

**Aus der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**und**

**dem fzmb GmbH Forschungszentrum für Medizintechnik  
und Biotechnologie Bad Langensalza**

**Korrelation der Bewegungsintensität und Position in  
der Box mit Schmerz unter Nutzung automatisierter  
Videodatenanalyse bei Pferden mit akuter Kolik**

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

**vorgelegt von  
Dorothee Arneke, geb. Guske  
Tierärztin aus Bad Pyrmont**

**Berlin 2021  
Journal-Nr.: 4301**







Aus der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin  
und  
dem fzmb GmbH Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie  
Bad Langensalza

**Korrelation der Bewegungsintensität und Position in der Box mit Schmerz unter  
Nutzung automatisierter Videodatenanalyse bei Pferden mit akuter Kolik**

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

vorgelegt von  
Dorothee Arneke, geb. Guske  
Tierärztin  
aus Bad Pyrmont

Berlin 2021  
Journal-Nr.: 4301

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen  
Zweiter Gutachter: PD Dr. Kerstin Müller  
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

horses, colic, animal behaviour, automatic control, video cameras, blood pressure, agitation, movement

Tag der Promotion: 20.10.2021

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: 978-3-96729-138-4

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2021**

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](http://www.menschundbuch.de)

## **Meiner Familie**



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Literatur .....	3
2.1	Schmerz .....	3
2.2	Schmerzerkennung .....	6
2.3	Videodatenanalyse .....	15
2.4	Herzfrequenzvariabilität .....	28
2.5	Blutdruckmessung mittels High Definition Oszillometrie (HDO) .....	32
3	Material und Methoden .....	35
3.1	Anamnese und Vorbehandlung Teil A .....	35
3.2	Allgemeine Untersuchung Teil A .....	38
3.3	Spezielle Kolikuntersuchung Teil A .....	38
3.4	Blutuntersuchung Teil A .....	39
3.5	Erheben von Schmerzscores Teil A .....	40
3.6	Diagnosestellung und Behandlung Teil A .....	42
3.7	Messung der Herzfrequenzvariabilität und der Herzfrequenz .....	43
3.8	Bestimmung des Blutdrucks und des SVR-Index .....	45
3.9	Nachfolgeuntersuchungen Teil A .....	47
3.10	Kontrollgruppe .....	48
3.11	Anamnese und Vorbehandlung Teil B .....	50
3.12	Allgemeine Untersuchung, spezielle Kolikuntersuchung und Blutuntersuchung Teil B .....	51
3.13	Erheben eines Schmerzscores Teil B .....	52
3.14	Diagnosestellung und Behandlung Teil B .....	52
3.15	Aufnahme und Bearbeitung der Videodaten .....	53
3.16	Nachfolgeuntersuchungen Teil B .....	58
4	Statistik .....	59
4.1	Vergleich der verschiedenen Scores untereinander .....	59
4.2	Zusammenhang der HRV- und Blutdruck-Parameter mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	59
4.3	Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter und des FAP über den gesamten Messverlauf .....	60
4.4	Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter der Kontrollen zwischen Tag 1 und Tag 2 .....	60
4.5	Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter der Patienten mit denen der Kontrollen .....	60
4.6	Zusammenhang des OF mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	61

4.7	Vergleich des OF über den gesamten Messverlauf .....	61
4.8	Vergleich des OF zwischen den konservativ behandelten Patienten und den chirurgisch behandelten oder euthanasierten Patienten .....	61
4.9	Zusammenhang der HM mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten und Vergleich der HM über den gesamten Messverlauf .....	62
5	Ergebnisse .....	63
5.1	Ergebnisse der allgemeinen Angaben (Teil A).....	63
5.2	Ergebnisse zur Kolikursache (Teil A).....	63
5.3	Gründe des Klinikaufenthalts der Kontrollpferde.....	64
5.4	Vergleich der verschiedenen Scores untereinander .....	64
5.5	Vergleich des FAP der Patienten aus Teil A über den gesamten Messverlauf.....	65
5.6	Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilität .....	66
5.7	Ergebnisse der Parameter aus der Blutdruckmessung.....	81
5.8	Ergebnisse der Kontrollgruppe .....	89
5.9	Ergebnisse der allgemeinen Angaben (Teil B).....	91
5.10	Ergebnisse zur Kolikursache (Teil B).....	92
5.11	Vergleich des FAP der Patienten aus Teil B über den gesamten Messverlauf.....	92
5.12	Ergebnisse der Videodaten .....	93
6	Diskussion.....	104
6.1	Diskussion der Beeinflussung der Messwerte aus Teil A durch verschiedene Faktoren.....	104
6.2	Diskussion der Untersuchungsmethoden aus Teil A .....	112
6.3	Diskussion der Ergebnisse aus Teil A .....	115
6.4	Diskussion der Beeinflussung der Messergebnisse aus Teil B durch verschiedene Faktoren.....	121
6.5	Diskussion der Untersuchungsmethoden aus Teil B .....	124
6.6	Diskussion der Ergebnisse aus Teil B .....	127
6.7	Fazit und Schlussfolgerung .....	129
7	Zusammenfassung.....	131
8	Summary.....	134
9	Literaturverzeichnis .....	136
10	Anhang.....	168
10.1	Tabellen der Studien der automatisierten Schmerzerkennung anhand der Mimik in der Humanmedizin .....	168
10.2	Protokoll des FAP und FAPW .....	175
10.3	Protokoll des COMPASS und COMPASSW.....	177
10.4	Protokoll des HGS.....	180

10.5	Protokoll des GS .....	181
10.6	Protokoll des modifizierten SS.....	182
10.7	Ergebnisse der Scores .....	182
10.8	Konfidenzintervalle.....	187
10.9	Graphiken der Heatmaps .....	192
	Danksagung .....	195
	Selbständigkeitserklärung.....	196

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angebrachte Schweifmanschette mit Verbindung zum Blutdruckmessgerät der Firma S+B med Vet GmbH, Babenhausen, Deutschland. ....	45
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Blutdruckkurve mit blauem Fadenkreuz zur Bestimmung des SVR-Index mit Hilfe der MDS-Software. ....	46
Abbildung 3: Aufhängung der Kamera zur Erkennung der Mimik an der Box. ....	53
Abbildung 4: Aufhängung der Kamera unter der Decke und der zwei Videokameras in den Ecken zur Erkennung des gesamten Pferdes. ....	54
Abbildung 5: Ausschnitt aus einem Video aufgenommen durch die Kamera zentral unter der Decke. ....	56
Abbildung 6: Ausschnitt aus einem Video aufgenommen mit der Kamera im hinteren Teil der Box. ....	56
Abbildung 7: Graphische Darstellung des Optical Flows. ....	57
Abbildung 8: Beispiel einer Heatmap. ....	57
Abbildung 9: Bedeutung der Farben in Bezug auf die Beanspruchung der Pixel durch die Pferdemaske. ....	57
Abbildung 10: Grafische Darstellung des Medians des Schmerzscore (FAP) der Patienten aus Teil A an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31). ....	66
Abbildung 11: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von MeanHR in beats per minute (bpm) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	67
Abbildung 12: Grafische Darstellung des Mittelwerts der MeanHR in beats per minute (bpm) an Tag 1 (n= 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	68
Abbildung 13: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von MeanRR in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	69
Abbildung 14: Grafische Darstellung des Mittelwerts der MeanRR in Millisekunden (ms) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	69
Abbildung 15: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von SDNN in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	70
Abbildung 16: Grafische Darstellung des Mittelwerts von SDNN in Millisekunden (ms) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	71
Abbildung 17: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von RMSSD in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	72
Abbildung 18: Grafische Darstellung des Mittelwerts von RMSSD in Millisekunden (ms) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	73
Abbildung 19: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von NN50 (beats) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	74
Abbildung 20: Grafische Darstellung des Mittelwerts von NN50 in Schlägen- (beats) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	75
Abbildung 21: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von pNN50 in Prozent (%) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....	76

Abbildung 22: Grafische Darstellung des Mittelwerts von pNN50 in Prozent (%) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	76
Abbildung 23: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der HF-Leistung in normalized units (n.u.) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35).77	
Abbildung 24: Grafische Darstellung des Mittelwerts der HF-Leistung in normalized units (n.u.) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. .78	
Abbildung 25: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der LF-Leistung in normalized units (n.u.) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35).79	
Abbildung 26: Grafische Darstellung des Mittelwerts der LF-Leistung in normalized units (n.u.) an Tag 1(n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ...79	
Abbildung 27: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der LF/HF-Ratio mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....80	
Abbildung 28: Grafische Darstellung des Mittelwerts der LF/HF-Ratio an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....81	
Abbildung 29: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des SBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....82	
Abbildung 30: Grafische Darstellung des Mittelwerts des SBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....83	
Abbildung 31: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des MBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....84	
Abbildung 32: Grafische Darstellung des Mittelwerts des MBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....85	
Abbildung 33: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des DBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....86	
Abbildung 34: Grafische Darstellung des Mittelwerts des DBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 (n = 49), 2 (n= 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....87	
Abbildung 35: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des SVR-Index mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35). ....88	
Abbildung 36: Grafische Darstellung des Mittelwerts des SVR-Index an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n= 31); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....89	
Abbildung 37: Grafische Darstellung des Medians des Schmerzscore (FAP) der Patienten aus Teil B zu Messzeitpunkt 1 (n = 10), 2 (n = 5) und 3 (n = 5). ....93	
Abbildung 38: Grafische Darstellung der Korrelation des Optical Flows in Prozent pro Sekunde (%/s) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 10), 2 (n = 5) und 3 (n = 5). ....94	
Abbildung 39: Grafische Darstellung des Mittelwerts des Optical Flows (OF) in Prozent pro Sekunde (%/s) zu Messzeitpunkt 1 (n = 10), 2 (n = 5) und 3 (n = 5); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....95	

Abbildung 40: Grafische Darstellung der Mittelwerte des Optical Flows (OF) in Prozent pro Sekunde (%/s) der beiden Gruppen: 1 = konservativ behandelt (n = 5); 2 = chirurgisch behandelt/euthanasiert (n = 5); Fehlerbalken $\pm$ 1 Standardabweichung. ....	95
Abbildung 41: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 8. ....	97
Abbildung 42: Heatmap für den Patient mit der laufenden Nummer 8 an Tag 1 mit Farbskala, die die Bedeutung der Farben in Bezug auf die Beanspruchung der Pixel kennzeichnet. ....	98
Abbildung 43: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10. ....	99
Abbildung 44: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 2 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10. ....	100
Abbildung 45: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 3 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10. ....	100
Abbildung 46: Vergleichende Darstellung der Heatmaps von Tag 1, 2 und 3 des Patienten mit der laufenden Nummer 10 mit Farbskala, die die Bedeutung der Farben in Bezug auf die Beanspruchung der Pixel kennzeichnet. ....	101
Abbildung 47: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 3. ....	102
Abbildung 48: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 3 für den Patienten mit der laufenden Nummer 3. ....	102
Abbildung 49: Vergleichende Darstellung der Heatmaps von Tag 1 und 3 des Patienten mit der laufenden Nummer 3 mit Farbskala, die die Bedeutung der Farben in Bezug auf die Beanspruchung der Pixel kennzeichnet. ....	103

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil A (n = 49).	35
Tabelle 2: Verabreichte Medikamente durch den Haustierarzt vor Überweisung an die Klinik der Patienten aus Teil A (n = 49).	37
Tabelle 3: Verabreichte Medikamente während der speziellen Kolikuntersuchung für die Patienten aus Teil A, die medikamentös versorgt werden mussten (n = 19).	38
Tabelle 4: Behandlungsart der Patienten aus Teil A (n = 49).	43
Tabelle 5: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht, Nutzung und Grund der Einlieferung in die Klinik der Kontrollpferde (n = 12).	49
<i>Tabelle 6: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil B (n = 10).</i>	50
Tabelle 7: Verabreichte Medikamente durch den Haustierarzt vor Überweisung an die Klinik für die Patienten aus Teil B (n = 10).	51
Tabelle 8: Verabreichte Medikamente während der speziellen Kolikuntersuchung für die Patienten aus Teil B, die medikamentös behandelt wurden (n = 5).	51
Tabelle 9: Behandlungsart der Patienten aus Teil B (n = 10).	52
Tabelle 10: Kappa-Werte nach Cohen beim Vergleich der verschiedenen Skalen untereinander an Tag 1.	65
Tabelle 11: Kappa-Werte nach Cohen beim Vergleich der verschiedenen Scores untereinander an Tag 2.	65
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter der HRV-Analyse und Blutdruckmessung an Tag 1 und 3 der Patienten und an Tag 1 und 2 der Kontrollen mit den zugehörigen p-Werten der nichtparametrischen Tests und der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen.	90
Tabelle 13: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerz / kein Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.	168
Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.	170
Tabelle 15: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen vorgetäushtem Schmerz und echtem Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.	174
Tabelle 16: Referenzen zu Studien der Erkennung von Schmerz und anderen Emotionen mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.	174
Tabelle 17: Referenzen zu Studien der Erkennung schmerzhafter Ereignisse mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.	175
Tabelle 18: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 1.	182

