kastration (Zeitpunkt 11) war der Unterschied zur Ruhemessung nicht signifikant ($p = 0,621$). Grafisch entspricht die Ruhemessung wie beim meanRR etwa der postoperativen Messung.

Abbildung 15: SDNN (Log10; ms) nach Zeitpunkten



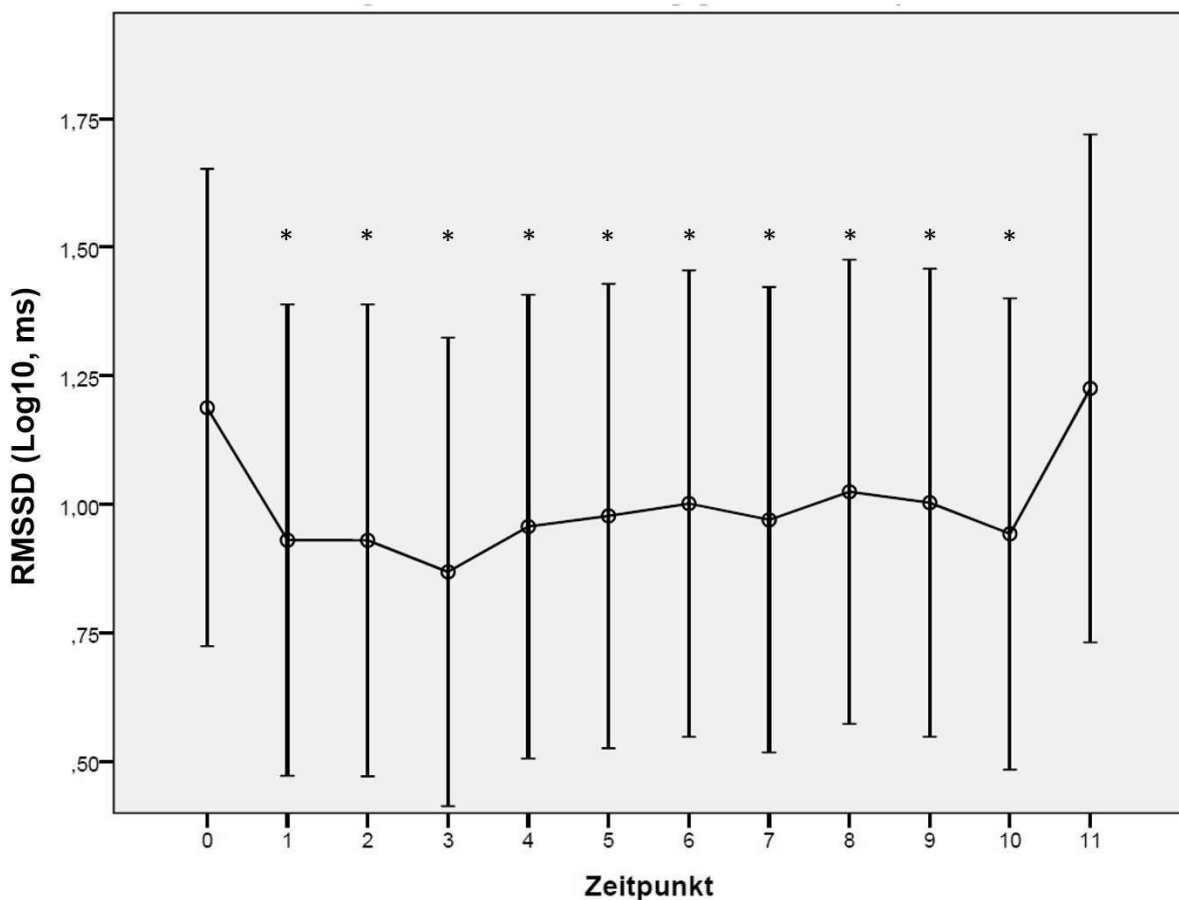
Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; ○ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

Bei chirurgischen Interventionen (Zeitpunkte 2 bis 10) gab es zwischen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) und chirurgischer Toleranz (Score 0) keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,75$).

RMSSD

Die nicht normalverteilte RMSSD wurde zur Auswertung logarithmiert (Log10). Das lineare gemischte Modell schätzte die RMSSD unter Betäubung unabhängig vom Abwehrverhalten zu den Zeitpunkten 1 bis 10 signifikant niedriger ein als zur Ruhemessung (Zeitpunkt 0; $p = 0,0001$ bis $0,024$; Abb. 16). 24 Stunden nach der Kastration (Zeitpunkt 11) war der Unterschied zur Ruhemessung nicht signifikant ($p = 0,76$). Grafisch entspricht die Ruhemessung wie beim meanRR und der SDNN etwa der postoperativen Messung.

Abbildung 16: RMSSD (Log10; ms) nach Zeitpunkten



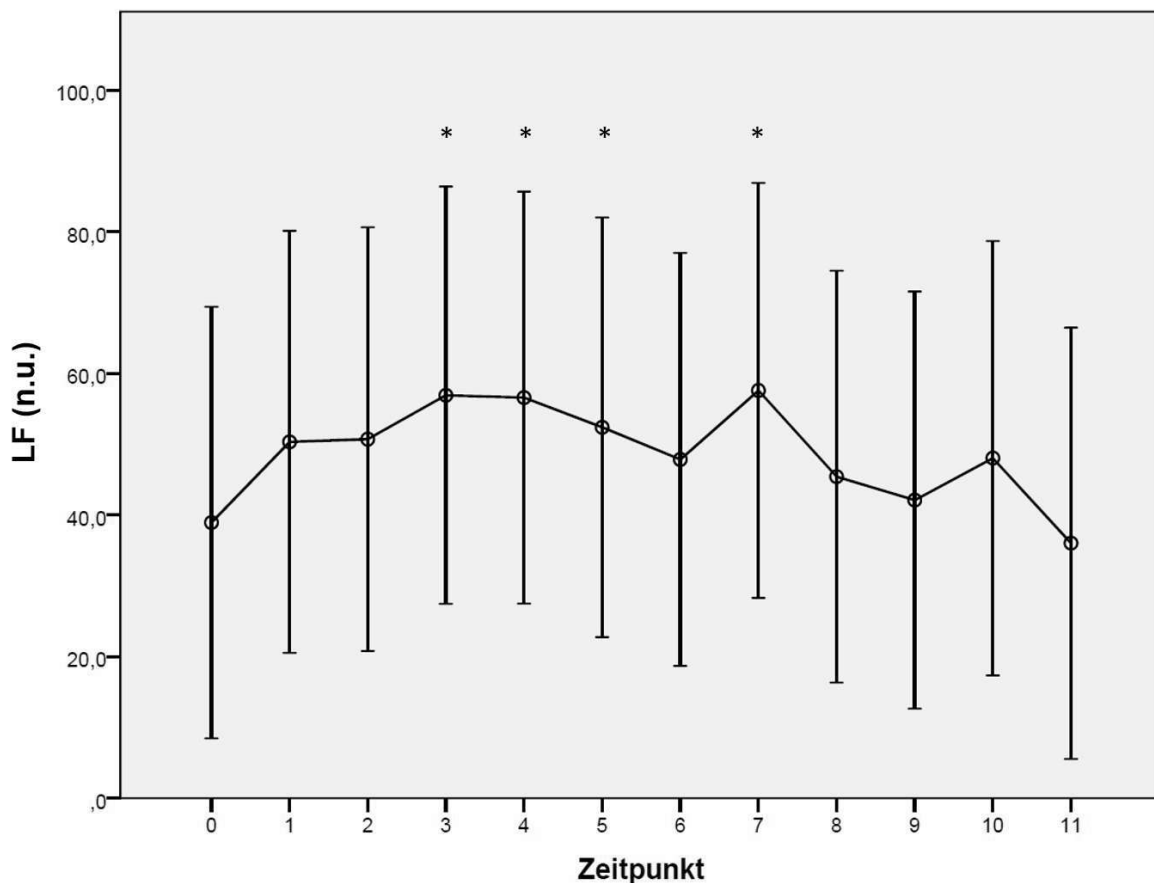
Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; o = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

Bei chirurgischen Interventionen (Zeitpunkte 2 bis 10) gab es zwischen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) und chirurgischer Toleranz (Score 0) keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,63$).

LF und HF

Der normalverteilte Parameter **LF** (in normalized units (n.u.)) war zu den intraoperativen Zeitpunkten 3, 4, 5 und 7 signifikant höher als zum Zeitpunkt 0. Diese Zeitpunkte entsprechen dem Hautschnitt (Zeitpunkt 3, $p = 0,006$), der Inzision in die Tunica vaginalis beider Seiten (Zeitpunkte 4 und 7, $p = 0,004$) sowie dem Zug am Samenstrang der linken Seite (Zeitpunkt 5, $p = 0,047$, s. Abb. 17).

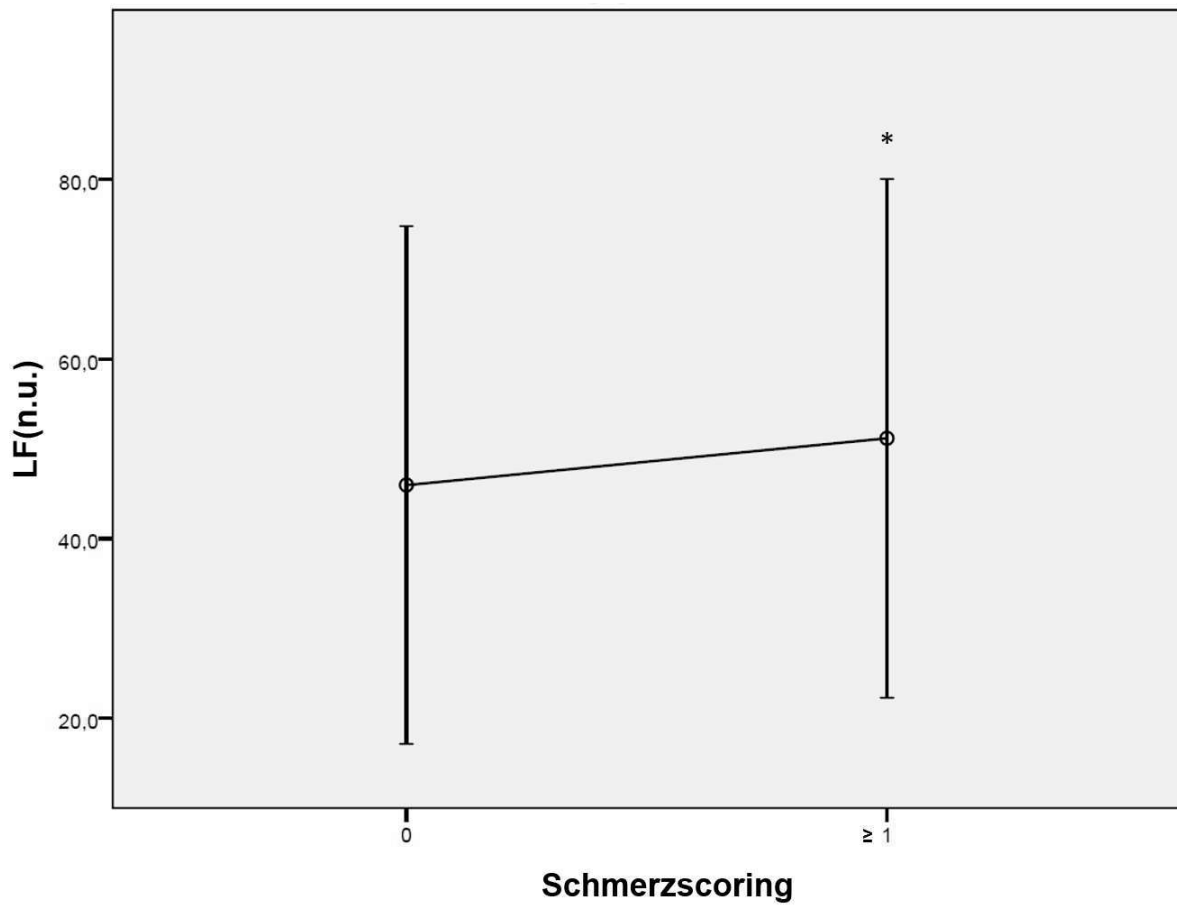
Abbildung 17: LF (n.u.) nach Zeitpunkten



Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; ○ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

Bei chirurgischen Interventionen mit leichten bis mäßigen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) war LF signifikant höher als bei Interventionen mit chirurgischer Toleranz (Score 0; $p = 0,035$; s. Abb. 18).

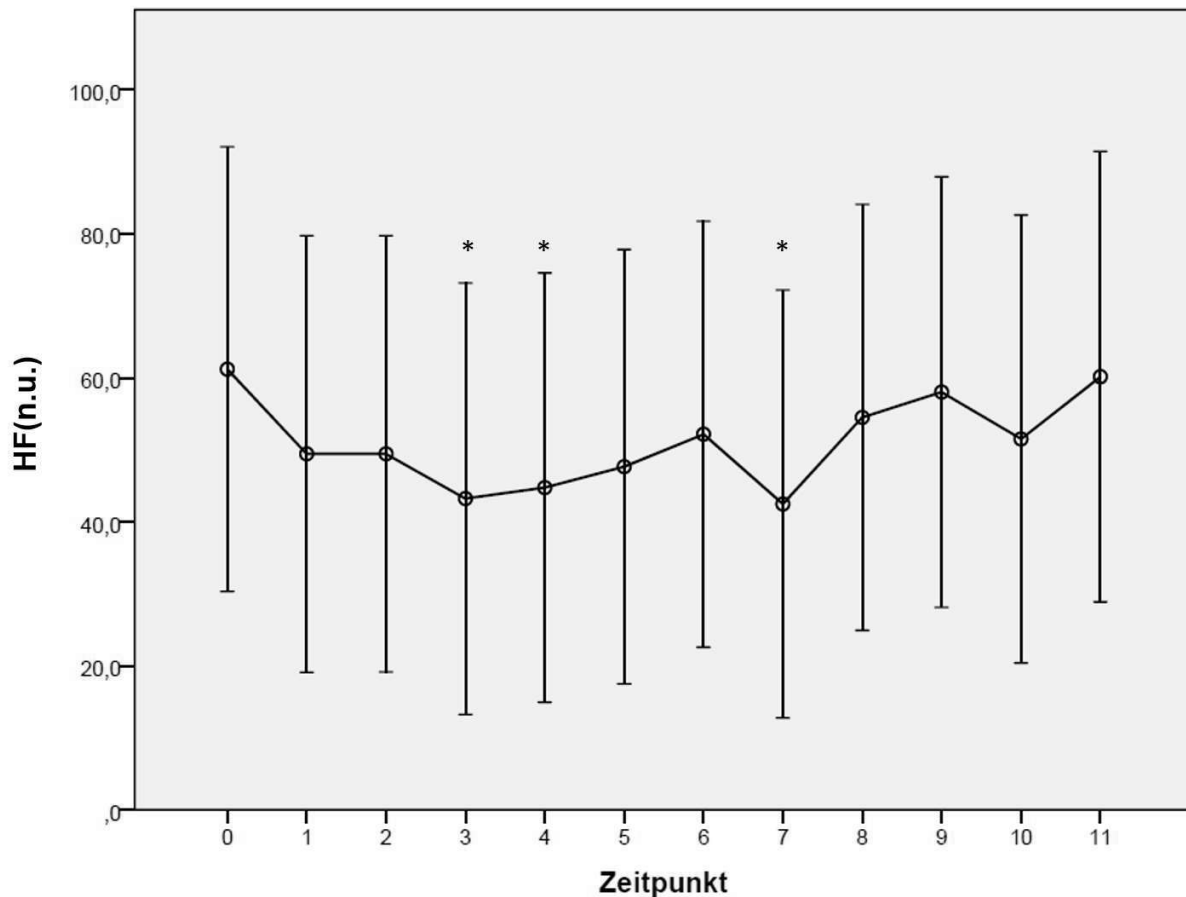
Abbildung 18: LF (n.u.) nach Schmerzscoring



Schmerzscores: 0 = chirurgische Toleranz; ≥ 1 = leichte bis mäßige Abwehrreaktion; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; \circ = geschätzte Mittelwerte; * = signifikant zu Score 0

Der normalverteilte Parameter **HF** (in normalized units (n.u.)) war zu den intraoperativen Zeitpunkten 3, 4 und 7 signifikant niedriger als zum Zeitpunkt 0. Diese Zeitpunkte entsprechen dem Hautschnitt (Zeitpunkt 3, $p = 0,006$) und der Inzision in die Tunica vaginalis beider Seiten (Zeitpunkte 4 und 7, $p = 0,01$ bzw. $p = 0,003$; Abb. 19).

Abbildung 19: HF (n.u.) nach Zeitpunkten



Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; \circ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

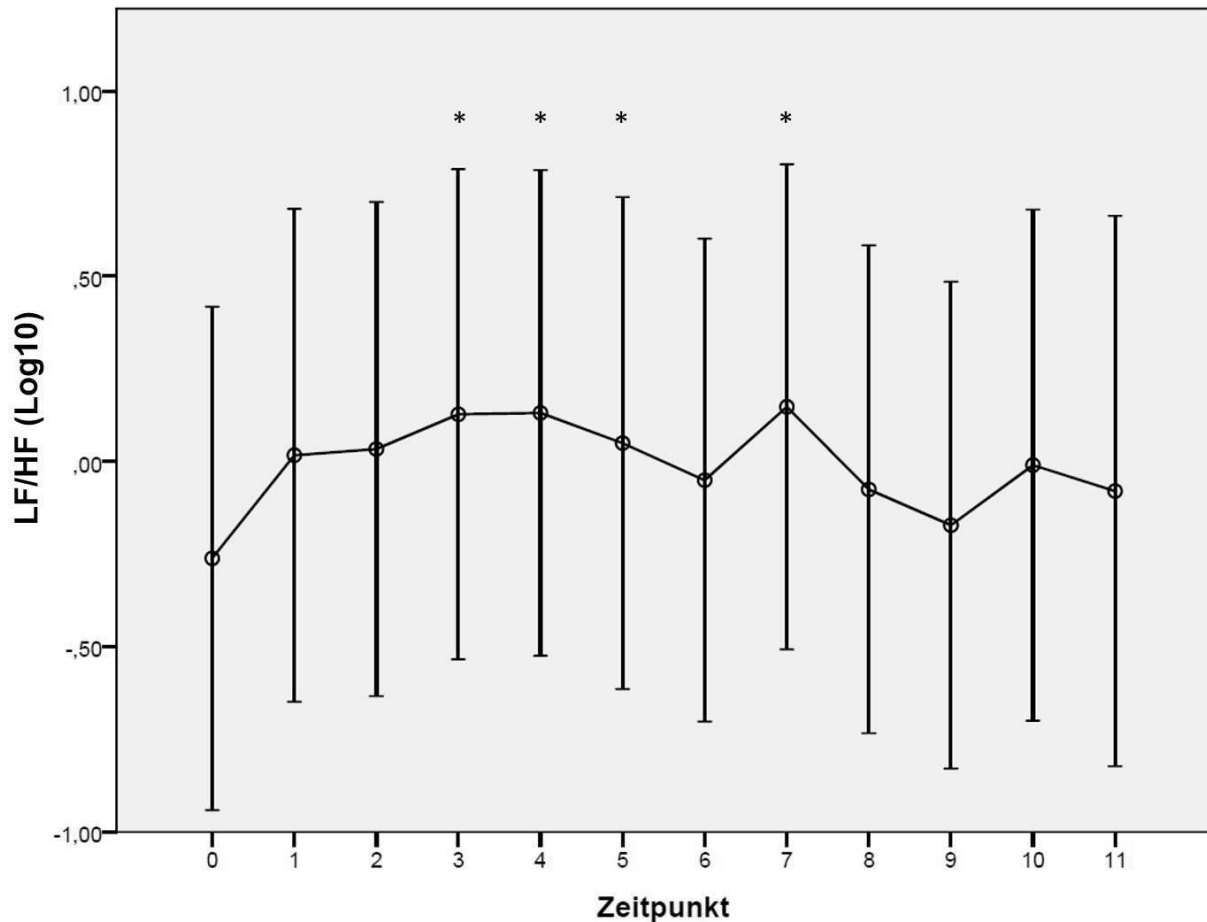
Bei den chirurgischen Interventionen (Zeitpunkte 2 bis 10) gab es bei HF zwischen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) und chirurgischer Toleranz (Score 0) jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,062$).

LF/HF

Der nicht normalverteilte Parameter **LF/HF** wurde für die Auswertung logarithmiert (Log10). LF/HF unterschied sich analog LF zu den Zeitpunkten 3, 4, 5 und 7 und war

signifikant höher als zum Zeitpunkt 0. Diese Zeitpunkte entsprechen dem Hautschnitt (3; $p = 0,005$) und der Inzision in die Tunica vaginalis beider Seiten (4 und 7; $p = 0,003$ bzw. $p = 0,002$) sowie dem Zug am Samenstrang der linken Seite (5; $p = 0,030$; s. Abb. 20).

Abbildung 20: LF/HF (Log10) nach Zeitpunkten



Zeitpunkte: 0 = 24 Stunden vor Anästhesie, 1 = Anästhesie vor OP-Beginn, 2–10 = chirurgische Intervention, 11 = 24 Stunden post OP; Whisker = unteres und oberes 95 %-Konfidenzintervall; \circ = geschätzte Mittelwerte im Vergleich zum Zeitpunkt 0; * = signifikant zum Zeitpunkt 0

Zu den Zeitpunkten der chirurgischen Interventionen (Zeitpunkte 2 bis 10) gab es bei LF/HF zwischen Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3) und chirurgischer Toleranz (Score 0) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,051$).

5 Diskussion

5.1 Voruntersuchung

5.1.1 Methodenkritik

Zunächst muss erwähnt werden, dass der statistische Vergleich der RR-Abstände erst nach manueller Korrektur von Messartefakten möglich war. Diese stellte sich als arbeitsaufwändig dar, da alle RR-Abstände beider Geräte pro Messung einzeln angeschaut werden mussten und so abnorme Werte gefiltert wurden. Allerdings beschreiben dies auch Marchant-Forde et al. (2004) bei der Evaluierung eines Brustgurts der Firma Polar im Vergleich zu einem EKG-Gerät. Erst nach Artefaktkorrektur waren die Daten beider Geräte für eine HRV-Analyse geeignet.

Der Gerätevergleich musste an Schweinen erfolgen, die unter Allgemeinanästhesie waren, weil Klebeelektroden bei wachen Schweinen nicht dauerhaft haften und es so zu zusätzlichen Artefakten bei der EKG-Messung kommt. Dies zeigten auch die Untersuchungen von Rintisch (2010) ebenfalls im Kastrationsmodell, bei dem die Klebeelektroden während der Aufwachphase nach Abklingen der Allgemeinanästhesie abfielen, sodass eine Langzeit-EKG-Messung nicht möglich war. Die Evaluierung des BioHarness im Vergleich zum Televet 100 bezieht sich also nur auf betäubte Schweine und nicht auf wache, sich bewegende Schweine, wie sie in der Hauptuntersuchung während der prä- und postoperativen Messung auch verwendet wurden.

5.1.2 Statistik

Für die **Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle** ergab die statistische Auswertung der Konkordanzanalyse von 5 Tieren einen Korrelationskoeffizienten R_c von 0,94, was die Übereinstimmung des BioHarness und des Televet 100 als „fast perfekt“ widerspiegelt (Lin 1989). Die Bland-Altman-Analyse ergab eine Mittelwertdifferenz von lediglich +0,293 ms. Es gab keine systematischen Messfehler. Die RR-Abstände des BioHarness waren maximal 6,628 ms kürzer bzw. 7,214 ms länger als die des Televet 100. Außer bei einem Tier fanden sich wenige Ausreißer außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls.

Für die **Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle** ergab die statistische Auswertung der Konkordanzanalyse von 5 Tieren einen Korrelationskoeffizienten R_c von 0,97, was die Übereinstimmung des BioHarness und des Televet 100 als ebenso gut widerspiegelt (Lin 1989). Die Bland-Altman-Analyse ergab eine Mittelwertdifferenz von nur +0,303 ms. Es gab keine systematischen Messfehler. Die RR-Abstände des BioHarness waren maximal 12,442 ms kürzer bzw. maximal 13,048 ms länger als die des Televet 100, und damit war die Streuung etwas höher als bei den Messungen ohne Zwischenklauenreflexkontrolle.

Die Daten des BioHarness-Brustgurts können somit nach manueller Korrektur von Artefakten für die Tierart Schwein als auswertbar bezeichnet werden. Dies war die Voraussetzung für die HRV-Analyse in der Hauptuntersuchung.

5.2 Hauptuntersuchung

5.2.1 Methodenkritik

Praktikabilität des BioHarness-Brustgurts

Die Schweine zeigten beim Anlegen des Gurtes zwar leichte Fluchtreaktionen durch ihre Berührungsempfindlichkeit, jedoch stellte sich ihr arttypisches Ruhe- und Aktivitätsverhalten sofort wieder ein, nachdem die Menschen die Bucht verließen. Jedoch ist zu beachten, dass die Schweine in der Klinik im Rahmen der täglichen Routine (Pflege, Fütterung, klinische Allgemeinuntersuchung) an den Umgang mit Menschen und auch die vorübergehende Einzelhaltung, die einer Beschädigung des Brustgurts durch Boxengenossen vorbeugt, gewöhnt sind. Auch in der Literatur ist erkennbar, dass die meisten telemetrischen HRV-Messungen mit Brustgurtsystemen an Schweinen in Einzelhaltung vorgenommen wurden (Marchant-Forde and Marchant-Forde 2004, Marchant-Forde et al. 2004, Zupan et al. 2012, Mahnhardt et al. 2014, Leliveld et al. 2016). Döpjan et al. (2011) nahmen die Messungen in Gruppenhaltung vor, der Brustgurt wurde allerdings mit einer elastischen Mullbinde, die am Thorax der Schweine angebracht wurde, geschützt. Die erforderliche Einzelhaltung könnte den Einsatz des BioHarness-Brustgurts im Feld an landwirtschaftlichen Schweinen erschweren. Für Aufzuchtsschweine und Mastschweine im landwirtschaftlichen Betrieb, die ausschließlich in Gruppen gehalten werden, wäre eine vorübergehende Einzelhaltung ein zusätzlicher Stressor, welcher die HRV-Analyse maßgeblich beeinflussen würde.

Ausschluss von Artefakten

Wie in der Literatur empfohlen wurden Messungen, die mehr als 5 % Artefakte enthielten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen (von Borell et al. 2007). Trotz Fixierung des Brustgurts mit einem Gewebiband zum Schutz vor Verrutschen und trotz Verwendung von Messdaten in Ruheposition (Bauch-Brust- oder Seitenlage) beim wachen Tier mussten ca. 50 % der Messungen wegen Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Dies lag vermutlich an vorangegangenen Bewegungen der Tiere, die zu einem leichten Verrutschen der im Brustgurt integrierten Elektroden trotz Fixation an der Haut geführt haben könnten. Eventuell könnte auch der zum Schutz des BioModules angelegte Silikonring durch sein Eigengewicht für ein stärkeres Verrutschen des Brustgurtes verantwortlich gewesen sein. Messungen ohne Silikonring waren allerdings nicht möglich, da die Schweine durch Ablegen auf das BioModule selbst oder Anlehnen an der Buchtenwand den Aus-Knopf auslösten. Außerdem musste das BioModule vor Beschädigungen geschützt werden. Hier wären demnach noch Verbesserungen hinsichtlich der Fixation des Gurtes selbst sowie zum Schutz des BioModules nötig. Man sieht jedoch auch bei den intraoperativen Messungen am anästhesierten Schwein einen Ausschluss von 34 % der Messungen. Dies könnte aufgrund von intraoperativen unwillkürlichen ketaminassoziierten Abwehrbewegungen geschehen sein. Durch die Ketaminwirkung am zentralen Nervensystem werden körpereigene Hemmmechanismen des extrapyramidalen Systems blockiert, welche für Spontanbewegungen der Skelettmuskulatur verantwortlich sind (Schmid 1980).

Messabschnitte

Bei dieser Untersuchung erfolgte die Auswertung von 3-minütigen Messabschnitten, sowohl intraoperativ als auch am wachen Tier. Je nach Literatur sollten Kurzzeitmessungen innerhalb von 2 bis 5 Minuten vorgenommen werden (Camm et al. 1996, Berntson et al. 1997), aussagekräftiger sollen jedoch Messabschnitte mit einer Länge von 5 Minuten sein (Sloan et al. 1994). Da es sich hierbei um Routinekastrationen unter Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie handelte, bei der mit einer chirurgischen Toleranz bis zu 40 Minuten gerechnet werden kann (Lahrmann 2006), wurden Messabschnitte von 3 Minuten von Operationsschritt zu Operationsschritt bevorzugt. Eine aus 5-minütigen Messabschnitten resultierende längere Operationsdauer wäre

auch hinsichtlich der Umgebungskeimflora und möglicher postoperativer Wundinfektionen nicht vertretbar gewesen. Um eine zuverlässigere Aussage hinsichtlich des Schmerzmonitorings zu treffen, wäre dennoch eine Wiederholung der Untersuchung unter der gleichen Fragestellung mit 5-minütigen Messabschnitten sinnvoll.

5.2.2 Zeitbezogene HRV-Analyse

Der **meanRR** war unter Allgemeinanästhesie in allen Schritten der Operation signifikant höher als am wachen Tier. Als Mittelwert der RR-Abstände einer Messung kann die meanRR auf die Herzfrequenz umgerechnet werden. Somit war die mittlere Herzfrequenz deutlich niedriger unter Betäubung als am wachen Schwein. Ketamin hat eine sympathomimetische Wirkung und führt zur Erhöhung der Herzfrequenz (Takki et al. 1972, Engelhard and Werner 2017). In Kombination mit Azaperon ist jedoch eine Erniedrigung der Herzfrequenz beim Schwein beschrieben, was mit den gemessenen Änderungen in der vorgelegten Studie übereinstimmt. In einer Untersuchung von Lahrmann et al. (2014) war während einer Operation und Aufwachphase die mittlere Herzfrequenz signifikant niedriger als während der Einschlafphase, jedoch nur, wenn Ketamin nicht intravenös nachdosiert wurde. Musste Ketamin intravenös nachdosiert werden, war die mittlere Herzfrequenz signifikant höher als in der Einschlafphase.

Beim Vorliegen von Abwehrreaktionen von Score 1 oder höher veränderte sich der meanRR im Vergleich zur chirurgischen Toleranz (Score 0) nicht signifikant, er sank nur geringfügig. Bei Hunden unter unterschiedlichen Anästhesieformen und gleichzeitigen elektrischen nozizeptiven Stimuli sank der meanRR jedoch signifikant (Bergfeld et al. 2015).

Die **SDNN** war zu allen intraoperativen Zeitpunkten signifikant niedriger. Dies könnte auf die sympathomimetische Ketaminwirkung zurückzuführen sein, denn hohe SDNN-Werte sprechen für eine parasympathische Beeinflussung (Sammito and Böckelmann 2015). Bei Pferden unter Allgemeinanästhesie (Ketamin als Einleitung) kam es intraoperativ ebenfalls zu einer niedrigeren SDNN (Oel et al. 2010). Die SDNN sinkt auch unter Stress: Beim Schwein führt ein Stressprovokationstest (wie der Exposition von plötzlichen Geräuschen) mit vorheriger positiver Konditionierung (wie der Gabe von Beschäftigungsmaterial) ebenfalls zu einer Erniedrigung der SDNN (Leliveld et al. 2016). Auch bei anderen Tierarten führt das Vorhandensein von Stressoren zum SDNN-Abfall (Mohr et al. 2002, Schmidt et al. 2010), genauso wie bei Menschen, die

an PTBS leiden (Sammito et al. 2015). Es ist allerdings fraglich, ob die hier angewandte Anästhesie eine Stressreaktion beim Schwein auslöst und dies die Änderung der SDNN hervorruft, oder ob die Änderung der SDNN auf eine reine sympathomimetische Medikamentenwirkung des Ketamins (Engelhard and Werner 2017) bzw. die Kombination aus beidem zurückzuführen ist.

Die Auswertung erbrachte bei der SDNN in Bezug auf das Vorhandensein von Abwehrreaktionen (Score ≥ 1) keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur chirurgischen Toleranz (Score 0). In der Literatur zeigen sich beim Rind jedoch signifikant niedrigere SDNN-Werte bei schmerzhaften Stimuli (Stojkov et al. 2015). Nach subkutanen Operationen kam es nach der Gabe von NSAIDs bei Rindern zu einem SDNN-Anstieg im Vergleich zu den nicht mit NSAID-behandelten Tieren (Frondelius et al. 2018). Ein SDNN-Abfall wird auch bei Pferden mit ischämischen Läsionen nach einer Kolik-Operation beschrieben (McConachie et al. 2016).

Die **RMSSD** sank wie die SDNN unter Betäubung zu allen Zeitpunkten. Die RMSSD erhöht sich bei Vagusaktivität (Camm et al. 1996). Ketamin wirkt wie oben beschrieben sympathomimethisch und führt zu einer „zentralen Vagushemmung“ (Hörnchen and Tauberger 1980). Dies könnte sich in dieser Studie bei dem RMSSD-Abfall gezeigt haben. Ähnlich wie bei der SDNN beeinflusst auch Stress die RMSSD. Der in der Literatur beschriebene SDNN-Abfall zeigt sich auch im RMSSD-Abfall bei Rindern, Pferden und Menschen (Mohr et al. 2002, Schmidt et al. 2010, Sammito et al. 2015).

Abwehrreaktionen (Score ≥ 1) beeinflussten die RMSSD im Vergleich zur chirurgischen Toleranz (Score 0) nicht signifikant. Die Angaben in der Literatur sind widersprüchlich: Beim Pferd und Rind führten schmerzhaft Zustände zu einer Erniedrigung der RMSSD (Stojkov et al. 2015, McConachie et al. 2016). Anders wird es bei der Kastration von Kälbern beschrieben, hier kam es zu einer Erhöhung der RMSSD während der Kastration (Stewart et al. 2010).