Tabelle 19: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 1. ....	183
Tabelle 20: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 2.....	184
Tabelle 21: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 2. ....	185
Tabelle 22: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 3.....	186
Tabelle 23: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 3. ....	187
Tabelle 24: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Patienten aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten. ....	187
Tabelle 25: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Kontrollen aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten. ....	190
Tabelle 26: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle des Optical lows der Patienten aus Teil B zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	191

## Abkürzungsverzeichnis

ANP	atriales natriuretisches Peptid
AU	action unit
AV-	Atrioventrikular-
bpm	beats per minute
BGE	background estimation
bzw.	beziehungsweise
CPS	composite pain scale
DBD	diastolisch arterieller Blutdruck
DNN	deep neuronal network
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FACS	facial action coding system
FFT	Fast Fourier Transformation
fzmb	Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie
h	Stunden
HDO	High-Definition-Oszillometrie
HF	High Frequency
HM	Heatmap
HMM	Hidden Markov Models
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HZV	Herzzeitvolumen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös

KM	Körpermasse
KNN	künstliches neuronales Netzwerk
LDA	Linear Discriminant Analysis
Lfd.Nr.	laufende Nummer
LF	Low Frequency
LSTM	long-short-term memory
LOSOVC	leave-one-subject out cross-validation
MBD	mittlerer arterieller Blutdruck
MCP	Metoclopramid
MeanNN	Mittleres NN-Intervall
NN-	Normal-to-Normal
NN50	absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden
Nr.	Nummer
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug(s)
NRS	numeric rating scale
n.u.	normalized units
OF	Optical Flow
OP	Operation
pNN50	Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden

RF	random forest
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences between adjacent NN-intervals
RNN	recurrent neuronal network
SBE	Säure-Basen-Exzess
SBD	systolisch arterieller Blutdruck
s.c.	subkutan
SDANN	Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-Min.-Abschnitte der gesamten Aufzeichnung
SDHR	Standardabweichung der Herzfrequenz
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SDS	simple descriptive scale
SNB	semi naive bayesian classifier
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SVM	support vector machine
SVR	systemic vascular resistance
T	Zeitpunkt
TDNN	time-delay-neural-network
TINN	Triangularinterpolation des NN-Intervall-Histogramms
ULF	Ultra Low Frequency
VAS	visual analog scale

VLf

z. B.

Very Low Frequency

zum Beispiel

Die Arbeit entstand mit Unterstützung des durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie im Rahmen des Zentralen Innovationsprogramm Mittelstand geförderten Netzwerkes „ProAnimalLife“. Das Projekt „PainDetect – Autonom funktionsfähige Systemlösung zur Früherkennung von Stress- und Schmerzzuständen bei Pferden auf der Basis einer multifaktoriellen Analyse von Vitalparametern und Verhaltensmustern“ wurde im Zeitraum von 2017 bis 2020 gefördert (Förderkennzeichen: 16KN062339).



### 1 Einleitung

Nach §1 des Tierschutzgesetzes liegt es in der Verantwortung des Menschen, das Leben und Wohlbefinden des Tieres zu schützen. Es dürfen ihm keine Schmerzen, Leiden und Schäden ohne vernünftigen Grund zugefügt werden. Allerdings ist es nicht immer einfach zu erkennen, ob ein Tier Schmerzen hat bzw. wie hoch der Schmerzgrad ist. Die Erforschung der Messung und Bestimmung von Schmerz ist daher ein zentrales Anliegen der tiermedizinischen Forschung. Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Erfassung objektiv messbarer Parameter und der Überprüfung ihrer Eignung zur Bestimmung des Schmerzgrades einen Beitrag zu dieser Forschung zu leisten.

Diese Arbeit legt einen Schwerpunkt auf die Bestimmung von Schmerz bei Pferden, die an einer akuten Kolik leiden. Koliken haben aufgrund ihrer Inzidenz und Mortalität eine große Bedeutung in der Tiermedizin. Koliken können mit erheblichen Schmerzen für das Tier verbunden sein. Oftmals ist es ausreichend, krampflösende und analgetische Medikamente zu verabreichen, solange dies rechtzeitig geschieht, um schwerwiegende Folgen zu verhindern. Es ist essenziell, den schmerzhaften Zustand des Pferdes frühzeitig zu erkennen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (Taylor et al. 2002), wodurch dem Pferd Schmerzen, Leiden und Schäden erspart werden können und oftmals eine Kolikoperation mit dem damit verbundenen hohen Risiko umgangen werden kann. Laut einer britischen Studie fühlen sich nur 6% der Pferdehalter in der Lage, Koliken und die damit verbundenen Schmerzen sicher zu erkennen (Bowden et al. 2015). Daher ergibt sich der Bedarf nach einem objektiven Monitoring-System, durch das Schmerzen frühzeitig erkannt werden können und dementsprechend eine rechtzeitige Therapie eingeleitet werden kann.

In den letzten Jahren wurden in erster Linie Scores zur Erkennung und Quantifizierung von Schmerzen beim Pferd entwickelt und eingesetzt. Alle diese Scores haben gemeinsam, dass diese von Personen erhoben und ausgewertet werden müssen, so dass immer eine subjektive Komponente bei der Schmerzerfassung eine Rolle spielt, die fehleranfällig ist. Daher sind objektiv messbare Kriterien zur Bewertung von Schmerz notwendig. In dieser Studie wurden objektiv messbare Parameter in Hinsicht auf ihre Eignung als Schmerzparameter untersucht.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die Bewegungsintensität in der Box von Pferden mit akuter Kolik korreliert mit dem Schmerzgrad.

- Die Bewegungsintensität in der Box von Pferden unterscheidet sich zwischen dem Zeitpunkt, zudem Pferde Schmerzen aufgrund von akuter Kolik aufweisen und dem Zeitpunkt nach deren Genesung, zu dem die Pferde schmerzfrei sind.
- Pferde, die aufgrund von akuter Kolik chirurgisch versorgt oder euthanasiert werden müssen, zeigen höhere Bewegungsintensitäten als Pferde, die konservativ versorgt werden können.
- Pferde mit akuter Kolik zeigen je nach Schmerzgrad unterschiedliche Lokalisation in der Box.
- Die Lokalisation in der Box von Pferden mit Schmerzen aufgrund von akuter Kolik unterscheidet sich von der Lokalisation in der Box der Pferde nach Genesung in einem schmerzfreien Zustand.
- Pferde mit Kolik zeigen Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität unter unterschiedlichen Schmerzgraden.
- Pferde mit Kolik zeigen Unterschiede in Blutdruckparametern unter unterschiedlichen Schmerzgraden.

## **2 Literatur**

### **2.1 Schmerz**

#### **2.1.1 Definition von Schmerz**

Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (International Association for the Study of Pain, IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (IASP 1979). Somit führt Schmerz zu erheblichen Beeinträchtigungen des Wohlbefindens. In der Veterinärmedizin gibt es bisher keine einheitliche Definition von Schmerz. Zimmermann (1986) war der Erste, der den Satz der IASP für die Veterinärmedizin erweiterte und beschrieb Schmerz als ein „aversives Sinneserlebnis, das durch tatsächliche oder drohende Verletzung ausgelöst wird, motorische und vegetative Schutzreaktionen hervorruft, zu erlernter Vermeidung führt und möglicherweise artspezifisches Verhalten ändert, einschließlich das Sozialverhalten.“ Eine ähnliche Definition für Schmerz beim Tier beschrieben Molony und Kent (1997) und formulierten folgende Definition: „Schmerz beim Tier ist eine aversive und emotionale Erfahrung, welche für das Bewusstsein des Tieres eine Schädigung oder drohende Verletzung des Gewebes darstellt; er verändert die Physiologie und das Verhalten des Tieres, um Verletzungen zu reduzieren oder zu vermeiden, die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens zu reduzieren und Heilung zu fördern; unnötiger Weise tritt Schmerz auf, wenn die Intensität oder Dauer der Erfahrung unangemessen ist für die erlittene Verletzung oder wenn die physiologischen Änderungen oder Verhaltensänderungen nicht erfolgreich sind, um den Schmerz zu lindern.“ Aus den Definitionen geht hervor, dass Schmerz ein negatives Erlebnis für das Tier ist. Schmerz dient als Alarmfunktion, um den Körper zu schützen, indem er Reaktionen hervorruft und das Verhalten verändert, wodurch Schäden und Verletzungen erkannt werden, weitere Schäden und Verletzungen vermieden werden und diesen vorgebeugt wird (Bars et al. 2001). Es ist wichtig, dass der Schmerz auch wieder ausgeschaltet wird, da aus dem veränderten Verhalten gefährliche Situationen für das Tier entstehen können (Broom 2001) und Schmerz das Wohlbefinden des Tieres beeinträchtigt (Lesimple 2020).

Daraus leitet sich ab, dass die Erkennung des Schmerzes und therapeutisches Eingreifen grundlegend dafür ist, um für das Wohlbefinden des Tieres zu sorgen.

#### **2.1.2 Klassifizierung von Schmerz**

Die Einteilung von Schmerz kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Häufig werden die Zeit (akut, chronisch), die Intensität (mild, moderat, stark) und die Lokalisation (oberflächlich,

tief) zur Einteilung des Schmerzes herangezogen (Driessen 2007). Betrachtet man die Einteilung nach dem Faktor Zeit, so gibt es unterschiedliche Definitionen, wie lange man Schmerz als akut und ab wann man ihn als chronisch bezeichnet. Häufig wird eine Zeitspanne von drei Monaten angegeben, ab welcher Schmerz als chronisch beschrieben wird (Geneen et al. 2017). Als chronischen Schmerz beschreiben Turk und Melzack (2011) den Schmerz, der länger andauert als die Zeit, in der eine Heilung der Verletzung angenommen wird bzw. länger andauert als die schmerzverursachende Erkrankung. Nach Turk und Okifuji (2001) ist akuter Schmerz normalerweise zeitlich begrenzt und resultiert aus einem spezifischen Grund wie Operationen, Verletzungen oder Infektionen.

Oberflächlicher Schmerz ist gut zu lokalisieren, wird als stechend empfunden und ruft ein aktives Bewältigungsverhalten hervor. Im Gegensatz dazu ist der tiefe Schmerz eher dumpf, diffus und schwer zu lokalisieren, so dass er eher zu passivem Verhalten führt (Henderson et al. 2006).

Viszeraler Schmerz ist eine Form des tiefen Schmerzes, der seinen Ursprung bei den inneren Organen hat, sich sehr diffus äußert, so dass eine genaue Lokalisation nicht möglich ist (Ness und Gebhart 1990).

Die oben genannten Kriterien (Zeit, Intensität, Lokalisation) geben nur wenig Hinweis darauf, welche physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen dabei beteiligt sind (Driessen 2007). In der Humanmedizin wurde von Doubell et al. (1999) eine numerische Einteilung des Schmerzes entwickelt, die inzwischen auch in der Tiermedizin Verwendung findet. Dabei steht Typ I für den Schmerz, der assoziiert ist mit tatsächlicher oder bevorstehender Gewebsverletzung, hervorgerufen durch starke Wärme oder Kälte oder starke mechanische Stimuli. Typ I ist immer ein stechender, gut zu lokalisierender und zeitlich gut umgrenzter Schmerz (Driessen 2007). Im Gegensatz zu Typ I ist Typ II diffus und schlecht zu lokalisieren sowie andauernd und stärker als Typ I. Er wird durch inflammatorische Signale ausgelöst, welche durch Gewebsverletzung entstanden sind (Meintjes 2012). Typ III beschreibt eine pathologische Form des Schmerzes. Dabei werden unkontrollierte Schmerzsignale ins supraspinale Zentrum geleitet, ohne dass eine Gewebsverletzung stattgefunden hat (Driessen 2007).

### **2.1.3 Kolikschmerz beim Pferd**

Kolik beim Pferd beschreibt einen Symptomkomplex, der auf Schmerzen der Organe im Bauchraum zurückzuführen ist (Wiesner und Ribbeck 2002). Somit gehört der Kolikschmerz zum viszeralem Schmerz und kann dem Typ II zugeordnet werden. Kolik ist der häufigste

Notfall, zu dem Tierärzte bei Pferden gerufen werden (Curtis et al. 2019), was die große Bedeutung in der Pferdemedizin beschreibt.