Der Unterschied der Ruhemessung (Zeitpunkt 0) zur postoperativen Messung (Zeitpunkt 11) war **bei allen zeitbezogenen Parametern** nicht signifikant. Im Gegenteil, die postoperative Messung entsprach grafisch in etwa der Ruhemessung (s. meanRR auf Abb. 14, S. 64). Dies zeigt, dass die Werte 24 Stunden nach der Kastration wieder auf dem Ruhenniveau sind und stimmt damit überein, dass die meisten Schweine keine

Anzeichen auf postoperativen Schmerz zeigten. Die Schweine verhielten sich arttypisch im Ruhe- und Aktivitätsverhalten, die Futter- und Wasseraufnahme war ungestört. Dies könnte aber auch für das ebenfalls noch analgetisch wirksame Ketamin-Abbauprodukt Norketamin sprechen (Reich and Silvay 1989, Kharasch and Labroo 1992), welches sich beim Schwein nur langsam abbaut und auch nach einigen Stunden noch im Blut nachweisbar ist, selbst wenn Ketamin und Azaperon kaum mehr nachweisbar sind (Lahrmann et al. 2014).

5.2.3 Frequenzbezogene HRV-Analyse

Während HF für die vagale Aktivität spricht, bezieht sich LF vor allem auf die sympathische Aktivität (McCraty and Shaffer 2015). Der LF/HF-Quotient spiegelt das sympathovagale Gleichgewicht wider (Sammito et al. 2014). Die Werte **LF** (in normalized units (n.u.)) und **HF** (n.u.) zeigten sich unterschiedlich **in Bezug auf die intraoperativen Zeitpunkte**. Zu den Operationsschritten Hautschnitt, Inzision in die Tunica vaginalis beider Seiten und der Zug am Samenstrang der linken Seite war der Wert LF signifikant höher. HF war signifikant niedriger zu den gleichen Operationsschritten, außer beim Zug am Samenstrang der linken Seite, hier gab es kein signifikantes Ergebnis. **LF/HF** stieg analog zu LF bei den gleichen intraoperativen Schritten.

Die Inzisionen in die Tunica vaginalis sowie der Zug am Samenstrang rufen eine Reizung der Viszeren hervor und lösen bei nachlassender Betäubung die viszerale Schmerzkomponente aus. Analog dazu wird beim Hautschnitt die somatische Komponente stimuliert. In der Literatur ist dies ebenfalls in einem Anstieg von LF und LF/HF sowie in einem Abfall von HF beschrieben, je nach Studie mit einem oder mehreren dieser Parameter (Martin Cancho et al. 2006, Oel et al. 2010). Bei der Laparatomie von Schweinen kam es zu einem Anstieg des für sympathische Aktivität (analog zu LF) sprechenden Parameterquotients $LF/(HF+LF)$ bzw. zu einem Abfall des für parasympathische Aktivität (analog zu HF) sprechenden Parameterquotients $HF/(LF+HF)$ bei allen intraoperativen Schritten im Vergleich zum Ausgangswert. Am stärksten war jedoch der Anstieg ($LF/(HF+LF)$) bzw. Abfall ($HF/(LF+HF)$) zu den Zeitpunkten Intubation, Manipulation am Ovar sowie Naht am Peritoneum. LF/HF stieg in dieser Studie ebenfalls an, jedoch nur bei der Intubation, beim Hautschnitt, bei der Manipulation am Ovar und während der Naht am Peritoneum (Martin Cancho et al.

2006). Auch bei der Kastration von Pferden kam es zu einem LF-Anstieg beim Zug am Samenstrang und der Durchtrennung des Samenstrangs (Oel et al. 2010).

In **Bezug auf den postoperativen Zeitpunkt** stimmen bei LF ähnlich wie bei den zeitbezogenen Parametern die Ruhewerte (Zeitpunkt 0) grafisch in etwa mit den postoperativen Messungen (Zeitpunkt 11) überein (s. Abb. 17, S. 67). Dies könnte auch hier auf die Langzeitwirkung des analgetisch wirksamen Abbauproduktes Norketamin zurückzuführen sein (Reich and Silvy 1989, Kharasch and Labroo 1992). Dieser Trend trifft allerdings nur bei LF zu, die Werte HF und LF/HF stimmen zum Zeitpunkt 11 nicht grafisch überein, auch wenn es keinen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt 0 gibt (s. Abb. 19, S. 69 und Abb. 20, S. 70).

Intraoperative Manipulationen mit leichten bis mäßigen **Abwehrreaktionen (Score 1 bis 3)** führten im Vergleich zu Manipulationen mit chirurgischer Toleranz (Score 0) bei LF zu einem signifikanten Anstieg (s. Abb. 18, S. 68). Beim LF/HF-Quotienten zeigte sich ebenfalls ein Anstieg, der jedoch knapp das Signifikanzniveau überschritt ($p = 0,051$). Der Abfall von HF blieb ebenfalls knapp unter der Signifikanzgrenze ($p = 0,062$). Dieser Trend des LF- und LF/HF-Anstiegs wie HF-Abfalls bei schmerzhaften Zuständen findet Übereinstimmung in der Literatur.

Bei Schweinen führten Läsionen infolge von Schwanzkannibalismus zum Anstieg von LF/HF (Zupan et al. 2012). Bei Pferden mit Hufrehe korrelierten alle drei Parameter mit dem orthopädischen Index, welcher den Grad der Belastung der Gliedmaße unter Schmerzen beschreibt. LF und LF/HF stiegen mit steigendem Index und somit stärkerer Lahmheit, während HF analog dazu sank (Rietmann et al. 2004). Auch bei Pferden mit Kolik, die chirurgisch behandelt oder euthanasiert werden mussten, stiegen LF und LF/HF bzw. sank die HF (Faust 2015). Bei Kühen mit Metritis sank die LF während der rektalen Palpation des Uterus (Stojkov et al. 2015). Kurzzeitige schmerzhaft stimuli führten beim Menschen in einer Vielzahl von Studien zu einem Anstieg von LF und LF/HF und Abfall von HF (Koenig et al. 2014). Ebenso kommt es bei schmerzhaften, intraoperativen Stimuli bei Menschen zu einem Abfall des Analgesia Nociception Index (ANI), welcher aus LF und HF errechnet wird (Logier et al. 2010).

In der Kastrationsstudie von Stewart et al. (2010) an Jungbullen kam es jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis. Eine Kastration unter lokaler Lidocain-Anästhesie führte zu einer LF-Erniedrigung im Vergleich zur präoperativen Untersuchung. Es fällt

jedoch auf, dass die präoperativen Untersuchungen unter Zwangsmaßnahmen durchgeführt wurden. Die Bullenkälber kamen hierfür in eine Zwangsvorrichtung mit einer Eingewöhnungszeit von 15 Minuten, anschließend erfolgte die HRV-Messung für 45 Minuten. Trotz Eingewöhnungszeit ist denkbar, dass die Tiere während der Ruhemesung aufgeregt waren und demnach eine sympathische Aktivierung zu einem präoperativen Anstieg von LF geführt haben könnte. Die schmerzhaften Stimuli während der Kastration wirkten sich dann, anders als in vergleichbarer Literatur, auf keine Erhöhung von LF im Vergleich zum Ruhewert aus. Hier sank LF sogar signifikant. Auch die in der gleichen Studie untersuchte betäubungslose Kastration erbrachte ähnliche Ergebnisse: LF/HF sank, während HF anstieg.

LF und somit die sympathische Baroreflex-Aktivität scheinen in der hier durchgeführten Untersuchung mit intraoperativen, klinischen Schmerzzeichen zu korrelieren. Die meisten intraoperativen Manipulationen während einer Kastration führen zu akuten Gewebeläsionen, welche Nozizeptoren aktivieren und bei nachlassender Betäubung zu einer Schmerzempfindung. Die myelinisierten A-delta-Fasern leiten dies zunächst zum Dorsalhorn des Rückenmarks weiter, wo die erste Umschaltung stattfindet. Eine Weiterleitung in das kontralaterale Ventralhorn kann eine reflektorische Abwehrreaktion wie den Flexorreflex bewirken (Sann 2005). Die Auswirkungen am Herzen auf die Aktivierung der Nozizeptoren können als komplexes Zusammenspiel des autonomen Nervensystems angesehen werden. Kardiale präganglionäre sympathische Fasern sind im Vergleich zu den präganglionären parasympathischen Fasern nicht myelinisiert und in der Signalübertragung langsamer als parasympathische Anpassungen des Herzens (von Borell et al. 2007).

Entzündungen bewirken über die Sensibilisierung der C-Faser-Typ-Nozizeptoren, die auch „Silent-Rezeptoren“ genannt werden, ebenfalls eine Schmerzempfindung. Die C-Fasern sind unmyelinisiert und langsamer in der Signalübertragung (Kress et al. 1992). Dennoch wirkten sich postoperative Schmerzen oder Schmerzen aufgrund von Gewebläsionen infolge von lokalen Entzündungen anderer Studien ebenfalls auf die frequenzbezogenen Parameter aus (wie zum Beispiel infolge von Schwanzkannibalismus beim Schwein; Zupan et al. (2012)).

5.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Der BioHarness-Brustgurt eignet sich wegen seiner hohen Akzeptanz der hier untersuchten Schweine gut für eine HRV-Analyse, sowohl am wachen als auch am betäubten Schwein. Zudem erbrachte der BioHarness-Brustgurt vergleichbar genaue HRV-Messdaten wie der Televet100 nach dem Ergebnis der Voruntersuchung. Mit einer Modifikation des BioHarness-Brustgurt, die mit den Messdaten auch ein EKG-Monitoring ermöglicht, wäre im Rahmen einer kardiologischen Untersuchung eine stressfreie Langzeituntersuchung bei wachen Schweinen möglich. In Folgeuntersuchungen sollte die bessere Fixierung des Brustgurt zur möglichen Reduzierung von Artefakten, die hier zum Ausschluss von einigen Messungen geführt haben, optimiert werden.

Die frequenzbezogenen HRV-Parameter LF, HF und LF/HF können zu den unterschiedlichen intraoperativen Zeitpunkten die Reizung der Viszeren, aber auch die Inzision der Haut (somatische Komponente) anzeigen.

Bei den zeitbezogenen Parametern meanRR, SDNN und RMSSD sowie bei LF auch entsprachen die präoperativen Ruhewerte (Zeitpunkt 0) den postoperativen Werten (Zeitpunkt 11, 24 Stunden nach der Operation), was die analgetische Langzeitwirkung von Ketamin bzw. Norketamin bei Schweinen zu bestätigen scheint (Lahrman et al. 2014). Als **Kernaussage** stellen sich LF und in der Tendenz auch HF und LF/HF in dieser Studie als schmerzassoziierte Parameter durch ihre Korrelation mit schmerzassoziierten Abwehrreaktionen dar. Ob HF und LF/HF definitiv auch als schmerzassoziierte Parameter in Betracht kommen, müssten weiterführende Untersuchungen an einer größeren Tierzahl bzw. Messdatenzahl und mit unterschiedlichen, auch längeren Zeitintervallen als drei Minuten folgen. Dabei sollte auch untersucht werden, ob diese HRV-Parameter ein prädiktives Analgesiemonitoring vor der nächsten chirurgischen Manipulation zulassen, noch bevor eine Abwehrreaktion durch nachlassende Anästhesie stattfindet. Das HRV-gestützte Analgesiemonitoring mit dem BioHarness-Brustgurt wäre weniger störanfällig als das EMG-gestützte prädiktive Analgesiemonitoring mit dem Paintracker (s. S. 30; Rintisch et al. (2012), Baars et al. (2013)), welches Kabelelektrodenverbindungen zum Patienten erfordert. Diese Anwendung könnte, neben der zeitgleichen EKG-Kontrolle, bei langanhaltenden Operationen beim „Versuchstier Schwein“ in der medizinischen Forschung von Vorteil sein.

Die HRV-Analyse mit dem BioHarness-Brustgurt könnte die noch offene Frage beantworten, ob eine funktionelle Klauenpflege bei nicht-betäubten Schweinen in Zwangsständen mit dem Tierwohl vereinbar ist oder ob sich Tierwohlbeeinträchtigungen (zum Beispiel auch Schmerzen) schon vor einer klinischen Manifestation (pathologischer Geburtsverlauf, puerperale Mastitis, Endometritis) feststellen lassen.

6 Zusammenfassung

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt eine nicht-invasive Technik dar, mit der die Funktionsweise des autonomen Nervensystems am Herzen sichtbar gemacht werden kann (von Borell et al. 2007). Die HRV-Analyse kommt neben vielerlei anderer klinischen Anwendungen in Human- und Veterinärmedizin auch im Bereich der Schmerzforschung und Anästhesiologie zum Einsatz. So verändert sich der das sympathovagale Gleichgewicht beschreibende Parameter LF/HF bei Schweinen nach Schwanzbeißen (Zupan et al. 2012). Ebenso wirken sich chirurgische Manipulationen unter Allgemeinanästhesie auf frequenzbezogene HRV-Parameter bei Schweinen aus (Martin Cancho et al. 2006). Die HRV-Messung bei Schweinen erfolgte bisher neben invasiven Messmethoden auch mittels nicht-invasiven telemetrischen Messmethoden, um auch Messungen am nicht-fixierten Schwein vorzunehmen. Telemetrische Messmethoden sind bei Schweinen einerseits mittels telemetrischen EKG-Geräten (Suzuki et al. 1998, Kuwahara et al. 1999, Kuwahara et al. 2004, Olmstead et al. 2005) oder mittels primär für den Menschen konzipierten Brustgurtsystemen möglich (Marchant-Forde and Marchant-Forde 2004, Marchant-Forde et al. 2004, Döpjan et al. 2011, Zupan et al. 2012, Mahnhardt et al. 2014, Leliveld et al. 2016). Der in der Studie verwendete Brustgurt BioHarness™ 3 (Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA; im Folgenden: BioHarness-Brustgurt) wurde bisher am Schwein noch nicht eingesetzt.

Ziele der Studie waren, den BioHarness-Brustgurt auf seine Messgenauigkeit mit einem etablierten, telemetrischen EKG-Gerät (Televet® 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Deutschland; im Folgenden: Televet 100) zu evaluieren und nach Feststellung der Eignung des BioHarness-Brustgurts zu untersuchen, ob die HRV-Analyse ein valides Analgesiemonitoring im Kastrationsmodell ermöglicht. Dafür wurden die HRV-Parameter bei intraoperativen, schmerzspezifischen Abwehrreaktionen anhand eines Scorings mit prä- und postoperativen Ruhewerten verglichen.

Für die Evaluierung des BioHarness-Brustgurts in der Voruntersuchung wurde bei fünf männlichen Aufzuchtschweinen (Deutsche Landrasse/Deutsches Edelschwein x Piétrain/Duroc; 28 – 58 kg) unter Betäubung zeitgleich Messungen mit dem BioHarness-Brustgurt und dem Televet 100 durchgeführt.

Für die HRV-Analyse mit dem BioHarness-Brustgurt der Hauptuntersuchung wurden insgesamt 30 männliche Aufzuchtschweine (Rasse s. o., 36 – 48 kg) zum Zwecke der

weiteren Mastnutzung und Schlachtverwertung kastriert. Die Schweine wurden in vorübergehender Einzelhaltung im Wachzustand einen Tag vor der geplanten Kastration mit dem BioHarness-Brustgurt in liegender Ruheposition gemessen. Die Kastration in der Regio pubis erfolgte unter der praxisüblichen Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie. Alle intraoperativen Schritte (Messungen à 3 Minuten) wurden mittels eines Schmerzscorings beurteilt, wobei Score 0 keinerlei Abwehrreaktion (chirurgische Toleranz), Score 1 und höher Vorhandensein und Intensität von Abwehrreaktionen beschreiben. 24 Stunden nach der Operation erfolgte nochmals wie am Tag vor der Operation eine HRV-Messung und eine Untersuchung auf klinisch manifeste postoperative Schmerzzeichen.

Ergebnisse der Evaluierung des BioHarness-Brustgurts in der Voruntersuchung waren eine vergleichbare Messgenauigkeit mit dem Televet 100-EKG-Gerät. Ergebnisse der HRV-Analyse mit dem BioHarness-Brustgurt in der Hauptuntersuchung waren, bezogen auf die intraoperativen Schritte bzw. Zeitpunkte, ein Anstieg des Parameters meanRR im Vergleich zum Ruhewert vor den Operationen bzw. ein Abfall der Parameter SDNN und RMSSD über alle intraoperativen Zeitpunkte. Es kam zu einem Anstieg der für die sympathische Aktivität sprechende Parameter LF (n.u.) und LF/HF bei den Zeitpunkten Inzision in die Haut, Inzision in den Processus vaginalis sowie Zug am Samenstrang. Der hauptsächlich durch vagale Einflüsse dominierte Parameter HF (n.u.) fiel bei den Zeitpunkten Inzision in die Haut und Inzision in den Processus vaginalis ab. Bezogen auf das Schmerzscoring kam es zum signifikanten Anstieg von LF (n.u.) bei Score 1 bis 3 im Vergleich zur chirurgischen Toleranz (Score 0). Die Parameter HF (n.u.) und LF/HF verfehlten das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) knapp. Postoperativ kam es nur bei zwei Tieren zu möglichen Schmerzsymptomen (Fieber, bzw. Wundirritation), weshalb hier keine Aussage getroffen werden konnte. Die Schweine tolerierten den Brustgurt allgemein sehr gut, es gab keinen Einfluss auf das arttypische Fress-, Liege- und Aktivitätsverhalten.