Die in der Literatur angegebene Inzidenz für Koliken beim Pferd schwankt je nach Autor. Dabei werden Werte zwischen 3,5 % und 9,1% für die Inzidenz angegeben (Hillyer et al. 2001; Kaneene et al. 1997; Tinker et al. 1997). Auch die Letalität von Koliken wird in der Literatur mit unterschiedlichen Werten angegeben. Laut Tinker et al. (1997) versterben 0,7% der Pferde pro Jahr an Kolik. Nach Ireland et al. (2011) versterben 21% der Pferde, die älter als 15 Jahre sind, an Kolik pro Jahr. In einer dänischen Studie lebten nach 10 Jahren noch 68% der Pferde, die aufgrund von Kolik behandelt wurden (konservativ oder chirurgisch). Unter den konservativ behandelten Pferden waren es 87% (Christophersen et al. 2014). In einer Studie von Worku et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass 15% der untersuchten Pferde (welche an Kolik erkrankten) euthanasiert werden mussten.

Die meisten Koliken können medikamentös behandelt werden (Curtis et al. 2015; Dukti und White 2009). Trotzdem ist manchmal die Kolik so gravierend, dass eine Kolikoperation notwendig ist. Nach einer Kolikoperation sind die Überlebenschancen mit unterschiedlichen Werten in der Literatur angegeben. So schwanken die Werte zwischen 50% und 70% für Pferde, die nach einer Kolikoperation nach Hause entlassen werden konnten (van Loon et al. 2020; Wormstrand et al. 2014; Christophersen et al. 2014; Mair und Smith 2005; Pascoe et al. 1983). In einer Langzeitstudie überlebten 31% der aufgrund von Kolik operierten Pferde dies nicht (Proudman et al. 2002). Die weitere sportliche Nutzung nach einer Kolikoperation ist fraglich (Mair und Smith 2005). Nach van Loon et al. (2020) erreichten 63,4% ihren ursprünglichen Trainingszustand wieder. In einer anderen Studie erreichten 83% den ursprünglichen Trainingszustand oder sogar einen besseren (Christophersen et al. 2011). 78,5% gibt in diesem Fall eine Studie aus Finnland an (Immonen et al. 2017). Eine Kolikoperation ist mit einer hohen Rekonvaleszenzzeit verbunden und kostspielig (Traub-Dargatz et al. 2001). Die Kosten für eine Behandlung eines Pferdes durch eine Kolikoperation betragen im Vereinigten Königreich im Durchschnitt 6437,80 Pfund (das entspricht ca. 7000 €). Eine konservative Behandlung in der Klinik lag im Schnitt bei 1501,08 Pfund (das entspricht ca. 1650 €) (Barker und Freeman 2019).

Die Erfolgsaussichten der Behandlung und welche Behandlungsmethode bei einer Kolik am geeignetsten ist, sind entsprechend nicht einfach vorherzusagen. Die Dauer einer Kolik ist ein entscheidender Faktor, der die Prognose beeinflusst (Wormstrand et al. 2014; van der Linden et al. 2003). Daraus ergibt sich der Bedarf von einer Methode, mit der die Schmerzen schnell erkannt werden können und der Grad abgeschätzt werden kann. Zumeist beginnt eine Kolik in gewohnter Umgebung ohne Anwesenheit von fachkundigem Personal. Deshalb

fokussiert diese Arbeit auf Parameter, die auch von Laien ermittelt werden können, um so die Früherkennung von Koliken zu vereinfachen und die Erfolgsaussichten von Behandlungen zu erhöhen.

## **2.2 Schmerzerkennung**

### **2.2.1 Schmerzerkennung in der Humanmedizin**

In der Humanmedizin wird der Schmerz meist durch den Menschen selbst verbal beschrieben. Es gibt Menschen, die den Schmerz aufgrund verschiedener Ursachen nicht verbal äußern können. Zum Beispiel gehören Neugeborene zu der Gruppe der Menschen, die den Schmerzzustand nicht verbal mitteilen können. Bei solchen Personengruppen wird der Schmerz häufig anhand der Mimik evaluiert (Lucey et al. 2011; Lucey et al. 2009; Prkachin und Solomon 2008).

Charles Darwin war der Erste, der den Gesichtsausdruck von Menschen und Tieren beschrieb und ihm Emotionen zuordnete (Ekman 2009). Ekman und Friesen (1976) erkannten sogenannte „Action Units“ (AU), die die Bewegung bestimmter Muskelgruppen im Gesicht unter bestimmten Emotionen beschreiben und entwickelten ein sogenanntes „Facial Action Coding System“ (FACS) (Ekman und Friesen 1978). Dabei wurden die Frequenz und die Intensität der Bewegung von Muskelgruppen im Gesicht beurteilt. Darauf aufbauend wurde für den Menschen untersucht, ob sich mit Hilfe von FACS Schmerzzustände erkennen lassen. LeResche (1982) identifizierte folgende Bewegungen im Gesicht mit Schmerz beim Mensch: Abgesenkte Augenbrauen mit eingezogener Hautpartie um geschlossene Augen, begleitet von einem horizontal gestreckten, offenem Mund, häufig begleitet von einer tiefen Nasolabialfurchen. Hadjistavropoulos et al. (2002) nutzen ein FACS zur Beurteilung von muskuloskelettalen Schmerzen bei älteren Menschen. Bei Menschen mit Demenz konnte mit Hilfe eines FACS der Schmerzzustand beurteilt werden (Kunz et al. 2007). Lints-Martindale et al. (2007) nutzten ein FACS zur Schmerzevaluierung bei Menschen, die an Alzheimer litten. Auch bei Menschen, die intubiert waren und sich somit nicht verbal äußern konnten, wurden FACS zur Beurteilung des Schmerzgrades genutzt (Rahu et al. 2013). Bei Menschen mit Schmerzen in der Schulter wurden AUs untersucht, und es konnte festgestellt werden, dass das Absenken der Augenbrauen, eine straffe Haut um die Orbita, geschlossene Augenlider und die Kontraktion der Levatoren im Gesicht als Anzeichen für Schmerzen gewertet werden können (Prkachin und Solomon 2008). Es wurde ein FACS für Neugeborene entwickelt, anhand dessen es möglich ist, Schmerzen bei dieser Personengruppe zu erkennen (Grunau und Craig 1987). Mit Hilfe von FACS kann nach Hill und Craig (2002), Prkachin (1992) und Craig et al. (1991) zwischen tatsächlichem Schmerz und vorgetäushtem Schmerz unterschieden werden.

### 2.2.2 Schmerzerkennung in der Veterinärmedizin

Anders als die meisten Menschen können Tiere sich nicht verbal äußern und somit den Schmerz nicht direkt mitteilen. Um Schmerzen beim Tier zu erkennen, können nur Schlussfolgerungen aus indirekten Messungen und Beobachtungen gezogen werden, wie beispielsweise hormonelle oder metabolische Veränderungen oder Veränderungen im Verhalten (Kästner 2000).

Je weniger verwandt ein Tier mit dem Menschen ist und je weniger komplex ein Tier ist, desto schwieriger ist es, Schmerzen beim Tier zu erkennen (Bateson 1991). Um Schmerz objektiv zu messen, sollte zuerst erkannt werden, welche Parameter sich mit vorhandenem Schmerz verändern. Dann können diese genauer in Bezug auf ihre Aussagekraft untersucht werden und mit dem Grad des Schmerzes verglichen werden. Anschließend können die Parameter in einem Score kombiniert werden (Gleerup und Lindegaard 2016), der eine Aussage über den Grad des Schmerzes trifft.

Als Kriterien zur Auswahl von Parametern, die der Schmerzevaluierung dienen, können folgende genannt werden: Wenig störanfällig, nichtinvasiv, direkt am Tier durchführbar, mit sofortigem Ergebnis und kostengünstig (Lebelt et al. 2017).

Es wurde gezeigt, dass Stimuli, die beim Menschen als schmerzhaft wahrgenommen werden, auch beim Tier physiologische Parameter und Verhaltensweisen ändern, so dass man mit Hilfe dieser Parameter sagen kann, ob ein Tier Schmerzen hat oder nicht. Es sollten immer sowohl physiologische Parameter als auch Verhaltensveränderungen zur Beurteilung von Schmerz herangezogen werden (Holton et al. 2001; Mathews 2000). Dabei sollten das neurologische, das kardiovaskuläre, das respiratorische, das skelettale, das endokrine System, der Verdauungsapparat und die Harnwege in Betracht gezogen werden (Bufalari et al. 2007).

Zu den physiologischen Parametern gehören vor allem Parameter, die sich bei Aktivierung des Sympathikus und der Hypophysen-Hypothalamus-Achse verändern. So führen bei Säugetieren als schmerzhaft geltende Stimuli unter anderem zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (Raekallio et al. 1997a), Erhöhung der Herzfrequenz und Atemfrequenz (Arras et al. 2007; Bufalari et al. 2007) und Veränderungen des Blutdrucks (Keating et al. 2012; Peers et al. 2002) als Ausdruck des aktivierten Sympathikus. Eine erhöhte Ausschüttung von Glukokortikoiden konnte als Ausdruck der Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse, ähnlich wie beim Menschen, auch beim Säugetier festgestellt werden. Diese Parameter sind allerdings nicht spezifisch für Schmerzen, so dass

diese nicht als alleiniges Kriterium herangezogen werden sollten (Pritchett et al. 2003; Molony und Kent 1997).

Beim Tier werden auch veränderte Verhaltensweisen als Schmerzindikatoren genutzt. Dabei beobachtet man Veränderungen bei der Haltung (Buisman et al. 2017; Bufalari et al. 2007; Slingsby und Waterman-Pearson 1998) Reaktion auf den Menschen (Thornton und Waterman-Pearson 1999), Aktivität (Roughan und Flecknell 2000) sowie Futter- und Wasseraufnahme (Jacobsen et al. 2012).

Da es in den Verhaltensweisen unterschiedlicher Tierarten große Unterschiede gibt, macht es Sinn, die jeweiligen Spezies getrennt zu betrachten. Zudem sind immer die Arten der Ursachen für den Schmerz und damit die unterschiedlichen Schmerzzustände und Arten von Schmerz zu berücksichtigen. Ebenso sollte man nicht außer Acht lassen, dass jedes Individuum den Schmerz unterschiedlich äußern kann. So können Erfahrungen und der Charakter des Patienten die Schmerzäußerung beeinflussen (Hardie 2000).

Je nach Autor liegt das Augenmerk auf unterschiedlichen Verhaltensparametern. Dies ist für die Entwicklung von Schmerzskalen relevant.

Um den Schmerz zu graduieren, wurden sogenannte „Pain Scales“ (Schmerzskalen) entwickelt, was aus der Humanmedizin für die Tiermedizin übernommen wurde. Solche Systeme sollten linear, gewichtet, spezifisch für den Schmerz, die Rasse und Spezies sein, unabhängig vom Beobachter und nicht falsch zu interpretieren sein (Ashley et al. 2010). Sie sollten einfach anzuwenden sein, indem Parameter erfasst werden, die schnell und wiederholt erfasst werden können (Wagner 2010). Die Etablierung von Schmerzskalen und physiologischen Parametern ist wichtig, um das richtige Schmerzmanagement anzuwenden (Bufalari et al. 2007). Erst nach zuverlässiger Einschätzung des Schmerzes können Entscheidungen getroffen werden, welches Analgetikum, welche Dosierung und welche Intervalle bei der Medikation notwendig sind, um dem Tier die Schmerzen zu nehmen oder zumindest zu lindern (Pascoe 2000). Man kann unterscheiden zwischen:

- **„Simple Descriptive Scales“ (SDS)** geben definierte Grade des Schmerzes an (von keinem Schmerz bis zu hochgradigem Schmerz). Sie sind allerdings recht ungenau, da es keine Zwischenstufen gibt (de Grauw und van Loon 2016), zudem sind sie für ungeübte Nutzer eher schwierig anzuwenden (Viñuela-Fernández et al. 2011).
- Bei **„Visual Analog Scales“ (VAS)** wird eine 10 cm lange Linie gezogen, die den Schmerz des Tieres widerspiegelt und der Beobachter eine Stelle auf der Linie markiert, die dem Grad des Schmerzzustands entspricht. Durch die große Streuung des möglichen Schmerzlevels, wird häufig der selbe Schmerzzustand an

unterschiedlicher Stelle markiert (DeLoach et al. 1998; Bailey et al. 2012). Zudem ist die Übereinstimmung von verschiedenen Beobachtern mäßig (van Dijk et al. 2002).

- **„Numeric Rating Scales“ (NRS)** bestehen ebenfalls aus horizontalen Linien, bei der im Gegensatz zum VAS numerische Marken gesetzt sind, die dem Schmerzzustand des Tieres entsprechen sollen. Defizite liegen hier besonders bei der Sensitivität (Holton et al. 1998) und sie sind ungenauer als VAS, da nur ganze Zahlen angegeben werden können (Ashley et al. 2010).