Erkennbar ist in dieser Studie ein mit schmerzspezifischen Abwehrreaktionen positiv korrelierender LF-Wert, welcher auch in der Literatur einerseits bei intraoperativen Schmerzstimuli, aber auch mit anderen schmerzhaften Zuständen beim Schwein beschrieben wird (s. o.). Sowohl die somatische (hier Inzision in die Haut) als auch die viszerale Schmerzkomponente (hier Inzision in den Processus vaginalis und Zug am Samenstrang) führen zu einer Beeinflussung der Parameter LF (n.u.), HF (n.u.) und

LF/HF. In Bezug auf ein effektives, prädiktives Analgesiemanagement müsste in weiterführenden Studien an einer größeren Tierzahl bzw. Zahl an Messdaten ein Grenzwert für LF (n.u.) und ggf. weitere Parameter etabliert werden, welcher Schmerz bei nachlassender Anästhesie noch vor Auftreten einer Abwehrreaktion anzeigt. Ausblickend könnten mit dem BioHarness-Brustgurt auch Tierwohlbeeinträchtigungen bei Schweinen in anderen klinischen Fragestellungen untersucht oder auch bei zootecnischen Eingriffen überprüft werden.

7 Summary

Evaluation of heart rate variability measurement as perioperative pain control in castration model in pigs

Measurement of heart rate variability (HRV) is a non-invasive technique visualizing the functionality of the autonomic nervous system at the heart (von Borell 2007). HRV analysis is used besides various clinical applications of human and veterinary medicine in anesthesiology and pain research in pigs. For instance, the sympathovagal balance describing parameter LF/HF changes in pigs after tail biting (Zupan et al. 2012). Frequency-related parameters in pigs are equally affected by surgical manipulations during general anesthesia (Martin-Cancho et al. 2006).

HRV measurement in pigs has so far been conducted using invasive measurement methods in addition to non-invasive telemetric measurement methods in order to also perform measurements on non-restrained pigs. Telemetric measurements in pigs are achievable on the one hand by the means of telemetric ECG devices (Suzuki et al. 1998, Kuwahara et al. 1999, Kuwahara et al. 2004, Olmstead et al. 2005) or by telemetric chest strap systems primarily designed for humans (Marchant-Forde and Marchant-Forde 2004, Marchant-Forde et al. 2004, Döpjan et al. 2011, Zupan et al. 2012, Mahnhardt et al. 2014, Leliveld et al. 2016). The chest strap BioHarness™ 3 utilized in this study (Zephyr Technology, Medtronic, Annapolis, USA; below called: BioHarness chest strap) has not yet been used on pigs before.

The aims of this study were to evaluate the BioHarness chest strap's measurement accuracy with an established telemetric ECG device (Televet® 100, Engel Engineering GmbH, Heusenstamm, Germany; below called: Televet 100) and after assessing the suitability of the BioHarness chest strap, to determine whether HRV-analysis allows for a valid analgesia monitoring in the castration model. For this purpose, HRV parameters at the time of intraoperative pain reactions (based on a pain scoring) were compared with pre- and postoperative base values.

To evaluate the BioHarness chest strap in the pilot study, simultaneous measurements were carried out on five male rearing pigs (German Landrace/German Large White x Piétrain/Duroc; 28 – 58 kg) with the BioHarness chest strap and Televet 100.

For the HRV-analysis with the BioHarness chest strap in the main study, 30 male rearing pigs (genetics see above; 36 – 48 kg) were castrated for imminent fattening and slaughtering. One day before castration, the pigs in waking state were kept in temporary separate housing and recorded by BioHarness chest strap in their lying resting position. Castration at Regio Pubis was conducted under ketamine-azaperone general anesthesia customary in practice.

Each intraoperative step (measurements in parts of 3 minutes) was assessed with a pain scoring, where score 0 describes no defense reaction (surgical tolerance) and score 1 or higher the presence and intensity of defense reactions. 24 hours after surgery, HRV was recorded like one day before surgery and a clinical examination of pain symptoms was performed.

The evaluation of BioHarness chest strap resulted in a comparable measuring accuracy to the Televet 100 ECG-device. Results of the HRV analysis with the BioHarness chest strap related to intraoperative steps or manipulations compared to the base value before castration in main study were an increase of meanRR parameter and decrease of SDNN and RMSSD parameters. There was an increase of parameter LF (n.u.) and LF/HF that reflects sympathetic activity at the time of skin incision, incision of vaginal process and traction of spermatic cord. The mainly by vagal activity affected parameter HF (n.u.) decreased at the time of skin incision and incision of vaginal process. Pertaining to the pain scoring, there was a significant rise of LF (n.u.) when Score 1 to 3 occurred compared to surgical tolerance (Score 0). The parameters HF (n.u.) and LF/HF narrowly missed out the significance level ($p < 0,05$). Only two pigs had postoperative potentially pain-related symptoms (fever or wound irritation), so it is not possible to make a conclusive statement. In general, pigs tolerated the chest strap very well, species-specific habits of eating, resting and activity were not influenced by it.

In this study, it is recognizable that pain specific defense reactions correlate positively with LF, which is also described in the literature with intraoperative pain stimuli and other painful conditions in pigs (see above). Both somatic (skin incision) and visceral pain components (incision of vaginal process and traction of spermatic cord) influence LF (n.u.), HF (n.u.) and LF/HF parameters. For an effective and predictive management of analgesia, further studies should be conducted with a greater number of animals or number of data records establishing a threshold value for LF (n.u.) or possibly other parameters which allows for detecting pain due to decreasing anesthesia before

Summary

the onset of defense reactions. Prospectively, the BioHarness chest strap could also be used to examine animal welfare impairments in other clinical contexts or zootechnical interventions in pigs.

8 Literaturverzeichnis

Agelink, M. W., T. Majewski, C. Wurthmann, K. Lukas, H. Ullrich, T. Linka and E. Klieser (2001). "Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine." J Clin Psychopharmacol **21**(1): 8-13.

Ahmed, A. K., J. B. Harness and A. J. Mearns (1982). "Respiratory Control of Heart-Rate." Eur J Appl Physiol **50**(1): 95-104.

Altman, D. G. B., J.M. (1983). "Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies." J. Royal Stat. Soc **32**(3): 307-317.

Antoni, H. (1996). "The Cardiac Function Cycle " in: Comprehensive Human Physiology R. Greger and U. Windhorst (Hrsg.). Berlin, Springer. **1**: p.1793-1799.

Aschwanden, J., L. Gygax, B. Wechsler and N. M. Keil (2008). "Cardiac activity in dairy goats whilst feeding side-by-side at two different distances and during social separation." Physiology & Behavior **95**(5): 641-648.

Baars, J. H., U. Rintisch, B. Rehberg, K. H. Lahrmann and F. von Dincklage (2013). "Prediction of motor responses to surgical stimuli during bilateral orchiectomy of pigs using nociceptive flexion reflexes and the bispectral index derived from the electroencephalogram." Vet J **195**(3): 377-381.

Bagliani, G., R. De Ponti, C. Gianni and L. Padeletti (2017). "The QRS Complex: Normal Activation of the Ventricles." Card Electrophysiol Clin **9**(3): 453-460.

Barold, S. S. (2003). "Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago." Card Electrophysiol Rev **7**(1): 99-104.

Batulevicius, D., V. Skripka, N. Pauziene and D. H. Pauza (2008). "Topography of the porcine epicardiac nerve plexus as revealed by histochemistry for acetylcholinesterase." Auton Neurosci **138**(1-2): 64-75.

Beissner, F., A. Brandau, C. Henke, L. Felden, U. Baumgartner, R. D. Treede, B. G. Oertel and J. Lotsch (2010). "Quick discrimination of A(delta) and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors." PLoS One **5**(9): e12944.

Bergfeld, C., M. Beyerbach, A. M. Voigt and S. B. Kastner (2015). "Evaluation der Herzratenvariabilität als Narkosetiefenmonitoring beim Hund. Untersuchung anhand total intravenöser Propofolanästhesie allein sowie in Kombination mit Dexmedetomidin oder Remifentanyl." Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere **43**(1): 1-10.

Berntson, G. G., J. T. Bigger, Jr., D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone and M. W. van der Molen (1997). "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats." Psychophysiology **34**(6): 623-648.

Bhat, G. K., V. B. Mahesh, Z. W. Chu, L. P. Chorich, P. L. Zamorano and D. W. Brann (1995). "Localization of the N-methyl-D-aspartate R1 receptor subunit in specific anterior pituitary hormone cell types of the female rat." Neuroendocrinology **62**(2): 178-186.

Bland, J. M. A., D.G. (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet: 307-310.

- Braun, K. and A. M. Cohen (1952). "A comparison of unipolar leads obtained with the methods of Wilson and Goldberger." Br Heart J **14**(4): 462-464.
- Brown, T. E., L. A. Beightol, J. Koh and D. L. Eckberg (1993). "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored." J Appl Physiol (1985) **75**(5): 2310-2317.
- Camm, A. J., M. Malik, J. T. Bigger, G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, P. Coumel, E. L. Fallen, H. L. Kennedy, R. E. Kleiger, F. Lombardi, A. Malliani, A. J. Moss, J. N. Rottman, G. Schmidt, P. J. Schwartz and D. H. Singer (1996). "Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." Eur Heart J **17**(3): 354-381.
- Cap, V. H., P. J. Hug, T. Echtermann, S. Von Ah, I. Nussbaumer, F. Janett and R. Bettschart-Wolfensberger (2017). "Evaluation of different dose rate combinations of ketamine, romifidine and azaperone for castration of 3-4 and 5-6 weeks old piglets." Schweiz Arch Tierheilkd **159**(11): 587-592.
- Clarke, K. W. (1969). "Effect of azaperone on the blood pressure and pulmonary ventilation in pigs." Vet Rec **85**(23): 649-651.
- Crick, S. J., M. N. Sheppard, S. Y. Ho, L. Gebstein and R. H. Anderson (1998). "Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure." J Anat **193 (Pt 1)**: 105-119.
- de Jong, I. C., E. D. Ekkel, J. A. van de Burgwal, E. Lambooj, S. M. Korte, M. A. Ruis, J. M. Koolhaas and H. J. Blokhuis (1998). "Effects of strawbedding on physiological responses to stressors and behavior in growing pigs." Physiol Behav **64**(3): 303-310.
- de Jong, I. C., A. Sgoifo, E. Lambooj, S. M. Korte, H. J. Blokhuis and J. M. Koolhaas (2000). "Effects of social stress on heart rate and heart rate variability in growing pigs." Can. J. Anim. Sci. **80**: 273-280.
- Dennis, S. G. and R. Melzack (1977). "Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord." Pain **4**(2): 97-132.
- Domino, E. F., P. Chodoff and G. Corssen (1965). "Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man." Clin Pharmacol Ther **6**: 279-291.
- Draghici, A. E. and J. A. Taylor (2016). "The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans." J Physiol Anthropol **35**(1): 22.
- Düpjan, S., A. Tuchscherer, J. Langbein, P. C. Schon, G. Manteuffel and B. Puppe (2011). "Behavioural and cardiac responses towards conspecific distress calls in domestic pigs (*Sus scrofa*)." Physiol Behav **103**(5): 445-452.
- Eckberg, D. L. (1983). "Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow." J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol **54**(4): 961-966.
- Eijsbouts, A., F. van den Hoogen, R. Laan, M. de Waal Malefijt, A. Hermus, C. Sweep, D. J. de Rooij and L. van de Putte (1998). "Similar response of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis." Rheumatology **37**(10): 1138-1139.
- Emmerich, I. U. and F. R. Ungemach (2003). "Arzneimittel zur Allgemeinanästhesie des Schweins." Tierärztliche Praxis(6): 352-355.

- Engelhard, K. and C. Werner (2017). "Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika" in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann and K. Starke (Hrsg.). München, Elsevier. **12**: p.221-240.
- Eschweiler, G. W., M. Bartels, G. Langle, B. Wild, I. Gaertner and M. Nickola (2002). "Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine?" Pharmacopsychiatry **35**(3): 96-100.
- Faust, M.-D. C. (2015). "Herzfrequenzvariabilitätsmessung bei Pferden mit Kolik" Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.
- Fieguth, L. H. (2014). "Untersuchung zur Stressantwort bei Milchkühen anhand eines ACTH Stimulationstests und der Evaluierung der Herzratenvariabilität" Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Franzini de Souza, C. C., C. E. Maccariello, D. P. Dias, N. A. Almeida and M. A. Medeiros (2017). "Autonomic, endocrine and behavioural responses to thunder in laboratory and companion dogs." Physiol Behav **169**: 208-215.
- Frondelius, L., J. Hietaoja, M. Pastell, L. Hanninen, P. Anttila and J. Mononen (2018). "Influence of postoperative pain and use of NSAID on heart rate variability of dairy cows." J Dairy Res **85**(1): 27-29.
- Geverink, N. A., W. G. Schouten, G. Gort and V. M. Wiegant (2002). "Individual differences in behavioral and physiological responses to restraint stress in pigs." Physiol Behav **77**(2-3): 451-457.
- Giavarina, D. (2015). "Understanding Bland Altman analysis." Biochem Med (Zagreb) **25**(2): 141-151.
- Gille, U. (2005). "Harn- und Geschlechtsapparat Apparatus urogenitalis" in: Anatomie für die Tiermedizin. F.-V. Salomon, H. Geyer and U. Gille (Hrsg.). Stuttgart, Enke Verlag. **1**: p.369-401.
- Glass, P. S., M. Bloom, L. Kearse, C. Rosow, P. Sebel and P. Manberg (1997). "Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers." Anesthesiology **86**(4): 836-847.
- Hainsworth, R. (1995). "The control and physiological importance of heart rate" in: Heart Rate Variability. M. M. a. A. J. Camm (Hrsg.). New York, Futura Publishing Company, Inc.: p.3-19.
- Hall, M. C., J. D. Steel and G. A. Stewart (1976). "Cardiac monitoring during exercise tests in the horse. 2. Heart rate responses to exercise." Aust Vet J **52**(1): 1-5.
- Hanna, P., P. S. Rajendran, O. A. Ajijola, M. Vaseghi, J. Andrew Armour, J. L. Ardell and K. Shivkumar (2017). "Cardiac neuroanatomy - Imaging nerves to define functional control." Auton Neurosci **207**: 48-58.
- Harmeyer, J. (2000). "Herz" in: Physiologie der Haustiere. W. v. Engelhardt and G. Breves (Hrsg.). Stuttgart, Enke Verlag. **1**.
- Hedman, A. E., K. U. Tahvanainen, J. E. Hartikainen and M. O. Hakumaki (1995). "Effect of sympathetic modulation and sympatho-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs." Acta Physiol Scand **155**(2): 205-214.

- Hergovich, N., E. Singer, E. Agneter, H. G. Eichler, U. Graselli, C. Simhandl and B. Jilma (2001). "Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Neuropsychopharmacology **24**(5): 590-593.
- Hildebrandt, J.-P., H. Bleckmann and U. Homberg (2015). "Das Herz der Wirbeltiere" in: Penzlin - Lehrbuch der Tierphysiologie. J.-P. Hildebrandt, H. Bleckmann and U. Homberg (Hrsg.). Heidelberg, Springer-Verlag. **8**: p.247-259.
- Hill, L. K. and A. Siebenbrock (2009). "Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009." Biomed Sci Instrum **45**: 71-76.
- Hinder, F., R. Wusten and M. Booke (2001). "Neuromonitoring--ein Muss für die Zukunft?" Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **36**(6): 368-370.
- Hon, E. H. and S. T. Lee (1963). "Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. Viii. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations." Am J Obstet Gynecol **87**: 814-826.
- Hörnchen, U. and G. Tauberger (1980). "Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungen von Ketamine (Ketanest) auf den Kreislauf und die Atmung." Anaesthesist **29**(10): 547-551.
- Hoth, M. and E. Wischmeyer (2016). "Herz" in: Duale Reihe Physiologie. J. C. Behrends, J. Bischofmeyer, R. Deutzmann et al. (Hrsg.). Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. **3**: p.81-114.
- Illert, M. and J. P. Kutz-Buschbeck (2006). "Motorisches System" in: Neuro- und Sinnesphysiologie. F. Schmidt and H.-G. Schaible (Hrsg.). Heidelberg, Springer Verlag. **5**: p.94-117.
- Jaber, S. M., S. Sullivan, F. C. Hankenson, T. J. Kilbaugh and S. S. Margulies (2015). "Comparison of Heart Rate and Blood Pressure with Toe Pinch and Bispectral Index for Monitoring the Depth of Anesthesia in Piglets." J Am Assoc Lab Anim Sci **54**(5): 536-544.
- Jänig, W. (2014). "Neurobiology of visceral pain." Schmerz **28**(3): 233-251.
- Janssen, P. A., C. J. Niemegeers and K. H. Schellekens (1965). "Is It Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptic Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? I. "Neuroleptic Activity Spectra" for Rats." Arzneimittelforschung **15**: 104-117.
- Johns, J., A. Patt and E. Hillmann (2015). "Do bells affect behaviour and heart rate variability in grazing dairy cows?" PLoS One **10**(6): e0131632.
- Johnstone, J. A., P. A. Ford, G. Hughes, T. Watson and A. T. Garrett (2012). "Bioharness() multivariable monitoring device: part. I: validity." J Sports Sci Med **11**(3): 400-408.
- Jurkovich, V., F. L. Kezer, F. Ruff, M. Bakony, M. Kulcsar and L. Kovacs (2017). "Heart rate, heart rate variability, faecal glucocorticoid metabolites and avoidance response of dairy cows before and after changeover to an automatic milking system." Acta Vet Hung **65**(2): 301-313.
- Kawashima, T. (2005). "The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution." Anat Embryol (Berl) **209**(6): 425-438.