Vorteile dieser drei Skalen sind, dass sie schnell und einfach anzuwenden sind (Eager 2010). Weitere Möglichkeiten sind folgende:

- **„Time budget analysis“** beruhen auf kontinuierlichem Monitoring eines Tieres über einen bestimmten Zeitraum, so dass der Grad des Schmerzes in Zusammenhang mit der Zeit, während welcher der erhobene Parameter registriert wird, gesetzt werden kann (Pritchett et al. 2003). Aufgrund des großen Zeitaufwands sind diese Analysen für den täglichen Gebrauch schwierig (de Grauw und van Loon 2016).
- **„Composite Pain Scales“ (CPS)** haben sich in den letzten Jahren zur Erfassung und Quantifizierung von Schmerzen beim Tier durchgesetzt (Wagner 2010). Definierte Parameter werden registriert und je nach Ausprägung ein bestimmter Zahlenwert zugeordnet. Die erhobenen Werte der einzelnen Parameter werden folgend addiert und ergeben einen Zahlenwert, der dem Grad des Schmerzes entsprechen soll. Es werden sowohl physiologische Daten als auch verhaltensassoziierte Parameter bewertet. Sie haben gute Übereinstimmungen bei Bewertungen durch unterschiedliche Beobachter und erlauben gute Differenzierungen zwischen den Schmerzgraden, sowohl in der Human- als auch Tiermedizin (Banchi et al. 2020 ; van Dierendonck und van Loon 2016; Taffarel et al. 2015; Suraseranivongse et al. 2001).
- **“Grimace Scales”** werden, wie auch beim non-verbale Menschen, in der Tiermedizin immer häufiger zur Beurteilung des Schmerzzustands herangezogen (Sneddon et al. 2014). Aufgrund ihrer einfachen Anwendung und guten Übereinstimmungen bei der Bewertung durch unterschiedliche Beobachter sind diese Verfahren gut geeignet zur Bestimmung des Schmerzgrades beim Tier (Watanabe et al. 2020; Evangelista et al. 2019; van Loon und van Dierendonck 2017; Leung et al. 2016).

Alle diese Bewertungsmöglichkeiten haben gemeinsam, dass sie die Anwesenheit von fachkundigem Personal erfordern, um entsprechende Daten zu erheben und daraufhin auf den Schmerzzustand des Tieres zu schließen. Daraus ergibt sich die Problematik, dass

Laien diese Skalen erst nach Üben anwenden können. Außerdem bleibt immer eine subjektive Bewertung durch den Beobachter bestehen. Zudem finden die o.g. Systeme zur Schmerzbewertung erst Anwendung, wenn bereits ein schmerzhafter Zustand des Pferdes erkannt wurde. Aus diesem Grund besteht der Bedarf nach einem System, das unabhängig von vorhandenem fachkundigen Personal objektiv Daten erhebt und auswertet und frühzeitig einen schmerzhaften Zustand eines Tieres erkennt.

### **2.2.3 Schmerzerkennung beim Pferd**

#### **2.2.3.1 Allgemein**

Für ein adäquates Schmerzmanagement ist die Erkennung und Qualifizierung von Schmerz essenziell. Daher sollte die Evaluierung von Schmerzen beim Pferd möglichst objektiv, spezifisch für die Art des Schmerzes und einfach anzuwenden sein (Gleerup und Lindegaard 2016). Bis heute gibt es keinen Goldstandard, um Schmerz beim Pferd zu messen (de Grauw und van Loon 2016). Bei Pferden ist es besonders schwierig den Schmerz zu messen, da sie es aufgrund ihrer Evolution vermeiden, Schmerzen zu zeigen, um kein Opfer von Raubtieren zu werden (Taylor et al. 2002). Zudem kommt hinzu, dass je nach Rasse und Individuum die Schmerzäußerung unterschiedlich ist (Wagner 2010). Ein weiterer entscheidender Faktor ist der Pferdebesitzer, der das normale Verhalten seines eigenen Pferdes am besten kennen sollte und daher auch als erstes in der Lage sein sollte, Abweichungen zu erkennen (Gleerup 2018). Die Anwesenheit von fremden Menschen kann bei Pferden dazu führen, dass sie den Schmerz vermehrt kaschieren, so dass bei der Schmerzevaluierung für das Pferd fremde Personen ausreichend Abstand halten sollten oder das Pferd anhand von Videoaufnahmen beurteilt werden sollte (Gleerup und Lindegaard 2016).

Auch beim Pferd wurden in verschiedenen Studien physiologische, hormonelle und verhaltensbasierte Parameter untersucht, um den Schmerz zu bestimmen. Betrachtet man diese Studien können je nach Art des Schmerzes (akut, chronisch, viszeral, somatisch, etc.) unterschiedliche Parameter wichtig sein.

Unter den physiologischen Parametern werden häufig die Herzfrequenz und Atemfrequenz als Parameter zur Erfassung von Schmerz herangezogen (Dujardin und Loon 2011; Bussi eres et al. 2008). Diese Parameter werden allerdings von vielen anderen Faktoren wie z.B. Dehydratation, Aufregung oder Vorerkrankungen ebenfalls beeinflusst (Taylor et al. 2002; de Grauw und van Loon 2016). Außerdem konnten Raekallio et al. (1997a) keinen Unterschied in der Herzfrequenz feststellen zwischen Pferden, die nach einer Arthroskopie Phenylbutazon zur Analgesie bekamen, und zwischen denen, die keine analgetische Medikation bekamen. Dzikiti et al. (2003) konnten keinen Unterschied bei der Herzfrequenz

oder Atemfrequenz feststellen bei Pferden, die während einer Operation Lidocain zur Analgesie bekamen und Pferden, die ausschließlich Kochsalz intravenös infundiert bekamen, also kein analgetisch wirksames Medikament bekamen. Auch Price et al. (2003) stellten keine Veränderung von Herzfrequenz und Atemfrequenz bei Pferden nach einer Arthroskopie fest im Vergleich zu Pferden ohne Arthroskopie. Im Gegensatz dazu stellte Hood (1999) einen positiven Zusammenhang zwischen Schmerzen verursacht durch Hufrehe und der Herzfrequenz fest.

Es wurde untersucht, ob Blutparameter geeignet sind, um den Schmerz zu evaluieren. Der Serum-Cortisol-Spiegel korreliert laut mehrerer Studien signifikant mit dem Schmerz (Lawson et al. 2020; Virgin et al. 2010; Bussières et al. 2008; Rietmann et al. 2004b; Pritchett et al. 2003; Merl et al. 2000; Sellon et al. 2000). Bei chronischer Entzündung verringert sich nach einer Studie von Mills et al. (1997) der Plasma-Cortisol-Spiegel allerdings erst nach 9 Tagen, nach Raekallio et al. (1997b) verringert sich der Plasma-Cortisol-Spiegel bei Pferden nach chirurgischem Eingriff im Bereich der Orthopädie erst nach 48 Stunden und ein weiteres Absinken war nach 72 Stunden festzustellen. Bei Pferden mit Kolik, Hufrehen, akuter Erkrankung (z.B. Myositis) oder chronischer Erkrankung (z.B. Arthrose) stellten Ayala et al. (2012) erhöhte Cortisolwerte im Serum fest, nach einer Kastration allerdings nicht. Nach Gehlen et al. (2020a) sind die Serum-Cortisol-Werte dazu geeignet, Schmerzen und Stress bei Pferden mit Kolik zu erkennen. Die Serum-Cortisol-Werte können auch aufgrund von Stress, der häufig mit Schmerz verbunden ist, verändert sein (Erber et al. 2012; Virgin et al. 2010; Raekallio et al. 1997b), zum Beispiel nach dem Transport (Ishizaka et al. 2017).

Als Parameter im Blut konnte der Anstieg von  $\beta$ -Endorphinen in Zusammenhang mit Schmerz registriert werden (Raekallio et al. 1997b; Niinistö et al. 2010). Ponys, an denen in Allgemeinanästhesie ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, zeigten höhere  $\beta$ -Endorphin-Werte als Ponys, die ohne chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie gelegt wurden (Taylor et al. 2000). McCarthy et al. (1993) registrierten zwar bei akuten Koliken beim Pferd stark erhöhte Werte der  $\beta$ -Endorphine im Blut, bei Pferden mit chronischer Lahmheit konnte dies allerdings nicht nachvollzogen werden. So führen andere Krankheiten wie z.B. Equines Cushing Syndrom (ECS) oder Stress zu veränderten Blutwerten (Golynski et al. 2011), so dass die Aussagekraft von  $\beta$ -Endorphinen in Bezug auf den Schmerzgrad limitiert ist (Taylor et al. 2002).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich nach Gabe von NSAIDs die Konzentration von Prostaglandin E2 in der Synovia bei Pferden mit Lahmheit reduzierte (de Grauw et al. 2006). Allerdings erscheint dieses Messverfahren für die Praxis ungeeignet.

Veränderte Verhaltensparameter beim Pferd sind, abhängig von der Art des Schmerzes, sehr unterschiedlich. Im gesunden Zustand bevorzugen es Pferde vorne oder in der Mitte der Box zu stehen, verfolgen das Geschehen in der Umgebung und interagieren mit ihren Artgenossen (Price et al. 2003; Pritchett et al. 2003). Grundsätzlich äußert sich Schmerz unter anderem in Unruhe, Depression, verminderter Aktivität, vermindertem Appetit und/oder weniger Interesse an der Umgebung und hängendem Kopf (Raekallio et al. 1997a; Price et al. 2003; Pritchett et al. 2003). Bei Pferden mit Kolikschmerz wurden unter anderem die folgenden Verhaltensauffälligkeiten häufig bemerkt: Scharren, Gucken zur Flanke, Wälzen, Gähnen, Strecken, Hinlegen (Sutton et al. 2013a; Graubner et al. 2011; Mair und Smith 2005). Im Gegensatz dazu stehen z.B. Entlasten von Gliedmaßen, Depression, Scharren und veränderte Haltung im Vordergrund bei orthopädischem Schmerz (Bussièrès et al. 2008). Price et al. (2003) analysierten die Bewegungsintensität bei Pferden vor und nach einer Arthroskopie anhand von Videodaten und direkter Beobachtung. Sie stellten fest, dass die Pferde in den ersten 24 Stunden nach der OP weniger fraßen als 24 – 48 Stunden nach der OP. Zudem standen die Pferde 24 – 48 Stunden nach der OP häufiger im vorderen Teil der Box und zeigten weniger auffälliges Verhalten als in den ersten 24 Stunden direkt nach der OP. Zudem zeigten die Pferde nach der OP weniger Interesse an der Umgebung, weniger Bewegung und weniger entspanntes Liegen als vor der OP. Sie schlussfolgerten, dass die Bestimmung der Bewegungsintensität mehr Auskunft über das Wohlbefinden der Pferde gibt, als bestimmte Verhaltensweisen miteinander zu vergleichen.

Laut Jones et al. (2007) stehen Pferde mit Schmerzen aufgrund von Hufreihen vermehrt im hinteren Teil der Box. Pferde mit chronischem Schmerz können zum Beispiel Aggression zeigen (Fureix et al. 2010) oder sich sogar selbst weiteren Schaden zufügen durch zum Beispiel Treten, Beißen oder Kratzen (McDonnell 2008). Aber die Verhaltensparameter werden auch von anderen Faktoren als dem Schmerz beeinflusst. Zum Beispiel werden sie beeinflusst von Alter, Rasse, Geschlecht und Temperament (Wagner 2010; Minghella und Auckburally 2014; Ijichi et al. 2014).

Es gibt bisher zwei grundsätzliche Methoden, um Schmerz beim Pferd zu evaluieren. Zum einen werden Pferde in einem schmerzhaften Zustand untersucht und anschließend unter analgetisch wirksamer Medikation, so dass diese beiden Situationen miteinander verglichen werden können (Gleerup und Lindegaard 2016). Zum anderen können einem Pferd schmerzhaft stimuli zugefügt werden und die Reaktion darauf untersucht werden (Love et al. 2011). Um bei weiteren Studien die individuellen Besonderheiten und Eigenschaften der Pferde möglichst nicht in die Auswertung mit einzubeziehen, sollten Pferde nach Möglichkeit

ihre eigenen Kontrollen sein, indem man sie in einem schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Zustand beurteilt (Ijichi et al. 2014).

Wie bereits erwähnt, sind für eine zuverlässige Erkennung von Schmerz Scoring-Systeme oder Skalen notwendig (Wagner 2010; Dutton et al. 2009). Es existieren VAS, SDS, NRS, „Time budget analysis“, CPS und „Grimace Scales“ für das Pferd (Wagner 2010). VAS erscheinen auch in der Pferdemedizin nicht optimal. Der Beobachter braucht viel Zeit und die Übereinstimmung der Ergebnisse von den verschiedenen Beobachtern ist mäßig (Lindegaard et al. 2010; Sutton et al. 2013b). NRS hingegen zeigen gute Ergebnisse in Bezug auf die Übereinstimmung von Ergebnissen der Beobachter als auch bei der Genauigkeit der Einschätzung des Schmerzgrades (Sutton et al. 2013b). SDS werden selten in der Pferdemedizin angewendet und sind für ungeübte Nutzer eher ungeeignet (Viñuela-Fernández et al. 2011). Time-budget-analysis haben eine größere Sensitivität als Verfahren, bei denen die Pferde nur intermittierend beobachtet werden (Pritchett et al. 2003). Allerdings beanspruchen sie sehr viel Zeit und man benötigt spezielles Equipment. Zudem werden die Daten erst im Nachhinein ausgewertet, so dass diese eher ungeeignet für die routinemäßige Nutzung sind (de Grauw und van Loon 2016). Um Schmerz besser evaluieren zu können, macht es Sinn, unterschiedliche Parameter (physiologische und verhaltensbasierte Parameter) zu erfassen, wie es bei den CPS gehandhabt wird. Bei der Entwicklung eines CPS sollten zuerst Parameter generiert werden, die den Schmerz erfassen, dann selektiert und anschließend gewichtet werden (de Vet et al. 2003). Die Beobachterübereinstimmung scheint bei den CPS im gesamten besser zu sein, als es bei VAS oder NRS der Fall ist (Lindegaard et al. 2010). Wie bereits erwähnt wurden in den letzten Jahren vermehrt „Grimace Scales“, die auch „facial expression pain scales“ genannt werden, entwickelt, um den Schmerz zu graduieren. Diese Methode wurde unter anderem entwickelt, um auch geringen Schmerz zu erkennen, der für den Betrachter nicht offensichtlich ist (Langford et al. 2010). Costa et al. (2014) entwickelten den „Horse Grimace Scale“ (HGS) bei Pferden, die einer Kastration unterzogen wurden. Eine weitere Skala zur Erkennung von Schmerzen entwickelten Gleeup et al. (2015), indem sie zwei verschiedene noxische Stimuli am Pferd anwandten und neben dem Verhalten in erster Linie die Mimik beurteilten. Auch mit Hilfe des „EquiFACS“ können Emotionen des Pferdes im Gesicht erkannt werden (Wathan et al. 2015). Van Loon und van Dierendonck (2015) entwickelten den „EQUUS-FAP“ zur Graduierung des Schmerzes bei Pferden mit Kolik und wendeten diesen auch bei Pferden mit akuten oder postoperativen Schmerzen, die vom Kopf ausgingen, an (van Loon und van Dierendonck 2017). In einer folgenden Studie konnte gezeigt werden, dass der EQUUS-FAP auch zur Schmerzerkennung bei Pferden nach orthopädischem Trauma oder orthopädischer Operation geeignet ist (van Loon und van Dierendonck 2019). Grimace Scales haben den

Vorteil, dass sie schnell und leicht anzuwenden sind, schnell zu erlernen sind und hohe Übereinstimmungen zwischen den Beobachtern haben (de Grauw und van Loon 2016).

### **2.2.3.2 Schmerzerkennung bei Pferden mit Koliksymptomatik**

Bei Koliken ist der Schmerzgrad häufig dafür ausschlaggebend, ob eine Operation notwendig ist (de Grauw und van Loon 2016). Um den Schmerzgrad einer Kolik zu definieren, wurden bisher mehrere Scores entwickelt. Sutton et al. (2013a) entwickelten zwei Schmerzskalen („Equine Acute Abdominal Pain Scales“ (EAAPS-1 und EAAPS-2)), die auf verhaltensbasierten Parametern beruhen, ohne physiologische Parameter mit einzubeziehen. Diese zeigten sehr gute Übereinstimmungen bei der Anwendung durch verschiedene Beobachter und geben dem Anwender zuverlässige Entscheidungshilfe in Bezug auf die Prognose und einzuleitende Therapie (Sutton et al. 2013b). Bei einer späteren Validierung, bei der einige Parameter ersetzt oder entfernt wurden, zeigten sich ebenfalls sehr gute Ergebnisse in der Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den Beobachtern und eine sehr gute Differenzierung zwischen den Schmerzgraden (Sutton et al. 2019; Sutton und Bar 2016). Es existieren der „Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment“ (EQUUS-COMPASS) und der „Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain“ (EQUUS-FAP), mit dessen Hilfe Pferde mit akuter Koliksymptomatik in Bezug auf den Grad des Schmerzes beurteilt werden können (van Loon und van Dierendonck 2015). Der EQUUS-COMPASS basiert auf physiologischen und verhaltensbasierten Parametern, der EQUUS-FAP basiert, wie bereits erwähnt, auf der Mimik des Pferdes. Beide Systeme zeigen gute Werte für die Reproduzierbarkeit, und sie erlauben eine Differenzierung von Kolikpatienten, die konservativ behandelt werden können und denen, die chirurgisch behandelt oder euthanasiert werden müssen. Für den EQUUS-COMPASS lag die Sensitivität bei 95,8% und die Spezifität bei 84,0%. Für den EQUUS-FAP lag die Sensitivität bei 87,5% und die Spezifität bei 88,0% (van Loon und van Dierendonck 2015). In einer Validierungsstudie wurden diese beiden Scores überarbeitet, indem physiologische Parameter entfernt und Gewichtungsfaktoren einbezogen wurden, und sie wurden erneut validiert, so dass die Sensitivität für den EQUUS-COMPASS bei 87% und die Spezifität bei 71% lagen. Für den EQUUS-FAP lag der Wert für die Sensitivität bei 77% und für die Spezifität bei 100% (van Dierendonck und van Loon 2016). Ob Gewichtungsfaktoren mit einbezogen wurden oder nicht, machte keinen merklichen Unterschied (van Dierendonck und van Loon 2016).

Nach Kolikoperation ist es wichtig, den Schmerzgrad zu evaluieren, um eine möglichst effektive Therapie einzuleiten. Diesbezüglich wurden mehrere Scores entwickelt. Pritchett et al. (2003) entwickelten einen NRS mit physiologischen und verhaltensbasierten Parametern,

um den Effekt von Analgetika nach einer Laparotomie zu überprüfen. Angewendet wurde dieser NRS von Sellon et al. (2004), wurde aber nie weiter validiert. Ein CPS für operierte Kolikpatienten wurde entwickelt, und es wurde getestet, ob sich damit die Prognose bezüglich der Überlebenschancen ableiten ließ (van Loon et al. 2014; van Loon et al. 2010). Verglichen mit einem NRS, zeigte der CPS bessere Beobachterübereinstimmungen. Außerdem hatten Pferde, die euthanasiert werden mussten oder bei denen eine Relaparotomie durchgeführt werden musste, höhere Werte, als Patienten, die ohne Relaparotomie überlebten (van Loon et al. 2014). Den sogenannten „Post Abdominal Surgery Pain Assessment Scale“ (PASPAS) entwickelten Graubner et al. (2011), bei dem ebenfalls physiologische und verhaltensbasierte Parameter ausgewertet wurden. Die Übereinstimmung der Ergebnisse von acht Beobachtern war gut, allerdings unterschieden sich die einzelnen Parameter aus dem PASPAS in ihrer Aussagekraft (Graubner et al. 2011).

Bis heute fehlt ein spezifischer Parameter, der den Schmerzgrad beim Pferd zuverlässig wiedergibt, der einfach und in Echtzeit zu messen ist, der objektiv, kostengünstig und zeitsparend erhoben werden kann. In dieser Studie wurden aufgrund dessen weitere Parameter in Bezug auf ihre Aussagekraft zum Schmerzzustand bei Pferden mit akuter Kolik näher untersucht.

## **2.3 Videodatenanalyse**

### **2.3.1 Allgemein**

Videodaten können genutzt werden, um Menschen, Tiere und Objekte zu beobachten. In den letzten Jahren wurden immer mehr Systeme entwickelt, um eine automatisierte Erkennung von Bewegungen und Handlungen möglich zu machen. Intelligente Videosysteme besitzen als Schlüsselfunktion die Fähigkeit, Menschen und Objekte automatisch zu erkennen und deren Handlung zu beschreiben (Borges et al. 2013). Eingesetzt wird die automatische Erkennung von Handlungen unter anderem im Bereich der Sicherheitsüberwachung, der Verkehrsüberwachung oder auch beispielsweise bei der Analyse von Spielen in Gruppensportarten (Borges et al. 2013). Aber auch in der Human- und Veterinärmedizin werden Videodaten zunehmend eingesetzt, um Schmerzen frühzeitig zu erkennen und zu bewerten.

Als erster Schritt zur automatischen Videodatenanalyse müssen die Objekte, die von Interesse sind, im Bild erkannt werden (Wang et al. 2003). Dies geschieht durch die Registrierung zusammenhängender Regionen von Pixeln im Bild und deren Bewegung. Dafür gibt es verschiedene Möglichkeiten (Ko 2011). Sie kann zum Beispiel durch „frame

differencing“, Techniken des „Optical Flows“ oder auch durch „background subtraction“ vorgenommen werden (Ko 2011; Singh 2016). „Frame differencing“, oder auch „temporal differencing“ genannt, registriert Veränderungen einer Szene, indem aufeinanderfolgende einzelne Bilder miteinander verglichen werden (Husein et al. 2019). Es wird dabei untersucht, wie sich die Pixel von einem Bild zum nächsten verändern, wodurch bewegliche Elemente erkannt werden (Ko 2011). Ein Nachteil bei diesem Verfahren ist es, dass häufig nicht alle Pixel erfasst werden, die relevant sind (Wang et al. 2003). Der „Optical Flow“ (OF) bezeichnet ein Vektorfeld, das ein Bild mit dem anderen verkettet und beschreibt die Bewegung von Punkten bzw. Pixeln zwischen Bildern (Watson und Ahumada 1985). Er wurde als erstes von Horn und Schunck (1981) entwickelt und definiert als die offensichtliche Bewegung von Helligkeitsmustern im Bild. Wenn sich dreidimensionale Objekte bewegen, werden im Bild zweidimensionale Wege aufgezeichnet, und zwar für jeden Punkt/jedes Pixel im Bild, der/das von dem Objekt beansprucht wird. In Zusammenhang mit der Richtung und der Geschwindigkeit, mit der sich die Punkte/Pixel bewegen, entstehen Vektoren, die angeben, wie schnell und in welche Richtung sich ein Punkt/Pixel bewegt (Fleet und Weiss 2006). Bei der „background subtraction“, die auch „background estimation“ (BGE) genannt wird, wird ein Referenzbild erstellt, um den Hintergrund zu definieren. Im weiteren Schritt werden dann bewegliche Objekte erkannt, indem das aktuelle Bild mit dem Referenzbild verglichen wird. Dieses Verfahren ist besonders geeignet, wenn Szenen betrachtet werden, die einen statischen Hintergrund aufweisen (Wang et al. 2003).

Erleichtert wird die Erkennung des Objekts durch Modellierung der Umwelt. Für die Modellierung der Umwelt gibt es verschiedene Verfahren. Sich verändernde Lichtverhältnisse oder beispielsweise Schatten sind störende Faktoren, um das Objekt von Interesse vom Hintergrund zu unterscheiden. Man unterscheidet 2D- und 3D-Modelle (Hu et al. 2004). Für die 2D-Modelle gibt es verschiedene Algorithmen, die angewendet werden können, wie zum Beispiel die „adaptive Gaussian estimation“ (Kohle et al. 1997), die die Intensität jedes Pixels modelliert. Hilfreich ist bei der Modellierung der Umwelt der sogenannte „Kalman filter“, mit dessen Hilfe es gelingt, unterschiedliche Lichtverhältnisse zu kompensieren (Ridder et al. 1995). 3D-Modelle benötigen mindestens zwei Kameras, deren Videodaten ausgewertet werden und sind daher bisher besser geeignet, um Szenen in geschlossenen Räumen auszuwerten (Zhang 1998).