- Khan, M. S., N. Zhao, A. L. Sica, N. Gootman and P. M. Gootman (2001). "Changes in R-R and Q-T intervals following cardiac vagotomy in neonatal swine." Exp Biol Med (Maywood) **226**(1): 32-36.
- Kharasch, E. D. and R. Labroo (1992). "Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes." Anesthesiology **77**(6): 1201-1207.
- Kim, J. H., R. Roberge, J. B. Powell, A. B. Shafer and W. Jon Williams (2013). "Measurement accuracy of heart rate and respiratory rate during graded exercise and sustained exercise in the heat using the Zephyr BioHarness." Int J Sports Med **34**(6): 497-501.
- Kitsiou, S., G. Pare and M. Jaana (2015). "Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews." J Med Internet Res **17**(3): e63.
- Koenig, J., M. N. Jarczok, R. J. Ellis, T. K. Hillecke and J. F. Thayer (2014). "Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review." Eur J Pain **18**(3): 301-314.
- Koltzenburg, M., C. L. Stucky and G. R. Lewin (1997). "Receptive properties of mouse sensory neurons innervating hairy skin." J Neurophysiol **78**(4): 1841-1850.
- Komatsu, T., P. K. Singh, T. Kimura, K. Nishiwaki, K. Bando and Y. Shimada (1995). "Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability." Can J Anaesth **42**(11): 1003-1009.
- König, H. E., H.-G. Liebich and C. Cervený (1999). "Nervensystem (Systema nervosum)" in: Anatomie der Haussäugetiere Band II. H. E. König and H.-G. Liebich (Hrsg.). Stuttgart, Schattauer Verlag. **1**: p.203-276.
- König, H. E., J. Ruberte and H.-G. Liebich (1999). "Organe des Herz-Kreislauf-Systems" in: Anatomie der Haussäugetiere Band II. H. E. L. H.-G. König (Hrsg.). Stuttgart, Schattauer GmbH. **1**: p.153-188.
- Konold, T., G. E. Bone and M. M. Simmons (2011). "Time and frequency domain analysis of heart rate variability in cattle affected by bovine spongiform encephalopathy." BMC Res Notes **4**: 259.
- Kovacs, L., F. L. Kezer, M. Bakony, L. Hufnagel, J. Tozser and V. Jurkovich (2015). "Associations between Heart Rate Variability Parameters and Housing- and Individual-Related Variables in Dairy Cows Using Canonical Correspondence Analysis." PLoS One **10**(12): e0145313.
- Kovacs, L., J. Tozser, M. Bakony and V. Jurkovich (2013). "Short communication: Changes in heart rate variability of dairy cows during conventional milking with nonvoluntary exit." J Dairy Sci **96**(12): 7743-7747.
- Kovacs, L., J. Tozser, F. L. Kezer, F. Ruff, M. Aubin-Wodala, E. Albert, A. Choukeir, Z. Szelenyi and O. Szenci (2015). "Heart rate and heart rate variability in multiparous dairy cows with unassisted calvings in the periparturient period." Physiol Behav **139**: 281-289.
- Kramer, K., L. Kinter, B. P. Brockway, H. P. Voss, R. Remie and B. L. Van Zutphen (2001). "The use of radiotelemetry in small laboratory animals: recent advances." Contemp Top Lab Anim Sci **40**(1): 8-16.

- Krause, A., M. Zebunke, O. Bellmann, E. Mohr, J. Langbein and B. Puppe (2016). "Surgical implantation and functional assessment of an invasive telemetric system to measure autonomic responses in domestic pigs." Vet J **207**: 140-146.
- Kress, M., M. Koltzenburg, P. W. Reeh and H. O. Handwerker (1992). "Responsiveness and Functional Attributes of Electrically Localized Terminals of Cutaneous C-Fibers In vivo and In vitro." J. Neurophysiol **68**(2): 581-595.
- Kuwahara, M., A. Suzuki, H. Tsutsumi, M. Tanigawa, H. Tsubone and S. Sugano (1999). "Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in miniature swine." Lab Anim Sci **49**(2): 202-208.
- Kuwahara, M., Y. Tsujino, H. Tsubone, E. Kumagai, H. Tsutsumi and M. Tanigawa (2004). "Effects of pair housing on diurnal rhythms of heart rate and heart rate variability in miniature swine." Exp Anim **53**(4): 303-309.
- Lahrman, K. H. (2006). "Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Ketamin/Azaperon-Allgemeinanästhesie bei Schweinen." Praktischer Tierarzt **87**(9): 713-725.
- Lahrman, K. H., J. Baars and U. Rintisch (2014). "Perioperative intensivmedizinische Untersuchungen zur Vertraglichkeit der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie beim Schwein." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **127**(1-2): 3-11.
- Lahrman, K. H. and J. Ladewig (1993). "Cortisolbestimmungen vor und nach chirurgischen Eingriffen sowie operationsbegleitenden Massnahmen bei Lauferschweinen." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **106**(7): 242-246.
- Lang, E. (1970). "Über die Anwendung von Azaperone beim Schwein." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **8**(83): 141-143.
- Lang, F. (2005). "Nervensystem, Muskel, Sinne" in: Taschenatlas der Pathophysiologie. S. Silbernagl and F. Lang (Hrsg.). Stuttgart, Georg Thieme Verlag. **2**: p.298-361.
- Langhoff, R., S. Zols, A. Barz, A. Palzer, M. Ritzmann and K. Heinritzi (2009). "Untersuchungen über den Einsatz von Schmerzmitteln zur Reduktion kastrationsbedingter Schmerzen beim Saugferkel." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **122**(9-10): 325-332.
- Lauscher, P., H. Kertscho, L. Raab, O. Habler and J. Meier (2011). "Changes in heart rate variability across different degrees of acute dilutional anemia." Minerva Anesthesiol **77**(10): 943-951.
- Leliveld, L. M., S. Düpjan, A. Tuchscherer and B. Puppe (2016). "Behavioural and physiological measures indicate subtle variations in the emotional valence of young pigs." Physiol Behav **157**: 116-124.
- Lelovas, P. P., N. G. Kostomitsopoulos and T. T. Xanthos (2014). "A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart." J Am Assoc Lab Anim Sci **53**(5): 432-438.
- Lin, L. I. (1989). "A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility." Biometrics **45**(1): 255-268.

- Loder, E. and R. Burch (2012). "Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use?" Cephalalgia **32**(3): 179-182.
- Loftus, L., K. Marks, R. Jones-McVey, J. L. Gonzales and V. L. Fowler (2016). "Monty Roberts' Public Demonstrations: Preliminary Report on the Heart Rate and Heart Rate Variability of Horses Undergoing Training during Live Audience Events." Animals (Basel) **6**(9).
- Logier, R., M. Jeanne, J. De Jonckheere, A. Dassonneville, M. Delecroix and B. Tavernier (2010). "PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2010**: 1194-1197.
- Löscher, W. (2002a). "Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem" in: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. W. Löscher, F. R. Ungemach and R. Kroker (Hrsg.). Berlin, Parey. **5**.
- Löscher, W. (2006). "Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem" in: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. W. Löscher, F. R. Ungemach and R. Kroker (Hrsg.). Stuttgart, Parey. **7**: p.63-124.
- Löscher, W., M. Ganter and C. P. Fassbender (1990). "Correlation between drug and metabolite concentrations in plasma and anesthetic action of ketamine in swine." Am J Vet Res **51**(3): 391-398.
- Macdonald, I. A. (1995). "Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity." Int J Obes Relat Metab Disord **19 Suppl 7**: S2-S7.
- Mahajan, A., T. Takamiya, P. Benharash and W. Zhou (2017). "Effect of thoracic epidural anesthesia on heart rate variability in a porcine model." Physiol Rep **5**(7).
- Mahnhardt, S., J. Brietzke, E. Kanitz, P. C. Schon, A. Tuchscherer, U. Gimsa and G. Manteuffel (2014). "Anticipation and frequency of feeding affect heart reactions in domestic pigs." J Anim Sci **92**(11): 4878-4887.
- Malavasi, L. M., G. Nyman, H. Augustsson, M. Jacobson and M. Jensen-Waern (2006). "Effects of epidural morphine and transdermal fentanyl analgesia on physiology and behaviour after abdominal surgery in pigs." Lab Anim **40**(1): 16-27.
- Malik, M. (1997). "Time-Domain Measurement of Heart Rate Variability." J Cardiovasc. Electrophysiol. **1**(3): 329-334.
- Malik, M., R. Xia, O. Odemuyiwa, A. Staunton, J. Poloniecki and A. J. Camm (1993). "Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability." Med Biol Eng Comput **31**(5): 539-544.
- Malliani, A. (1995). "Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms" in: Heart Rate Variability. M. M. and C. A.J. (Hrsg.). New York, Armonk NY: Futura Publishing Company, Inc: p.173-188.
- Marchant-Forde, R. M. and J. N. Marchant-Forde (2004). "Pregnancy-related changes in behavior and cardiac activity in primiparous pigs." Physiol Behav **82**(5): 815-825.

- Marchant-Forde, R. M., D. J. Marlin and J. N. Marchant-Forde (2004). "Validation of a cardiac monitor for measuring heart rate variability in adult female pigs: accuracy, artefacts and editing." Physiol Behav **80**(4): 449-458.
- Marsboom, R. and J. Symoens (1968). "Azaperone (R 1929) as a Sedative for pigs." Neth. J. vet. Sci.
- Martin-Cancho, M. F., J. R. Lima, L. Luis, V. Crisostomo, L. J. Ezquerria, M. S. Carrasco and J. Uson-Gargallo (2003). "Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs." Am J Vet Res **64**(7): 866-873.
- Martin-Cancho, M. F., J. R. Lima, L. Luis, V. Crisostomo, M. A. Lopez, L. J. Ezquerria, M. S. Carrasco-Jimenez and J. Uson-Gargallo (2006). "Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying desflurane concentrations in pigs." Res Vet Sci **81**(3): 373-381.
- Martin Cancho, M. F., M. S. Carrasco-Jimenez, J. R. Lima, L. Luis, V. Crisostomo and J. Uson-Gargallo (2006). "The measurement of neurovegetative activity during anesthesia and surgery in swine: an evaluation of different techniques." Anesth Analg **102**(5): 1333-1340.
- Matsuura, A., M. Tanaka, M. Irimajiri, A. Yamazaki, T. Nakanowatari and K. Hodate (2010). "Heart rate variability after horse trekking in leading and following horses." Anim Sci J **81**(5): 618-621.
- McConachie, E. L., S. Giguere, G. Rapoport and M. H. Barton (2016). "Heart rate variability in horses with acute gastrointestinal disease requiring exploratory laparotomy." J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) **26**(2): 269-280.
- McCraty, R., M. Atkinson, W. A. Tiller, G. Rein and A. D. Watkins (1995). "The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability." Am J Cardiol **76**(14): 1089-1093.
- McCraty, R. and F. Shaffer (2015). "Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk." Glob Adv Health Med **4**(1): 46-61.
- McGlone, J. J., R. I. Nicholson, J. M. Hellman and D. N. Herzog (1993). "The development of pain in young pigs associated with castration and attempts to prevent castration-induced behavioral changes." J Anim Sci **71**(6): 1441-1446.
- Mesangeau, D., D. Laude and J. L. Elghozi (2000). "Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic pigs using blood pressure and heart rate variability." Cardiovasc Res **45**(4): 889-899.
- Mohr, E., J. Langbein and G. Nurnberg (2002). "Heart rate variability: a noninvasive approach to measure stress in calves and cows." Physiol Behav **75**(1-2): 251-259.
- Munsters, C. C., J. W. de Gooijer, J. van den Broek and M. M. van Oldruitenborgh-Oosterbaan (2013). "Heart rate, heart rate variability and behaviour of horses during air transport." Vet Rec **172**(1): 15.
- Nahas, K., P. Baneux and D. Detweiler (2002). "Electrocardiographic monitoring in the Gottingen minipig." Comp Med **52**(3): 258-264.
- Oel, C., H. Gerhards and H. Gehlen (2010). "Influence of nociceptive stimuli on heart rate variability in equine general anesthesia." Pferdeheilkunde **26**(2): 232-238.

- Oel, C., H. Gerhards and H. Gehlen (2014). "Effect of retrobulbar nerve block on heart rate variability during enucleation in horses under general anesthesia." Vet Ophthalmol **17**(3): 170-174.
- Ohmura, H., S. Hobo, A. Hiraga and J. H. Jones (2012). "Changes in heart rate and heart rate variability during transportation of horses by road and air." Am J Vet Res **73**(4): 515-521.
- Olmstead, A. L., R. Kramer, J. R. Dodam and L. Rubin (2005). "Sex hormone modulation of heart rate variability in miniature swine." Faseb Journal **19**(4): A618-A618.
- Pandor, A., P. Thokala, T. Gomersall, H. Baalbaki, J. W. Stevens, J. Wang, R. Wong, A. Brennan and P. Fitzgerald (2013). "Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **17**(32): 1-207, v-vi.
- Park, S. W., H. Lee and H. Ahn (2016). "Bispectral Index Versus Standard Monitoring in Sedation for Endoscopic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis." Dig Dis Sci **61**(3): 814-824.
- Pasing, S., M. von Lewinski, M. Wulf, R. Erber and C. Aurich (2013). "Influence of semen collection on salivary cortisol release, heart rate, and heart rate variability in stallions." Theriogenology **80**(3): 256-261.
- Pawson, P. (2002). "Sedatives" in: Small Animal Clinical Pharmacology. J. E. Maddison, S. W. Page and D. Church (Hrsg.). London, WB Saunders. **1**: p.101-114.
- Petersen-Felix, S., L. Arendt-Nielsen, P. Bak, D. Roth, M. Fischer, P. Bjerring and A. M. Zbinden (1995). "Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain." Br J Anaesth **75**(1): 55-60.
- Plonait, H. (2004). "Erkrankungen und Operationen an den Fortpflanzungsorganen des Ebers" in: Lehrbuch der Schweinekrankheiten. K.-H. Waldmann, M. Wendt, H. Plonait and K. Bickhardt (Hrsg.). Stuttgart, Parey Verlag. **4**: p.525-548.
- Plonait, H. (2004). "Umgang mit Schweinen, Zwangsmaßnahmen und Operationsvorbereitungen" in: Lehrbuch der Schweinekrankheiten. K.-H. Waldmann, M. Wendt, H. Plonait and K. Bickhardt (Hrsg.). Stuttgart, Parey Verlag. **4**: p.39-48.
- Prunier, A., A. M. Mounier and M. Hay (2005). "Effects of castration, tooth resection, or tail docking on plasma metabolites and stress hormones in young pigs." J Anim Sci **83**(1): 216-222.
- Pschyrembel, W. (2013). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter.
- Rasmussen, C. E., T. Falk, N. E. Zois, S. G. Moesgaard, J. Haggstrom, H. D. Pedersen, B. Ablad, H. Y. Nilsen and L. H. Olsen (2012). "Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease." J Vet Intern Med **26**(1): 76-84.
- Reich, D. L. and G. Silvay (1989). "Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience." Can J Anaesth **36**(2): 186-197.
- Reiner, G. (2015). "Propädeutik" in: Krankes Schwein - kranker Bestand. G. Reiner (Hrsg.). Stuttgart, Eugen Ulmer KG. **1**: p.11-60.