Für die automatisierte Auswertung von Videodaten ist es zudem entscheidend, dass das Objekt klassifiziert werden kann. Das heißt, dass bestimmt werden kann, um was für ein Objekt es sich handelt (z.B. Mensch, Fahrrad, Auto, Pferd etc.). Die Hauptmerkmale zur Klassifizierung der Objekte sind Form und Bewegung (Ko 2011). Bei der „shape-based

classification“ werden die Objekte anhand ihrer Form erkannt und klassifiziert. Zum Beispiel unterteilen Collins et al. (2000) die Objekte in Mensch, Fortbewegungsmittel und Menschengruppe. Bei der „motion-based classification“ werden Objekte daran erkannt, dass sie sich wiederholende periodische Bewegung zeigen, was mittels Zeitfrequenzanalyse ermittelt wird (Wang et al. 2003). Es besteht ebenso die Möglichkeit der Kombination der „shape-based“- und „motion-based classification“ (Haritaoglu et al. 2000). Bei der „pixel-based classification“ werden Objekte daran erkannt, dass die einzelnen Pixel im Kontext mit ihren spektralen Eigenschaften betrachtet werden. Bei der „object-based classification“ werden zusammenhängende Regionen von Pixeln untersucht, wobei davon ausgegangen wird, dass sich die spektralen Eigenschaften dieser Regionen unterscheiden, je nachdem, um welches Objekt es sich handelt (Zerrouki und Bouchaffra 2014). Lipton (1999) nutzt den Optical Flow um die Objekte zu klassifizieren, indem er annimmt, dass beispielsweise Menschen einen höheren Optical Flow aufweisen, da sie sich im Gegensatz zu starren Objekten bewegen. Zudem gibt es die Möglichkeit, mittels des sogenannten „supervised learning“ die Objekte zu erkennen und zu klassifizieren. Zu diesem „supervised learning“, einem Verfahren des maschinellen Lernens gehören beispielsweise „Support Vector Machines“ (SVMs) (Singh 2016). SVMs sind mathematische Verfahren zur Mustererkennung. Das erkannte Objekt wird als Vektor in einem Vektorfeld dargestellt. Durch Optimierungsalgorithmen werden diejenigen Vektoren ermittelt, die zu einer zuvor aufgefundenen Hyperebene den gleichen Abstand haben, so dass eine neue Hyperebene entsteht. Anhand der neu gefundenen Hyperebene kann die SVM eine Klassifizierung vornehmen (Noble 2006).

Als nächster Schritt folgt in der automatisierten Auswertung von Videodaten das „Tracking“, womit die Verfolgung des Objekts gemeint ist (Javed und Shah 2002). Dabei unterscheidet man fünf wesentliche Kategorien: 1. „region-based tracking“; 2. „contour-based tracking“; 3. „feature-based tracking“; 4. „model-based tracking“ und 5. „hybrid-tracking“ (Ko 2011). Beim „region-based tracking“ werden die Objekte verfolgt, indem Veränderungen der Region im folgenden Bild wahrgenommen werden, in der sich das Zielobjekt befand (Meyer und Bouthemy 1992). Beim „contour-based tracking“ wird nur die Kontur des Objekts verfolgt, anstatt der gesamten Pixel innerhalb der Fläche des Objekts (Isard und Blake 1996). Im Gegensatz dazu werden beim „feature-based tracking“ Eigenschaften des Objekts erkannt, wie zum Beispiel Ecken oder Punkte und das Objekt anhand dieser Merkmale im nächsten Bild weiter verfolgt (Han et al. 2007). „Model-based tracking“ bedeutet, dass vorgegebene Muster/Modelle (wie z.B. die Silhouette eines Menschen oder Fahrrads) im Bild erkannt werden und verfolgt werden (Worrall et al. 1991). „Hybrid tracking“ kombiniert „region-based tracking und „feature-based tracking“, indem zuerst das Objekt als ganzes erkannt wird und

dann Eigenschaften verfolgt werden (Ko 2011). Neben der Modellierung der Umwelt eignet sich der „Kalman filter“ auch zur Verfeinerung des Trackings (Welch und Bishop 2006). Die weitere Videodatenanalyse besteht darin, die Bewegungsinformation zu extrahieren. Es gibt grundsätzlich drei Möglichkeiten, Bewegung aus einer Videosequenz zu extrahieren: 1. mit Hilfe des Optical Flows; 2. mittels „trajectory-based features“ und 3. mittels „region-based features“ (Ko 2011). Bei den „trajectory-based features“ werden von Bildsequenzen Bewegungskurven bestimmter Objekte ermittelt. Dabei werden sogenannte „Key-Points“ gesetzt und innerhalb der Bildabfolge verfolgt. Zu diesen Marken zählen beispielsweise Ecken, Kanten, Regionen oder Gliedmaßen. So können Bewegungskurven erstellt werden, die einer bestimmten Bewegung eines Objekts (wie zum Beispiel eines Arms) zugeordnet werden können. Im zweiten Schritt werden dann diese charakteristischen Bewegungsmuster in Prototypen umgesetzt. Letztendlich können dann diese Prototypen im Video erkannt werden (Jiang et al. 2012). Bei den „region-based features“ werden charakteristische Merkmale einer bestimmten Region im Bild wahrgenommen und diese dann einer Bewegung zugeordnet (Zhang et al. 2005).

Bei Bewegungsdaten handelt es sich um Daten, die zeitbezogen variieren. Für Daten dieser Art gibt es unterschiedliche Methoden diese zu analysieren und zu bestimmen, um welche Art der Bewegung es sich handelt (Wang et al. 2003). Die automatisierte Klassifizierung, Verfolgung und Extraktion der Daten erfolgt heutzutage vorzugsweise mit Hilfe künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN) (Wang et al. 2003), die die oben genannten Schritte vereinen.

KNN sind natürlichen neuronalen Netzwerken nachempfunden. Sie bestehen aus Neuronen und Verbindungen zwischen Neuronen. Sie bauen sich aus unterschiedlich vielen Schichten (Layern) auf. Die erste Schicht ist immer die Eingabeschicht, dann folgt eine unterschiedliche Anzahl verdeckter Schichten und zum Schluss steht eine Ausgabeschicht. Vektoren werden so über dieses System verarbeitet. Dieses Verfahren kann man mit einem Lernalgorithmus versehen. Somit kann das Verfahren durch eine Trainingsphase das Produzieren einer gewünschten Ausgabe ermöglichen (Hrabal 2013). Besitzen KNN mehrere Layer (Schichten), so spricht man auch von „deep neuronal networks“ (DNNs) (Montúfar et al. 2014).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Feed Forward-Netzwerken und rekurrenten Netzwerken (RNN) (Lipton et al. 2015). Feed Forward-Netzwerke besitzen beliebig viele Layer (Schichten) und leiten die Daten von einer Schicht zur nächsten weiter (Svozil et al. 1997). Zu den Feed Forward-Netzwerken gehören „time-delay-neural networks“ (TDNN), die sich für die Videodatenauswertung eignen (Ko 2011). Mit TDNN können Daten analysiert werden, die sich über die Zeit verändern. So können ganze Videosequenzen ausgewertet

werden und Handlungen und Verhaltensweisen daraus erkannt werden (Hu et al. 2004). „Convolutional neuronal networks“ (CNNs) sind Feed Forward-Netzwerke, mit deren Hilfe es gelingt, Bilder in Form einer Matrix als Input zu verwenden, womit es möglich ist, Objekte im Bild unabhängig von der Lage zu erkennen (Koushik 2016). RNN besitzen im Gegensatz zu den Feedforward-Netzwerken die Fähigkeit, die Informationen auch wieder in vorherige Schichten zu leiten. Sie können im Gegensatz zu anderen KNN Daten willkürlicher Länge verarbeiten und sind daher hilfreich bei der Videodatenanalyse (Lipton et al. 2015). „Long Short-Term Memory“ (LSTM) ist ein spezielles RNN, das eine Art Kurzzeitgedächtnis besitzt, das lange anhält, was es ermöglicht, dass Langzeitabhängigkeiten erkannt werden, und es verbessert die Leistungsfähigkeit von RNN (Kolen und Kremer 2010; Hochreiter und Schmidhuber 1997).

Heatmaps (englisch heat = Hitze, Wärme; map = Karte) repräsentieren zweidimensionale Zahlentabellen in einer Abbildung mit Schattierungen und Farben. Durch die Möglichkeit der intuitiven Interpretation eignen sich Heatmaps gut dazu, komplexe Daten auf einen Blick zu visualisieren. Sie basieren im Wesentlichen auf einer Farbcodierung (Gehlenborg und Wong 2012). Innerhalb eines relativ kompakten Anzeigebereichs erlauben sie die Betrachtung von Tabellen mit Reihen und Spalten (Wilkinson und Friendly 2009). Farbe ist ein relatives Medium und kann bei der Wiedergabe von diskreten Werten unzuverlässig sein. Es ist also sinnvoll, die Farbe mit konkreten Werten zu benennen. Ein divergierender Farbverlauf visualisiert die unterschiedlichen Zahlenwerte vom kleinsten bis zum höchsten Wert. Durch das Variieren der Helligkeit eines Farbtons werden auch kleine Werteänderungen aufgezeigt (Gehlenborg und Wong 2012). Heatmaps sind eine effektive Methode Daten zu visualisieren, die zeitbezogen variieren (Kumatani et al. 2016) und können somit genutzt werden, um Videodaten graphisch kompakt darzustellen und zu analysieren.

Solche Videodatenanalysen können genutzt werden, um das Verhalten von Menschen und Tieren automatisiert zu analysieren. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe solcher Verfahren das Verhalten von Pferden zu analysieren und daraus Rückschlüsse auf den Schmerzzustand der Pferde zu ziehen.

### **2.3.2 Anwendung der Videodatenanalyse zur Schmerzerkennung in der Humanmedizin**

Es existieren verschiedene Datenbasen, die eine Reihe von Videodaten beinhalten, auf denen Gesichter abgebildet sind, bei denen die Menschen verschiedene Schmerzgrade oder Emotionen zeigen. Zu den für jedermann zugänglichen Datenbasen gehören folgende: „UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database“ (Lucey et al. 2011); „BioVid Heat Pain Database“ (Walter et al. 2013); „Hi4D-ADSIP“ (Matuszewski et al. 2011);

„BP4DSpontaneous“ (Zhang et al. 2014) und „Infant COPE“ (Brahnam et al. 2006a; Brahnam et al. 2007). Die „UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database“ (Lucey et al. 2011) ist die Datensammlung, die am häufigsten genutzt wurde, um eine automatisierte Schmerzerkennung/ -graduierung zu entwickeln (Hassan et al. 2021). Sie beinhaltet 200 Bildsequenzen von Menschen, deren Bewegung der Schulter verschiedene Schmerzgrade auslöste. Die Bildsequenzen sind mit den dazugehörigen Schmerzgraden angegeben und durch FACS codiert (Lucey et al. 2011). Die „BioVid Heat Pain Database“ besitzt die meisten Aufnahmen mit über 16000 Videos, auf denen Gesichter von Menschen zu sehen sind, die durch Hitze verschiedenen Schmerzgraden ausgesetzt waren und von Gesichtern von Menschen, die verschiedene Schmerzgrade vortäuschen “ (Walter et al. 2013). Die „Hi4D-ADSIP“ (Matuszewski et al. 2011) beinhaltet 3360 Bildsequenzen von Menschen mit verschiedenen Emotionen und deren Graduierung (mild, normal, extrem). 328 2D und 328 3D Videos beinhaltet die „BP4DSpontaneous“, auf denen verschieden Emotionen erkennbar sind (Zhang et al. 2014). „Infant COPE“ (Brahnam et al. 2006a; Brahnam et al. 2007) beinhaltet 2004 Bilder des Gesichts von Neugeborenen im Alter von 18 – 72 Stunden. Dabei zeigen die Bilder Gesichtsausdrücke von Schmerz, Gesichtsausdrücke unter dem Reiz des Reibens an der Ferse, Gesichtsausdrücke während eines nasalen Stimulus durch Luft und Gesichtsausdrücke, während die Neugeborenen in Ruhe waren. Die „Cohn-Kanade Datenbasis“ (CK) und dessen Weiterentwicklung „Cohn-Kanade Datenbasis +“ (CK+), die „STOIC Datenbasis“ und das „RECOLA-Datenset“ existieren als weitere Datenbasen mit Videodaten zum emotionalen Status von Menschen (Ringeval et al. 2013; Lucey et al. 2010; Roy et al. 2009; Kanade et al. 2000).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Computertechnologien mit Hilfe solcher Datenbasen entwickelt, um automatisiert den Schmerz oder den Schmerzgrad anhand der Mimik zu erkennen. Mit Hilfe dieser Technologien konnten unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden. Zum einen gab es qualitative Analysen (Schmerz / kein Schmerz) (siehe Tabelle 13 Seite 168 im Anhang), als auch quantitative Analysen, bei denen die Schmerzintensität gemessen werden konnte (siehe Tabelle 14 Seite 170 im Anhang). Zwischen vorgetäushtem und echtem Schmerz ließ sich mit Hilfe von unterschiedlichen Verfahren ebenfalls unterscheiden (siehe Tabelle 15 Seite 174 im Anhang). Außerdem gibt es Analysemethoden zur Unterscheidung von Schmerz und anderen Emotionen (siehe Tabelle 16 Seite 174 im Anhang) und zur Erkennung eines schmerzhaften Ereignisses während Videoaufnahmen (siehe Tabelle 17 Seite 175 im Anhang). Zu den häufig angewandten Technologien gehören vorrangig SVM und KNN, wie Tabelle 13 bis 17 auf Seite 168 bis 175 im Anhang zu entnehmen ist. Diese Verfahren sind bereits unter Punkt 2.3.1 beschrieben.

Den Computerwissenschaftlern stehen somit eine Reihe verschiedener Algorithmen und Instrumente zur automatisierten Schmerzerkennung anhand der Mimik zur Verfügung (Hassan et al. 2021). Gegenüber der Beurteilung des Schmerzes durch den Menschen haben sie den Vorteil, dass sie objektiv sind, keine Zeit von Personal für Training und Erhebung in Anspruch genommen werden muss, sie sind mit wenig Kosten verbunden und erlauben die Beobachtung von Patienten ohne störende Anwesenheit von Personal (Cheng et al. 2019).

Neben der automatisierten Erkennung von Schmerzen anhand von Videodaten der Mimik gibt es Technologien, die den Schmerz anhand anderer Orientierungspunkte erkennen:

In einer Studie von Gioftsos und Grieve (1996) konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe von KNN möglich ist, anhand von Videodaten zu unterscheiden, ob Menschen an chronischen Rückenschmerzen leiden oder nicht, und zwischen diesen Gruppen und Menschen, die die Schmerzen vortäuschen. Dazu wurden entsprechende Probanden gefilmt, während sie sich setzten und hinstellten und umgekehrt. Während dessen wurden Kräfte gemessen, die durch die Füße auf den Boden ausgeübt wurden. Zudem wurde der Bewegungsbereich des rechten Knies, der rechten Hüfte und der Lendenwirbelsäule aus Bewegungsdaten extrahiert. Aus diesen Bewegungsinformationen konnte mit Hilfe eines KNN identifiziert werden, ob die Menschen unter chronischen Rückenschmerzen litten, diese vortäuschten oder ob sie frei von Schmerzen waren. In einer Studie von Bishop et al. (1997) wurde ebenfalls mit Hilfe eines KNN anhand von Videodaten mit Menschen in Bewegung eine automatisierte Unterscheidung von Menschen mit Schmerzen in der Lendenwirbelsäule und ohne Schmerzen vorgenommen. Weiterhin wurden Bewegungsdaten erhoben von Menschen nach Operation an der Lendenwirbelsäule. Diese Menschen bewerteten ihr Schmerzlevel selbst. Mit Hilfe eines KNN gelang es, den Schmerzgrad aus diesen Videodaten automatisch zu erkennen (Dickey et al. 2002). In einer weiteren Studie wurden 3D-Aufnahmen von Menschen mit Schleudertrauma und daraus resultierenden Schmerzen und einer Kontrollgruppe gemacht. Aus diesen Aufnahmen wurden der Rotationswinkel und die Winkelvektoren bestimmt. Mit Hilfe eines KNN war es möglich, zwischen den Patienten mit Schmerzen und der Kontrollgruppe zu unterscheiden (Grip et al. 2003). In Zusammenhang mit der Mimik wurde das Schreien von Neugeborenen untersucht, und es konnte automatisiert mit Hilfe eines Clustersystems aufgrund der Tonunterschiede beim Schreien unterschieden werden zwischen Trauer, Wut, Schmerz, Hunger und Angst (Pal et al. 2006). Eine SVM nutzten Lai et al. (2009) zur Erkennung von Schmerzen im Knie anhand von Daten, die gewonnen werden konnten aus der Messung der Kräfte, die auf den Boden durch die Füße der betroffenen Personen wirkten und durch Bilddaten der mechanischen

Bewegung des Fußes. Zamzmi et al. (2016) extrahierten aus Videodaten von Neugeborenen neben der Mimik auch die Bewegungsintensität und konnten automatisiert in Kombination mit physiologischen Parametern (Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung) den Schmerzgrad mittels „random forest“ (RF) automatisiert evaluieren. Kächele et al. (2017) fusionierte EKG-Daten, EMG-Daten, Daten zur Leitfähigkeit der Haut und Videodaten aus der BioVid Heat Pain Database (Walter et al. 2013) und entwickelte daraus eine automatisierte Erkennung und Graduierung von Schmerzen mit Hilfe von SVM und RF.

Bei Menschen nach einem Schlaganfall wurden 3D-Aufnahmen der Handbewegung gemacht und der Druck, der durch einen Finger ausgeübt werden konnte, gemessen. Mit Hilfe einer SVM gelang es anhand dieser Daten, eine Unterscheidung bei den Menschen vorzunehmen zwischen Müdigkeit, Anspannung, Schmerz und Zufriedenheit (Rivas et al. 2015). In zwei folgenden Studien von Rivas et al. (2020; 2019) wurden von Schlaganfallpatienten in Rehabilitation 3D-Videoaufnahmen der Lokalisation der Hand und Videodaten des Gesichts, der Handbewegung und Handposition gemacht. Zudem wurde die Greifkraft der Hand gemessen. Von drei Psychiatern wurden die emotionalen Zustände (Angst, Schmerz, Anstrengung und Müdigkeit) der Probanden anhand der oben genannten Daten erfasst. Mittels eines modifizierten „Semi-Naive Bayesian Classifier“ (SNB) konnten automatisiert diese Emotionen erkannt werden. Olugbade et al. (2019) nutzten SVM und RF, um automatisiert anhand von zwei Videodatenbasen zur Körperbewegung zu unterscheiden zwischen drei Leveln von Schmerz und zwei Leveln von emotionalem Unwohlsein. Zur Beurteilung des Schmerzgrades wurde dazu die Winkelung des Rumpfs und die Winkelung des Knies und Beckens während des Hinsetzen und Aufstehens aus den Videodaten herangezogen. Egede et al. (2019) entwickelten eine Datenbasis, auf der Videodaten von Neugeborenen zu finden sind, die sogenannte „Acute Pain in Neonates Database“ (APN-db). Die Neugeborenen wurden zwei Minuten vor und eine Minute nach einer Impfung gefilmt. Zu den dabei entstandenen Bildsequenzen wurden Schmerzlevel annotiert. Die Schmerzlevel wurden durch eine neu entwickelte Schmerzskala für Neugeborene, den „Neonatal Face and Limb Painscale“ (NFLPS), definiert. Diese NFLPS beinhaltet sowohl Kriterien zur Beurteilung des Schmerzes anhand der Mimik als auch anhand der Bewegung der Extremitäten. Die automatisierte Erkennung des Schmerzlevels erfolgte dann anhand der Videodaten durch KNN und „Relevance Vector Machine“ (RVM).

In der Humanmedizin gibt es somit einige ausdifferenzierte Verfahren, mit deren Hilfe es möglich ist, anhand von Videodaten den Schmerzzustand automatisiert zu erkennen. Für die Veterinärmedizin können diese Verfahren als Anleitung genutzt werden, um auch den Schmerz beim Tier durch Videodaten automatisiert zu erkennen.

### **2.3.3 Anwendung der Videodatenanalyse zur Schmerzerkennung in der Veterinärmedizin**

In der Tiermedizin ist die automatisierte Erkennung von Schmerzen noch nicht so weit fortgeschritten wie in der Humanmedizin. Eine halbautomatisierte Erkennung von Schmerzen beim Tier anhand von Videodaten begann in den 90er Jahren und wurde im Rahmen eines Formalintests entwickelt (Jourdan 2001).

Der sogenannte „Formalintest“ (Dubuisson und Dennis 1977), bei dem zur Induktion von Schmerzen Formalin in die Pfoten von Ratten und Katzen injiziert wird, wurde häufig in Studien zur Verhaltensforschung in Zusammenhang mit Schmerz angewandt. Die Tiere reagieren auf den Schmerzstimulus mit Entlasten der Pfote, Schütteln, Lecken und / oder Beißen. In zwei Phasen reagieren die Ratten auf den Stimulus. Zuerst erfolgt Phase 1 mit deutlichen Verhaltensänderungen direkt nach Injektion für wenige Minuten, dann folgt eine kurze Zwischenphase, in der schwaches oder gar kein Schmerzverhalten registriert wird. Danach folgt Phase 2, in der starke Veränderungen des Verhaltens im Vergleich zum Normalverhalten registriert wurden.

In einer Studie von Jourdan et al. (1997) wurde dieser Test an Ratten angewandt und erstmals mit einer Videoanalyse verknüpft. Die Ratten wurden vor und nach der Formalininjektion gefilmt. Der Schmerzgrad (von 0 = kein Schmerz bis 3 = höchster Schmerzgrad) wurde manuell nach folgenden Kriterien beurteilt: Normale Belastung der betroffenen Hinterpfote = 0, Humpeln / leichte Entlastung der betroffenen Hinterpfote / normale Pflege der betroffenen Pfote = 1, Anheben der betroffenen Hinterpfote = 2 und Lecken / Beißen der betroffenen Hinterpfote = 3). Gleichzeitig wurden in den erhobenen Videodaten die Ratten automatisiert durch Helligkeitsunterschiede erkannt und daraus die Bewegungsintensität und Lokomotion automatisch ermittelt. Die Bewegungsintensität korrelierte dabei positiv mit dem manuell erhobenen Schmerzscore, so dass in dieser Studie eine halbautomatisierte Erkennung der Schmerzintensität anhand von Videodaten möglich war.

Auf Grundlage des „Mouse Grimace Scales“ (MGS) (Langford et al. 2010) entwickelten Sotocinal et al. (2011) den „Rat Grimace“ Scale“ (RGS). Ähnlich wie bei Mäusen zeigten insbesondere die Augenpartie und die Ohren Anzeichen von Schmerz. Auf dieser Grundlage entwickelten sie eine Software namens Rodent Face Finder® (RFF). RFF identifiziert automatisch die Augen und die Ohren von Nagern in Videodaten. Somit ist es für den Anwender einfacher, die entsprechenden „Grimace Scales“ anzuwenden.

Einen Schritt weiter geht die „automated Mouse Grimace Scale“ (aMGS): Für Mäuse gelang eine automatisierte Erkennung, ob Schmerzen vorlagen oder nicht. Mäuse wurden gefilmt und Videodaten des Gesichts erhoben. Mit Hilfe des MGS wurde beurteilt, ob Schmerzen vorlagen oder nicht und diese Aussage den Videodaten zugefügt. Die Bilder wurden mit Hilfe eines KNN computertechnologisch ausgewertet, und es entstand der aMGS, der die Einteilung in Schmerz / kein Schmerz automatisiert vornehmen kann. Es konnte bei diesem Verfahren zunächst nur eine Genauigkeit von 58,4% erreicht werden. Durch das gleichzeitige Auswerten mehrerer Bilder konnte die Genauigkeit jedoch deutlich heraufgesetzt werden auf 94% (Tuttle et al. 2018).

Aktuell entwickelten Andresen et al. (2020) ein weiteres Verfahren zur automatischen Schmerzerkennung bei Mäusen mit Hilfe von Videoaufnahmen. Dabei wurden drei Gruppen gefilmt: 1. Mäuse ohne Behandlung, 2. Mäuse nach Anästhesie und 3. Mäuse nach Anästhesie mit Kastration. Annotiert wurde zu den Bildern der Schmerzscore, der von Menschen anhand des MGS erhoben wurde. Zur leichteren Klassifizierung wurden die Bilder der Mäuse eingeteilt in nur noch zwei Gruppen. Zu der ersten Gruppe gehörten Bilder von Mäusen ohne Behandlung, in der zweiten Gruppe waren Bilder von Mäusen nach Anästhesie mit oder ohne Kastration. Es wurden Bilder herausgesucht, auf denen das Gesicht der Mäuse zu sehen war und mindestens eine AU zu bewerten war. Die Studie zeigte, dass die Arbeit mit Methoden zur Videoanalyse eine Herausforderung sein kann. Die von Sotocinal et al. (2011) entwickelte Software RFF® konnte nicht genutzt werden, da sie die Augen und Ohren in den Bildern nicht auffand, obwohl sie zu diesem Zweck entwickelt worden war. Die Methoden können also nicht ohne weiteres in andere Kontexte übertragen werden. Andresen et al. (2020) gelang dennoch eine automatisierte Erkennung der Gesichter im Bild, die jedoch eine recht hohe Quote an falsch positiv erkannten Bildern (20%) aufwies. Diese mussten manuell gelöscht werden. Anschließend trainierten sie ein KNN zur Klassifizierung zwischen den Bildern der ersten und der zweiten Gruppe. Sie erreichten eine Genauigkeit von 99% bei der Klassifizierung der Bilder.

Um den Schmerz bei Mäusen erkennen zu können, führten Jones et al. (2020) einen Versuch bei Mäusen durch. Sie setzten die Mäuse unterschiedlich starken Schmerzstimuli an der Hinterpfote aus. Sie extrahierten aus High-Speed-Videodaten die Bewegung der betroffenen Hinterpfote. Mit Hilfe einer selbst entwickelten Software „Pain Assessment at Withdrawal Speeds“ (PAWS) gelang es ihnen, aus der Bewegung der Hinterpfote den Schmerzgrad zu definieren, da die Bewegung je nach Schmerzgrad variiert.