- Reiner, G., F. Schollasch, S. Hillen, H. Willems, M. Piechotta and K. Failing (2012). "Effects of meloxicam and flunixin on pain, stress and discomfort in male piglets during and after surgical castration." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **125**(7-8): 305-314.
- Rietmann, T. R., M. Stauffacher, P. Bernasconi, J. A. Auer and M. A. Weishaupt (2004). "The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis." J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med **51**(5): 218-225.
- Rintisch, U. (2010). "Analgesiemonitoring bei der Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie der Schweine unter besonderer Berücksichtigung des Nozizeptiven Flexorreflexes (bzw. RIII-Reflex)" Dissertation, Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.
- Rintisch, U., J. Baars and K. H. Lahrmann (2012). "Beurteilung der perioperativen Analgesie mit dem nozizeptiven Flexorreflex bei Schweinen unter Ketamin-Azaperon-Allgemeinanästhesie." Berl Munch Tierarztl Wochenschr **125**(3-4): 96-102.
- Sammito, S. and I. Böckelmann (2015). "Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Mathematische Basis und praktische Anwendung." Herz **40 Suppl 1**: 76-84.
- Sammito, S., B. Thielmann, R. Seibt, A. Klusmann, M. Weippert and I. Böckelmann (2014). "Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft." AWMF online **3**: 60.
- Sammito, S., B. Thielmann, P. Zimmermann and I. Bockelmann (2015). "Einfluss einer posttraumatischen Belastungsstörung auf die Herzfrequenzvariabilität als Marker des autonomen Nervensystems - eine systematische Literaturübersicht." Fortschr Neurol Psychiatr **83**(1): 30-37.
- Sann, H. (2005). "Sinnesphysiologie" in: Physiologie der Haustiere. W. v. Engelhardt and G. Breves (Hrsg.). Stuttgart, Enke-Verlag. **2**: p.76-80.
- Scalzo, F. M. (1992). "Cardiovascular responses to feeding in newborn piglets." Pediatr Res **32**(1): 33-38.
- Schaible, H.-G. and R. F. Schmidt (1996). "Nozizeption und Schmerz" in: Physiologie des Menschen. R. F. Schmidt and G. Thews (Hrsg.). Berlin Heidelberg, Springer. **27**: p.236-250.
- Schilling, A.-K. (2013). "Schaf- und Ziegenhaltung in der Tiergestützten Intervention - Schwerpunkt Jugendfarmen und verwandte Einrichtungen -" Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Schmid, A. (1980). "Wirkmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid." Tierärztliche Praxis(8): 5-12.
- Schmidt, A., J. Aurich, E. Mostl, J. Müller and C. Aurich (2010). "Changes in cortisol release and heart rate and heart rate variability during the initial training of 3-year-old sport horses." Horm Behav **58**(4): 628-636.
- Shaffer, F., R. McCraty and C. L. Zerr (2014). "A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability." Front Psychol **5**: 1040.

- Silbernagl, S. and A. Despopoulos (2007). "Herz und Kreislauf" in: Taschenatlas Physiologie. S. Silbernagl and A. Despopoulos (Hrsg.). Stuttgart, Thieme Verlag. **7**: p.188-223.
- Sloan, R. P., P. A. Shapiro, E. Bagiella, M. M. Myers, J. T. Bigger, Jr., R. C. Steinman and J. M. Gorman (1994). "Brief interval heart period variability by different methods of analysis correlates highly with 24 h analyses in normals." Biol Psychol **38**(2-3): 133-142.
- Sneddon, L. U. (2018). "Comparative Physiology of Nociception and Pain." Physiology (Bethesda) **33**(1): 63-73.
- Spörri, H. (1944). "Der Einfluß der Tuberkulose auf das Elektrokardiogramm." Arch. wiss. prakt. Tierheilk. **79**(1).
- Stewart, M., G. A. Verkerk, K. J. Stafford, A. L. Schaefer and J. R. Webster (2010). "Noninvasive assessment of autonomic activity for evaluation of pain in calves, using surgical castration as a model." J Dairy Sci **93**(8): 3602-3609.
- Stojkov, J., M. A. von Keyserlingk, J. N. Marchant-Forde and D. M. Weary (2015). "Assessment of visceral pain associated with metritis in dairy cows." J Dairy Sci **98**(8): 5352-5361.
- Sutherland, M. A., B. L. Davis, T. A. Brooks and J. J. McGlone (2010). "Physiology and behavior of pigs before and after castration: effects of two topical anesthetics." Animal **4**(12): 2071-2079.
- Suzuki, A., H. Tsutsumi, K. Kusakabe, M. Kuwahara, S. Sugano and M. Tanigawa (1998). "Establishment of a 24-hour electrocardiogram recording system using a Holter recorder for miniature swine." Lab Anim **32**(2): 165-172.
- Symoens, J. and J. Van Gestel (1972). "Die Behandlung des "Ferkelfressens" mit Azaperon." Tierärztliche Umschau **27**: 170-172.
- Takki, S., P. Nikki, A. Jaattela and T. Tammisto (1972). "Ketamine and plasma catecholamines." Br J Anaesth **44**(12): 1318-1322.
- Tarvainen, M. P. (2016), "Kubios Software". Department of Applied Physics, University of Eastern Finland. kubios-software@uef.fi. Email Conversation. Empfänger: M. Töpfer, Marlene.Toepfer@fu-berlin.de
- Tulppo, M. P., T. H. Makikallio, T. Seppänen, J. K. Airaksinen and H. V. Huikuri (1998). "Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction." Am J Physiol **274**(3 Pt 2): H810-816.
- van Breda, E. (2006). "A nonnatural head-neck position (Rollkur) during training results in less acute stress in elite, trained, dressage horses." J Appl Anim Welf Sci **9**(1): 59-64.
- Varga, B., A. Gergely, A. Galambos and A. Kis (2018). "Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (Canis familiaris). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions." Animals (Basel) **8**(7).
- von Borell, E., J. Langbein, G. Despres, S. Hansen, C. Leterrier, J. Marchant-Forde, R. Marchant-Forde, M. Minero, E. Mohr, A. Prunier, D. Valance and I. Veissier (2007). "Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals -- a review." Physiol Behav **92**(3): 293-316.

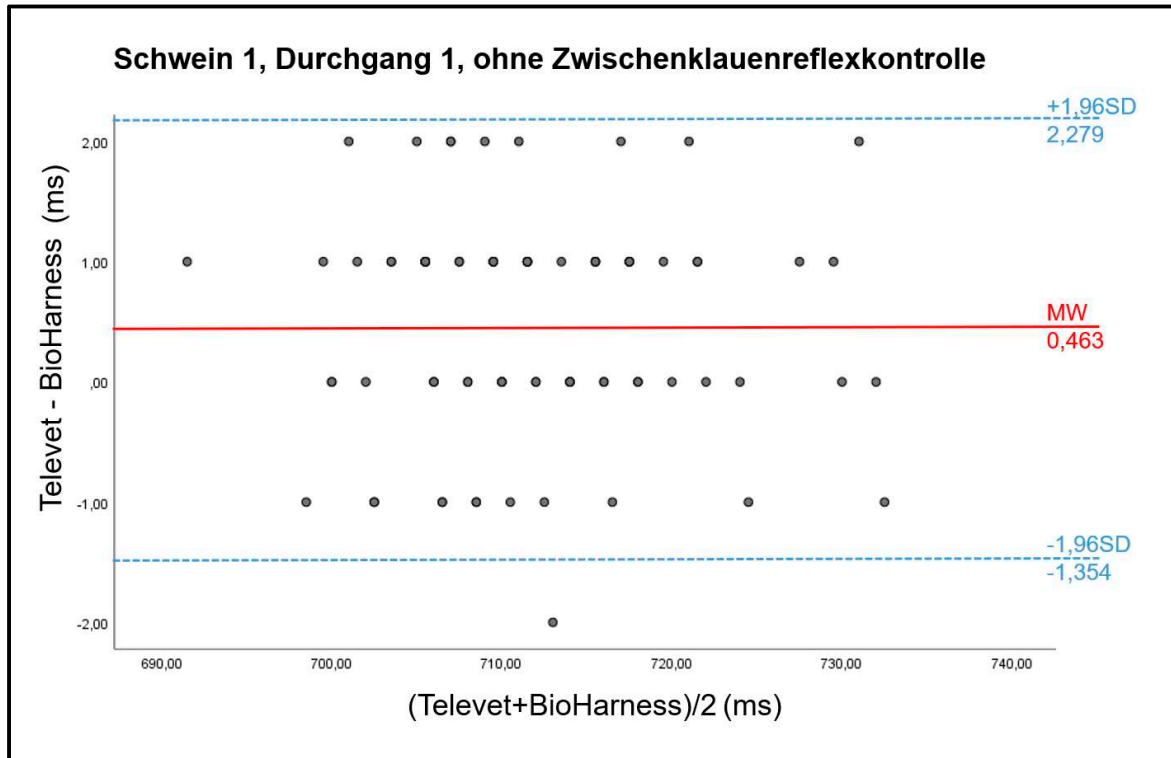
- von Dincklage, F., M. Hackbarth, R. Mager, B. Rehberg and J. H. Baars (2010a). "Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index." Br J Anaesth **104**(2): 201-208.
- von Dincklage, F., H. Velten, B. Rehberg and J. H. Baars (2010). "Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index." Br J Anaesth **104**(6): 740-745.
- Voss, L. J., D. P. Bolton, B. C. Galland and B. J. Taylor (2004). "Endotoxin effects on markers of autonomic nervous system function in the piglet: implications for SIDS." Biol Neonate **86**(1): 39-47.
- Wang, Y. C., C. Y. Chen, T. B. Kuo, C. J. Lai and C. C. Yang (2012). "Influence of antipsychotic agents on heart rate variability in male WKY rats: implications for cardiovascular safety." Neuropsychobiology **65**(4): 216-226.
- Wemelsfelder, F. and G. van Putten (1985). "Behaviour as a possible indicator for pain in piglets " Report. Research Institute for Animal Production 'Schoonoord' (Netherlands) No. B-260.
- Wenger, S., Jäggin, N., Doherr, M., Schatzmann, U. (2002). "Die Halothananästhesie zur Kastration des Saugferkels. Machbarkeitsstudie und Kosten-Nutzen-Analyse." Praktischer Tierarzt **30**: 164-170.
- Wright, E. M., J. Woodson and J. F. Woodson (1990). "Clinical Assessment of Pain in Laboratory Animals" in: The experimental Animal in Biomedical Research. B. E. Rollin and M. L. Kesel (Hrsg.). Boca Raton, CRC Press. **1**: p.205-214.
- Zebisch, A., A. May, S. Reese and H. Gehlen (2014). "Effect of different head-neck positions on physical and psychological stress parameters in the ridden horse." J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) **98**(5): 901-907.
- Zupan, M., J. Buskas, J. Altimiras and L. J. Keeling (2016). "Assessing positive emotional states in dogs using heart rate and heart rate variability." Physiol Behav **155**: 102-111.
- Zupan, M., A. M. Janczak, T. Framstad and A. J. Zanella (2012). "The effect of biting tails and having tails bitten in pigs." Physiol Behav **106**(5): 638-644.

9 Anhang

9.1 Bland-Altman-Diagramme der Voruntersuchung

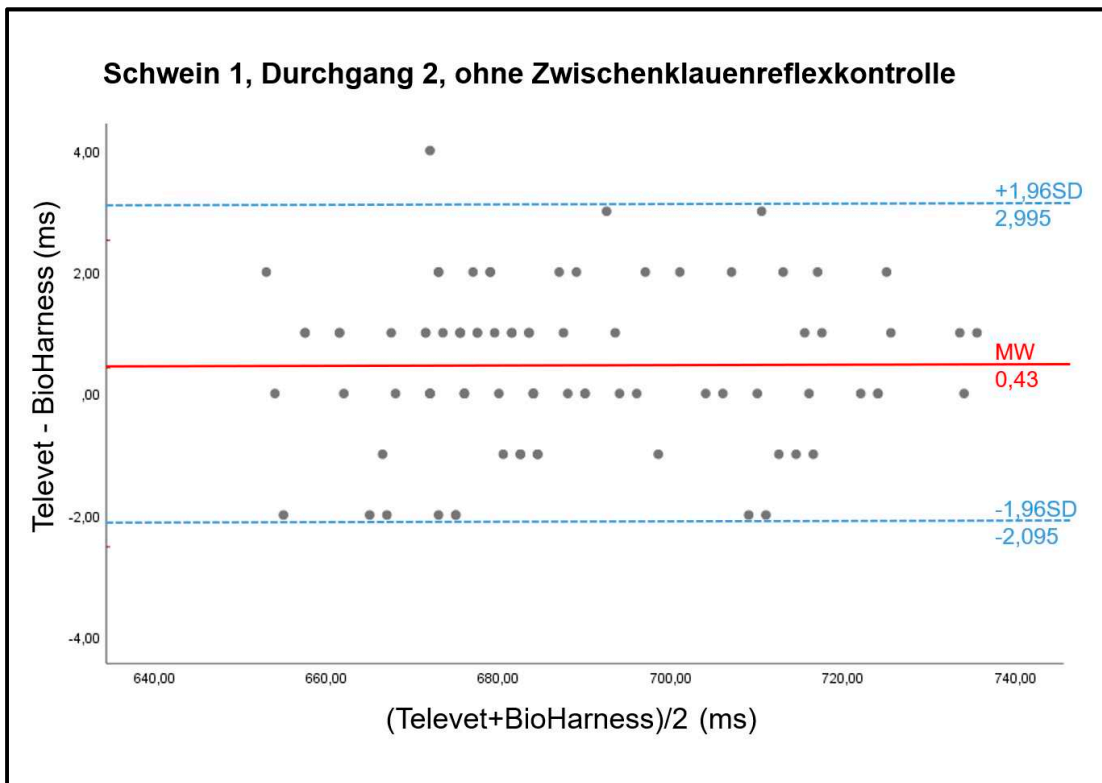
Schweine unter Allgemeinanästhesie ohne Zwischenklauenreflexkontrolle

Abbildung 21: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 1. Durchgang



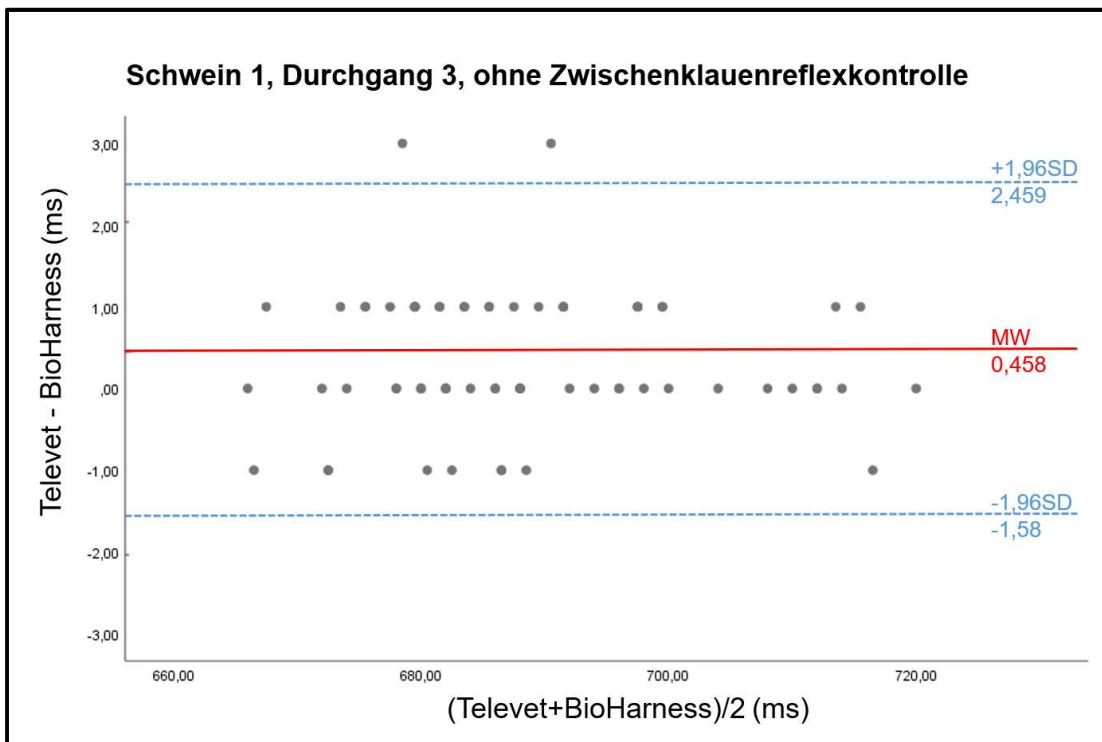
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 22: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 2. Durchgang



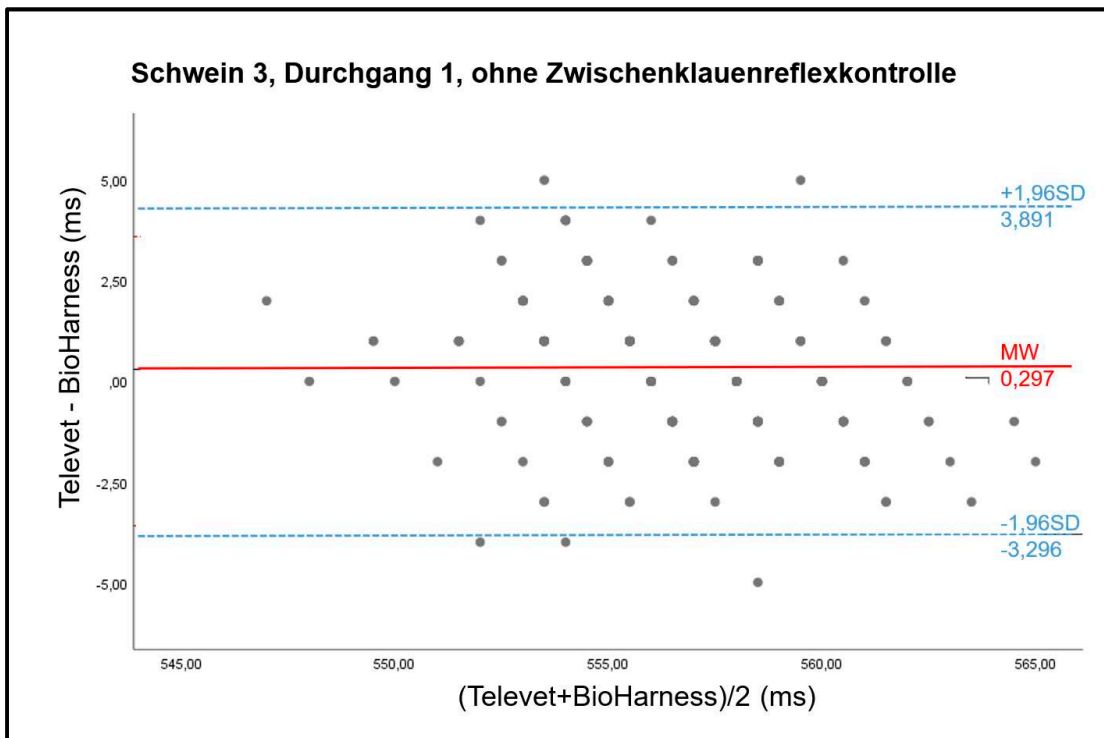
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 23: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 3. Durchgang



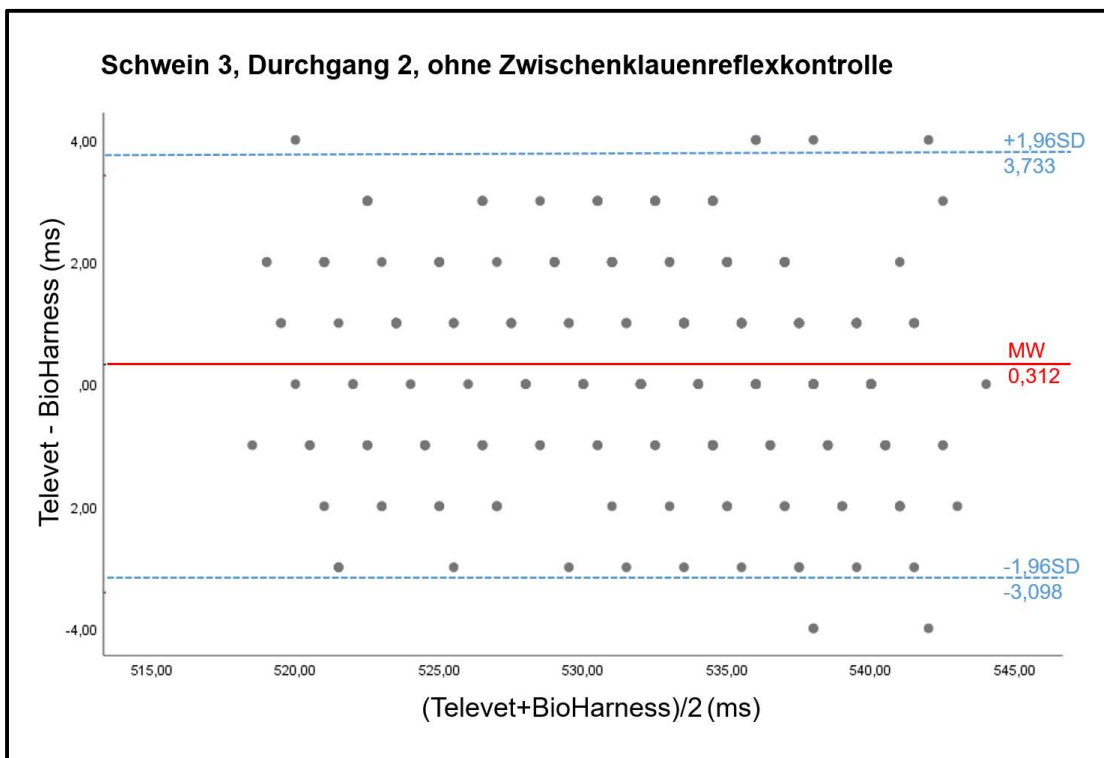
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 24: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 3 im 1. Durchgang



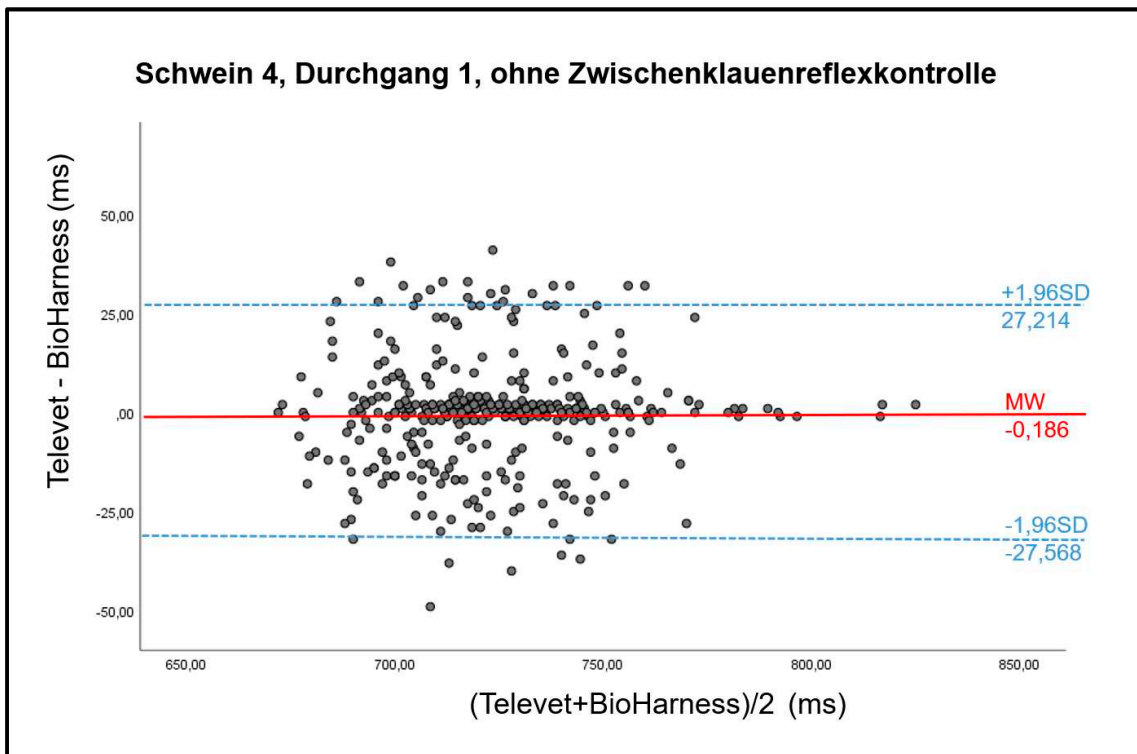
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 25: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 3 im 2. Durchgang



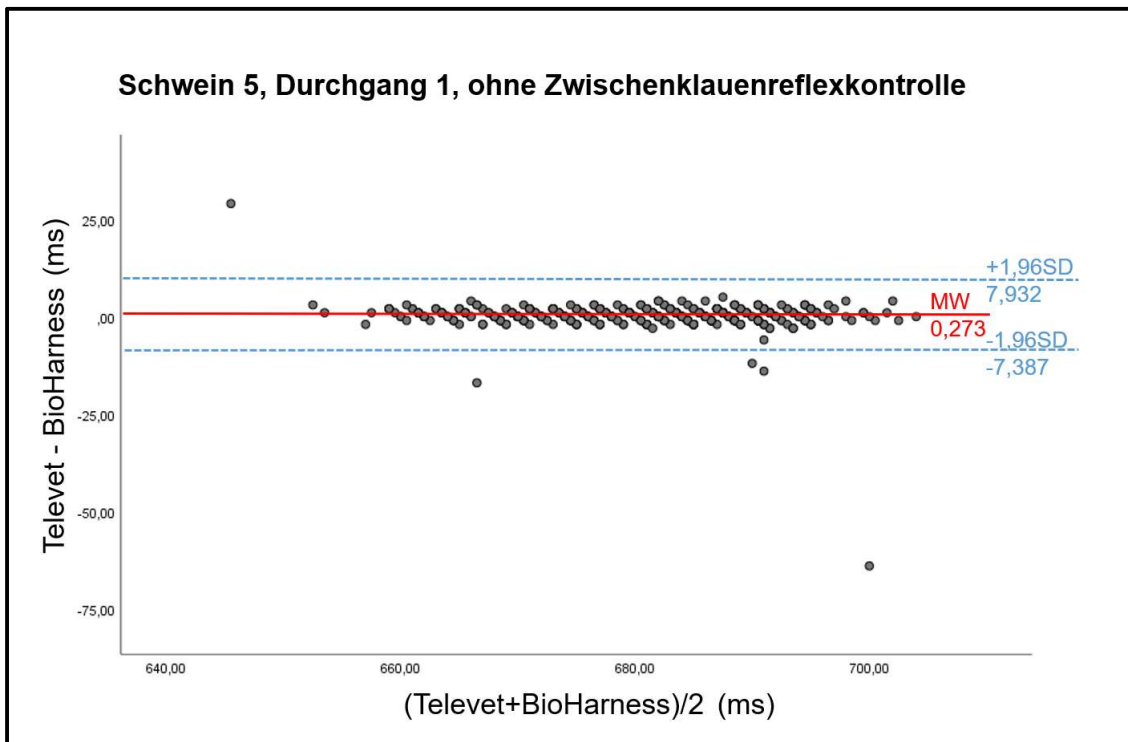
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 26: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 4 im 1. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

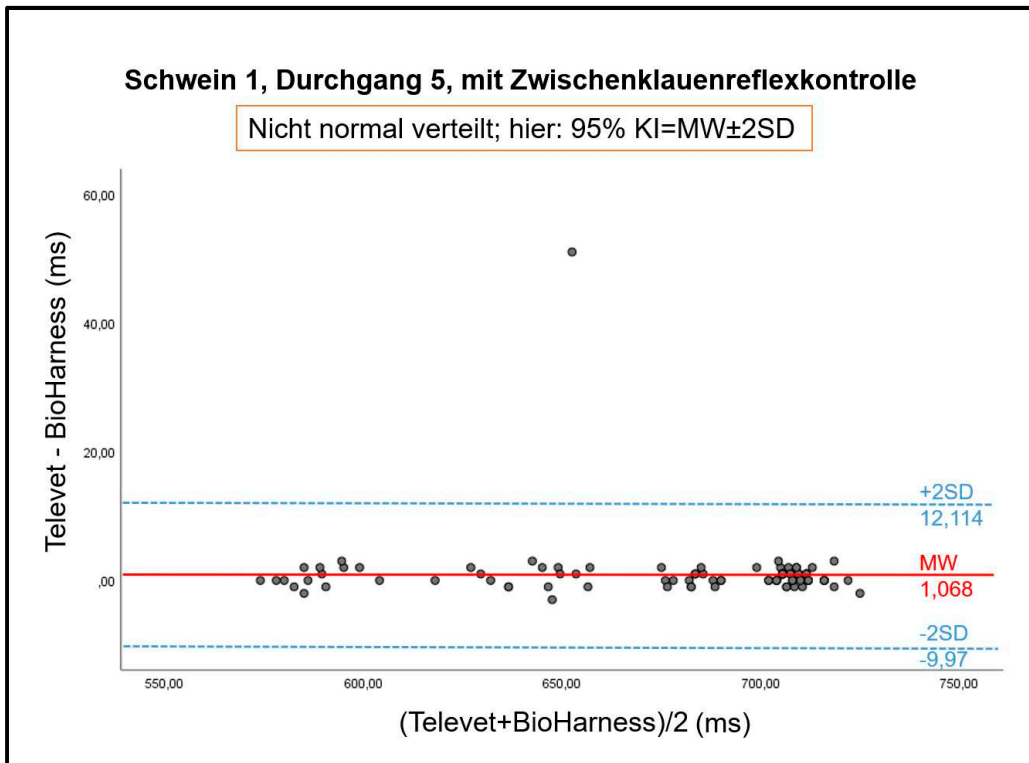
Abbildung 27: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 5 im 1. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

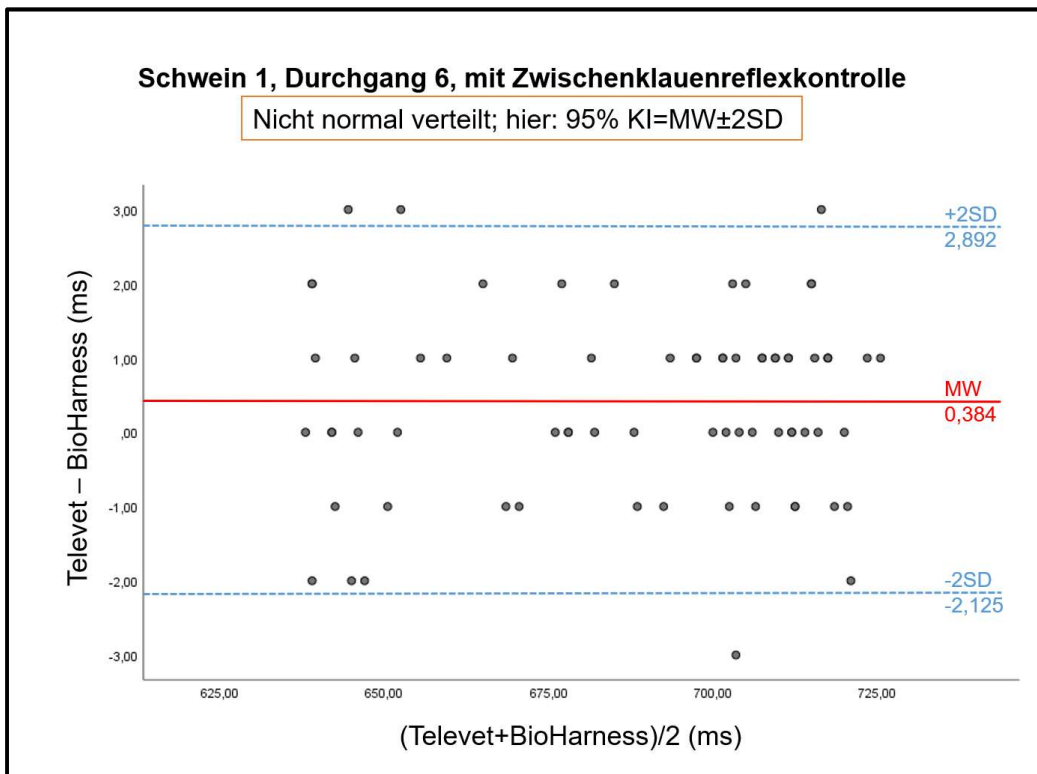
Schweine unter Allgemeinanästhesie mit Zwischenklauenreflexkontrolle

Abbildung 28: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 5. Durchgang



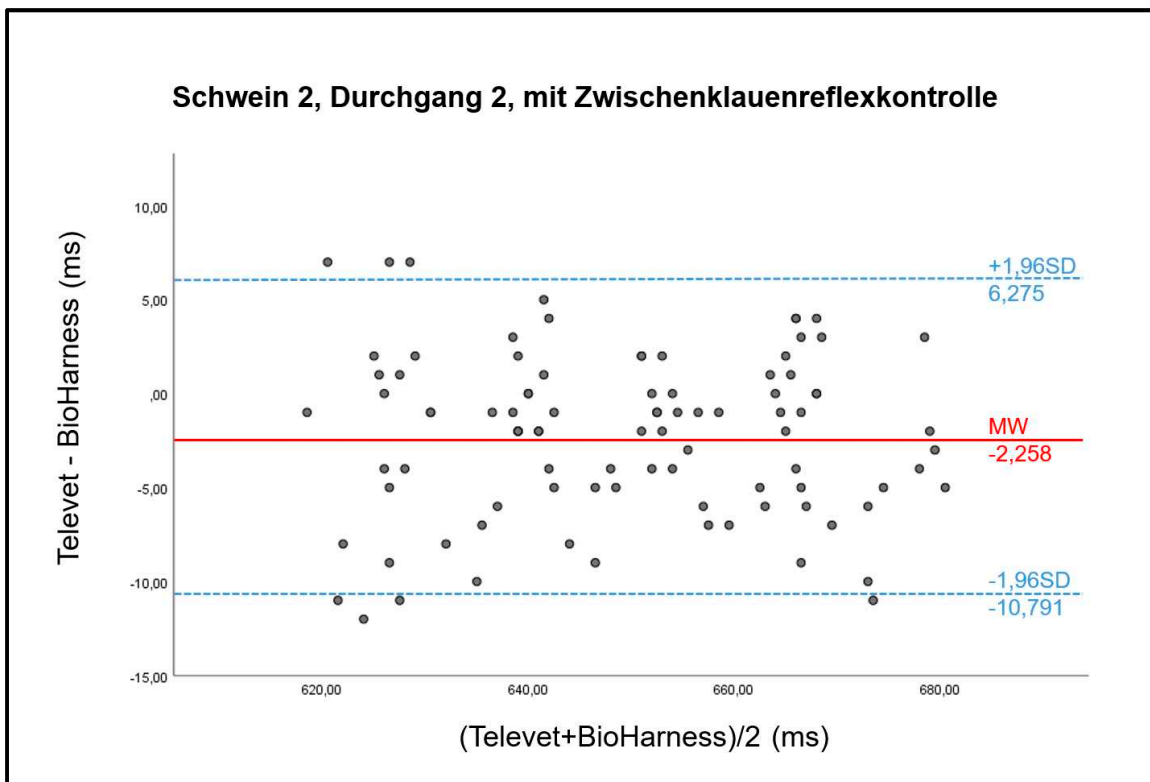
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; KI = Konfidenzintervall; ± 2 fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 29: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 1 im 6. Durchgang



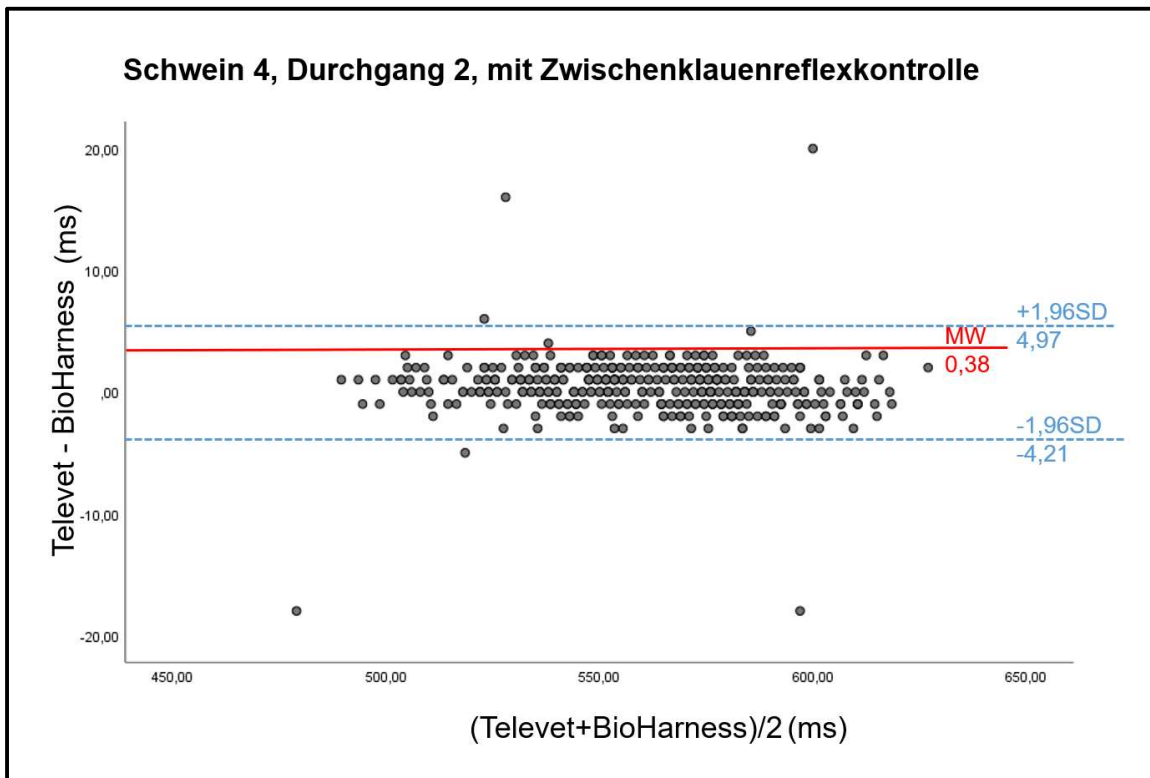
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; KI = Konfidenzintervall; ± 2 fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 30: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 2 im 2. Durchgang



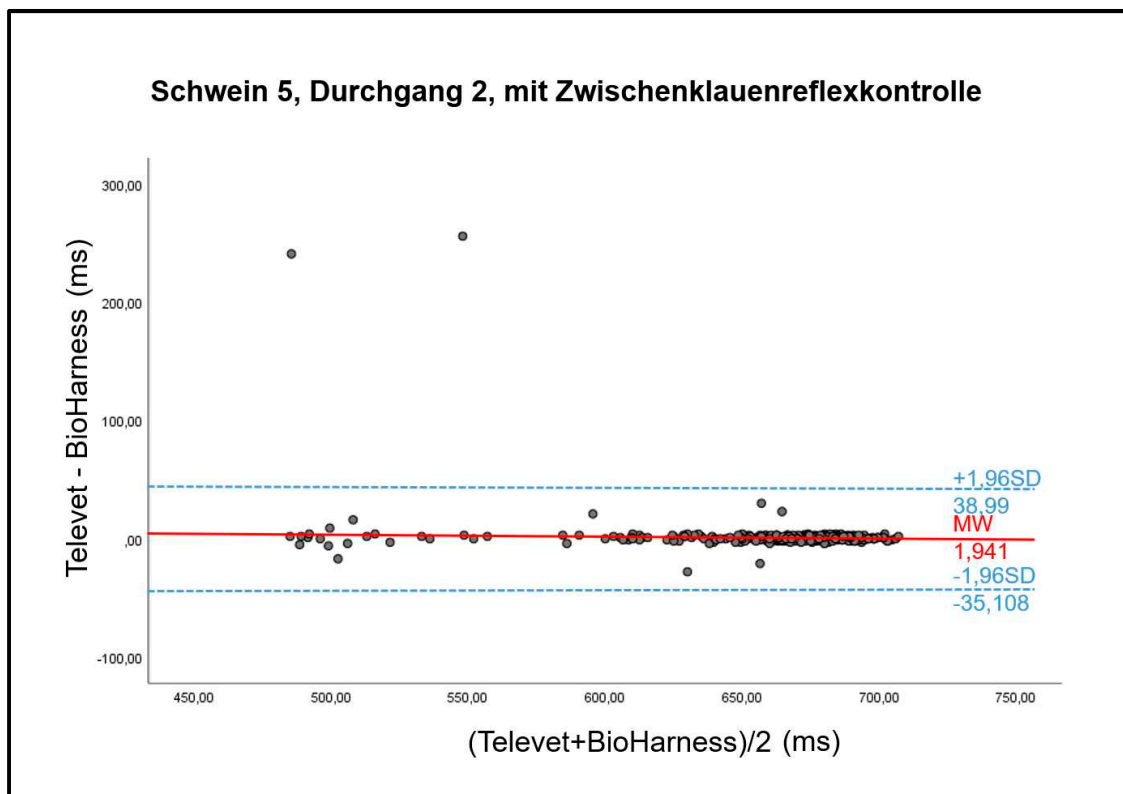
SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 31: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 4 im 2. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

Abbildung 32: RR-Abstände (ms) im Bland-Altman-Plot für Schwein 5 im 2. Durchgang



SD = Standardabweichung; MW = Mittelwert; $\pm 1,96$ fache SD = Konfidenzgrenzen

9.2 Fotos der Hauptuntersuchung

Abbildung 33: Schwein mit angelegtem Brustgurt bei der Ruhe-Messung

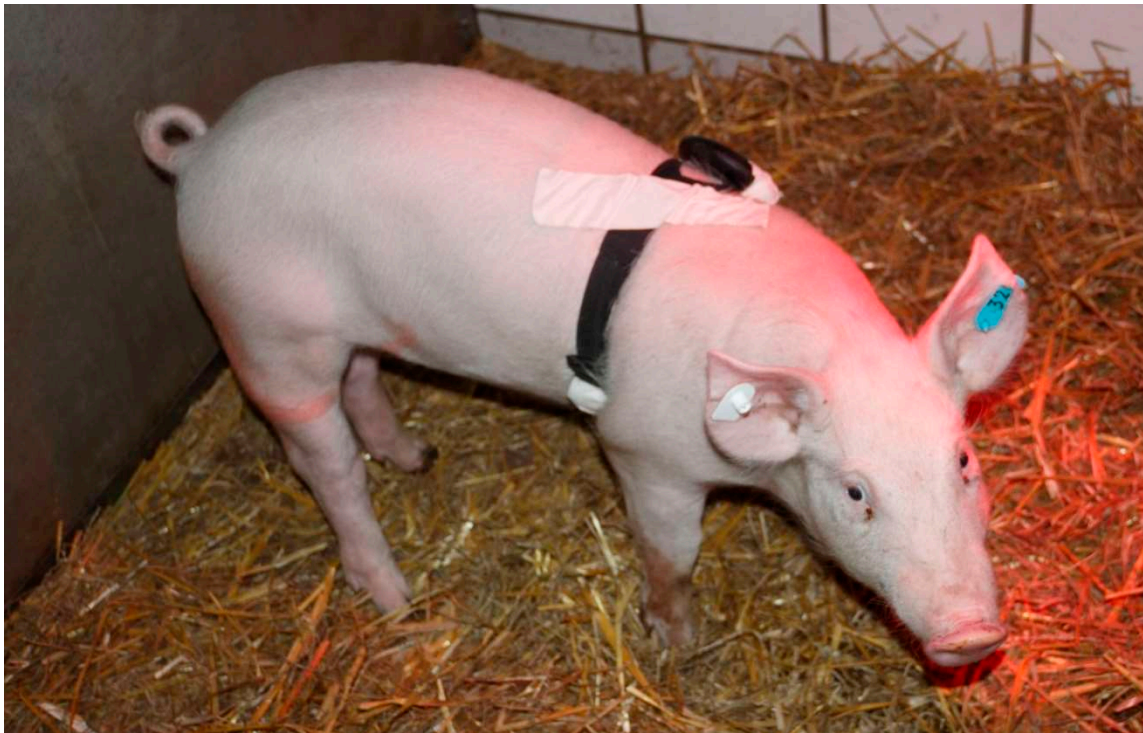


Abbildung 34: Laptop mit laufendem Programm „Omnisense Live“, seitlich: vorbereitete Anästhesie mit Plexiglasspritze

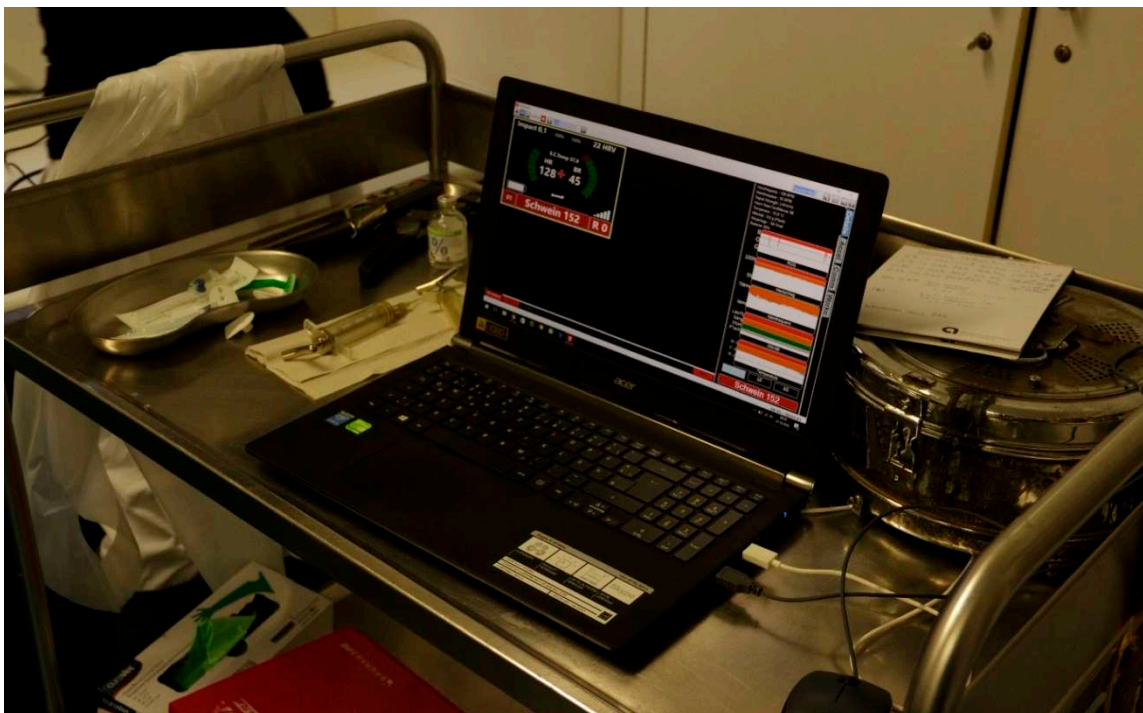


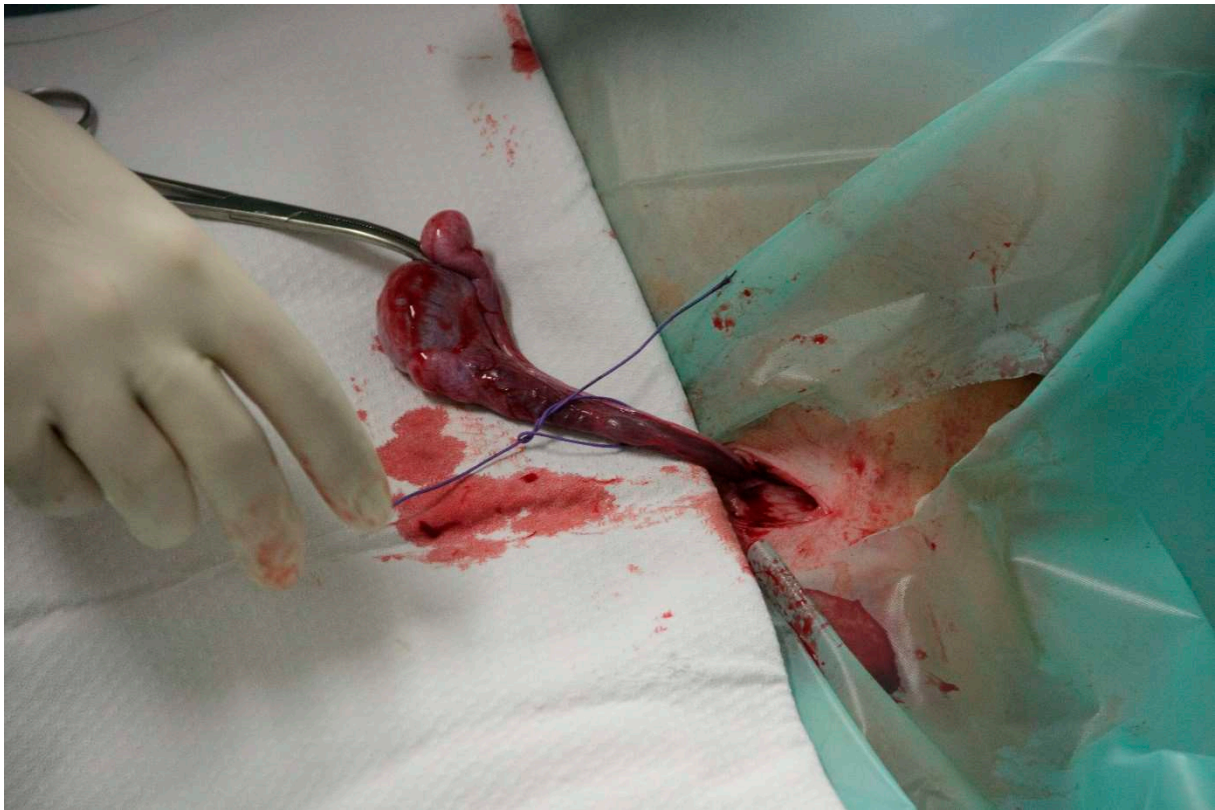
Abbildung 35: Schwein unter Allgemeinanästhesie kurz vor Beginn der Kastration in der Regio pubis



Abbildung 36: Kastration in der Regio pubis: Hautschnitt



Abbildung 37: Kastration in der Regio pubis: kurz vor Abbinden des Samenstranges



10 Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Lahrmann für das Überlassen des Themas, die Unterstützung während der praktischen Untersuchungen, der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei der Klinik für Klauentiere unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Müller für die Möglichkeit, die praktischen Untersuchungen an den klinikeigenen Nachzuchtschweinen durchführen zu können.

Weiterhin möchte ich mich bei allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen der Schweineklinik bedanken, die mir bei der Durchführung der praktischen Untersuchungen tatkräftig zur Seite standen.

Außerdem danke ich dem Institut für Veterinärepidemiologie, insbesondere Frau Dr. Pieper, für die statistische Beratung und Hilfestellung.

Bei Frau Prof. Dr. Gehlen der Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie möchte ich mich für die Beratung hinsichtlich der HRV-Messung und -Auswertung bedanken.

Der größte Dank geht an meine kleine Familie: Nils und Jaspar, vielen Dank, dass Ihr immer da wart und mir bei den „Schweinereien“ zur Seite standet. Vielen Dank, Papa und Marita, fürs Lesen und Fehler finden.

11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe.
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch
genommen habe.

Berlin, den 15.12.2020

Marlene Radeisen



9 783967 290936

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-093-6