Automatisierte Schmerzerkennung wurde aber nicht nur an Nagern getestet: Mit Hilfe der „Sheep Pain Facial Expression Scale“ (SPFES) (McLennan et al. 2016) entwickelten Lu et al.

(2017) AUs in Zusammenhang mit Schmerz für Schafe anhand der Ohren, der Nase und der Augen. Yang et al. (2016) erstellten eine Datenbasis von Bildern mit Gesichtern von Schafen, bei denen „Key-Points“ zur Kennzeichnung von interessanten Bereichen vermerkt wurden. Auf Basis dieser Daten gelang es Lu et al. (2017), Veränderungen der gesetzten „Key-Points“ automatisiert zu erkennen und daraus AUs automatisiert zu erkennen. Eine SVM wurde trainiert, so dass eine Genauigkeit der Erkennung der AUs von 67% erreicht werden konnte. Ein Nachteil dieses Verfahrens war es, dass nur Frontalaufnahmen ausgewertet werden konnten.

Pessanha et al. (2020) erweiterten die bereits genannte Datenbasis mit Bildern und Videos von Schafen unter verschiedenen Konditionen. Mit Hilfe eines KNN gelang es ihnen, die Gesichter der Schafe automatisiert in den Bilddaten zu erkennen, auch wenn es sich nicht nur um Frontalaufnahmen handelte. Zusätzlich gelang es ihnen, die Körperhaltung der Schafe mittels KNN einzuschätzen. Sie annotierten den Schmerzgrad, der durch SPFES manuell bestimmt wurde. Mit Hilfe einer SVM konnte eine automatisierte Klassifizierung in Schmerz / kein Schmerz erreicht werden. Bei der Klassifizierung erreichten sie im Vergleich mit dem SPFES eine Genauigkeit von 78%.

Basierend auf einer Datenbasis zur Evaluierung eines CPS für Katzen (Rocca et al. 2018), die Videodaten von Katzen nach Ovariohysterektomie enthält, wurden die Gesichter von Katzen in diesen Videos mit „Key-Points“ versehen. Diese „Key-Points“ wurden an Stellen gesetzt, die AUs des „CatFACS“ wiedergaben und die anatomische Struktur der Gesichtsmuskeln markierten. Mit Hilfe dieser Landmarks war es möglich, Veränderungen im Gesicht der Katze automatisch zu erkennen. Unter Schmerzen verhielten sich diese „Key-Points“ nach bestimmten Mustern. Diese Muster wurden als „Principal Components“ (PC) bezeichnet. Mit Hilfe dieser PC konnte die Schmerzintensität wiedergegeben werden (Finka et al. 2019).

Es gibt weitere Methoden zur Erkennung unterschiedlicher Tierarten in Videodaten und deren Bewegungs- und Verhaltensanalyse. Besonders bei Herdentieren kann die gesamte Herde untersucht werden und daraus Rückschlüsse auf die Gesundheit und das Wohlbefinden gezogen werden. Solche Studien, die nicht direkt schmerzbezogen sind, existieren beispielsweise für Masthühner (Guo et al. 2020; Aydin et al. 2010; Bloemen et al. 1997), Milchkühe (Guzhva et al. 2018), Schweine (Matthews et al. 2017; Kashiha et al. 2014; Chung et al. 2014; Lind et al. 2005; Bloemen et al. 1997), Nager (Wang et al. 2018) und Fische (Hümmer et al. 2019; Yao et al. 2013; Pereira und Oliveira 1994).

Für die hier vorliegende Arbeit besonders interessant ist der Stand der Forschung in Bezug auf die automatisierte Schmerzerkennung anhand von Videodaten beim Pferd. Auch dazu

wurden bereits Technologien entwickelt: Einen Grundstein zur automatisierten Schmerzerkennung beim Pferd und der Maus legten Costa et al. (2018). Wie bereits erwähnt existieren der HGS (Costa et al. 2014) und der MGS (Langford et al. 2010), die in einer weiteren Studie validiert wurden (Costa et al. 2018). In derselben Studie wurden die AUs näher untersucht. Mit Hilfe von „Linear Discriminant Analysis“ (LDA) in Kombination mit „leave-one-subject out cross-validation“ (LOSOCV) und mit Hilfe einer „Support Vector Machine“ (SVM) wurden die Bilder eingeteilt in schmerzhaft / schmerzfrei, basierend auf den Scores, die manuell annotiert wurden. Dabei konnte mit Hilfe von LDA herausgefunden werden, wie stark die einzelnen AUs gewichtet werden müssen, um die bestmögliche Differenzierung zwischen schmerzfrei / schmerzhaft vornehmen zu können. Es stellte sich heraus, dass die Ohren beim Pferd am stärksten gewichtet und das Maul und die Nüstern nicht beachtet werden müssen, um zu unterscheiden zwischen Schmerz und kein Schmerz. Bei der Maus wurde durch LDA ermittelt, dass nur das Schließen der Orbita und die Wölbung der Wangen zur Klassifizierung zwischen der Gruppe der Mäuse vor der OP (schmerzfrei) und zwischen der Gruppe der Mäuse, die nach der OP mit Kochsalz behandelt wurden (schmerzhaft), mit einbezogen werden sollten. Mit Hilfe der SVM gelang es, eine Klassifizierung der Bilddaten in schmerzfrei / schmerzhaft automatisiert vorzunehmen. Es konnte mit Hilfe von LDA eine Genauigkeit von 77,4% für Pferde und von 80,1% für Mäuse bei der automatisierten Klassifizierung erreicht werden. Mit Hilfe der SVM wurde eine Genauigkeit von 77,7% für Pferde und 82,3% für Mäuse erreicht. Somit erreichten Costa et al. (2018) also, dass ein Verfahren zur Klassifizierung von Schmerz / kein Schmerz anhand von Bilddaten der Gesichter von Pferden und Mäusen besteht. Allerdings beinhaltet dieses Verfahren nicht die Schritte des Erkennens des Gesichts, des Trackings der AUs und der Extraktion der Daten, so dass hier noch mehrere Schritte zur automatisierten Schmerzerkennung fehlen.

Reulke et al. (2019) analysierten die Bewegungsmuster von zwei Jahre alten Haflingern vor und nach der Kastration, einem schmerzhaften Ereignis. Sie wurden eine Woche vor der Kastration aufgestellt und ab diesem Zeitpunkt gefilmt. Einen Tag nach der Kastration wurden 7 dieser Pferde in einen Laufstall gestellt, die anderen 8 Pferde verblieben in der Box. Sie wurden weiterhin für zwei Wochen gefilmt. Bei der manuellen Betrachtung dieser Videodaten wurde festgestellt, dass sich die Pferde nach der Kastration weniger bewegten als vorher. Für zwei Pferde wurde am Tag vor der Kastration und zwei Tage nach der Kastration die Bewegungsinformation aus den Videos mit Hilfe einer SVM ermittelt. Es konnten die Lokalisation der Pferde in der Box und ihre Positionsorientierung in der Box automatisiert anhand einer erstellten Maske ermittelt werden. Es konnte festgestellt werden, dass sich das stärker schmerzhaftes Pferd weniger bewegte und sich eher in einem

horizontalen Winkel in der Box hinstellte, im Gegensatz zu dem weniger schmerzhaften Pferd, dass sich eher in vertikaler Richtung orientierte.

Aufbauend auf dieser Studie wurden dieselben Bewegungsinformationen in den Zusammenhang mit dem evaluierten Schmerzgrad gestellt. Der Schmerzgrad wurde mit Hilfe des „Horse Grimace Scales“ (HGS) (Costa et al. 2014) und des „Composite Pain Scales“ (van Loon et al. 2010) für folgende Zeitpunkte ermittelt: Vor der Kastration, während der Kastration, nach der Kastration am selben Tag und an den folgenden Tagen. Es wurde gezeigt, dass sich die Aussagekraft der Bewegungsinformationen verstärkte, je länger der Zeitraum war, für den sie ermittelt wurden (1 Stunde, 12 Stunden, 24 Stunden). Somit konnte eine halbautomatische Schmerzerkennung stattfinden, indem die Bewegungsdaten automatisch erkannt wurden, und es konnte daraus abgelesen werden, dass unter Schmerzen weniger Bewegung von dem Tier ausging (Rueß et al. 2019).

Broomé et al. (2019) nutzten Videos von Pferden aus einer Studie von Gleerup et al. (2015). Dabei wurden die Pferde für 9 Stunden und 45 Minuten gefilmt. Auf den Aufnahmen waren der Pferdekopf und der Körper bis zum Widerrist zu sehen. Nach ca. 6 Stunden wurde den Pferden ein Schmerz zugeführt. Entweder wurde Capsaicin auf der Haut aufgebracht oder eine Blutdruckmanchette am Unterarm angelegt. Aus den Videodaten wurden Bewegungsdaten der Pferde extrahiert und durch drei verschiedene KNNs in Kombination mit LSTM klassifiziert in Schmerz vs. kein Schmerz. Sie erreichten eine maximale Genauigkeit bei der Unterscheidung von 73,5 %. Im Gegensatz dazu erreichten Beobachter, die die Pferde anhand 5 Sekunden langen Sequenzen aus diesen Videodaten beurteilten, hinsichtlich Schmerz / kein Schmerz nur eine Genauigkeit von 54,6 %.

In einer weiteren Studie von Kil et al. (2020) wurden 34 Pferde in einer Box einer Klinik gefilmt. Zunächst gelang es, die Nasen, den Widerrist und den Schweifansatz zuverlässig in den Videodaten durch ein KNN zu erkennen. In einem zweiten Teil der Studie wurden Videodaten von einem Pferd, das aufgrund von Koliksymptomatik operiert wurde, aufgenommen, und zwar am zweiten Tag post OP und am achten Tag post OP. Aus diesen Videodaten wurden Heatmaps und „position scatter plots“ erstellt. Eine Kalkulation wurde durchgeführt, für welche Zeit das Pferd in welcher Region der Box stand und eine „x, y time serie“ erstellt. Bei dieser „time serie“ wurde analysiert, wie stark sich die Pixel im Bild bewegen, die die Nase, den Widerrist oder den Schweifansatz wiedergeben. Für jedes der Bilder wurde ein Verhaltenskriterium annotiert. Es wurde unterschieden zwischen Aufmerksamkeit, Schlaf / Ruhe, Fressen und Bewegen. Es stellte sich heraus, dass an Tag 2 das Pferd zu 33% mit dem Kopf in Richtung Seitenwand positioniert war und an Tag 8 post OP zu 9%. Betrachtete man die „x, y time serie“, so korrelierte diese gut mit den

unterschiedlichen Verhaltensweisen des Pferdes. Sie stellten fest, dass an Tag 2 post OP das Pferd unruhiger stand in Zeiten der Ruhephase als an Tag 8 post OP. Somit lieferten die Autoren dieser Studie ein Verfahren des automatischen Trackings von Pferden in der Box, womit bestimmte Verhaltensweisen von Pferden in Zukunft automatisiert erkannt werden können. In dieser Studie wurde allerdings noch kein konkreter Bezug zum Schmerz hergestellt.

Nach wie vor ist es also nicht möglich, anhand von Videodaten den Schmerzgrad beim Pferd vollautomatisiert zu erkennen. In wenigen Studien wurden Grundsteine gelegt, die zur Entwicklung der vollautomatisierten Schmerzerkennung anhand von Videodaten beim Pferd beitragen können. Daraus ergibt sich der weitere Forschungsbedarf in diesem Feld.

## **2.4 Herzfrequenzvariabilität**

### **2.4.1 Allgemeines**

Die Videodatenanalyse zur Erkennung von Schmerz über äußere Merkmale (Bewegung, Mimik) ist relativ neu. Im Vergleich dazu ist die Herzfrequenzvariabilität eine bereits erforschte Methode in der Schmerzanalyse sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin.

Mit Hilfe der Herzfrequenzvariabilität (engl. Heart Rate Variability; HRV) kann das autonome Nervensystem genauer betrachtet werden. Es ist eine nichtinvasive Methode und beschreibt die Variabilität von zwei aufeinander folgenden Herzschlägen (Berntson et al. 1997; Malik 1996b). Der Sinusknoten steuert den Rhythmus der Herzschläge (Malik und Camm 1990). Moduliert wird der Rhythmus dabei durch den Sympathikus und den Parasympathikus, wobei das Herz schneller auf den Parasympathikus anspricht als auf den Sympathikus (Thayer und Sternberg 2006; Berntson et al. 1997). Wie Sympathikus und Parasympathikus auf den Sinusknoten wirken, kann mit Hilfe der HRV-Messung untersucht werden.

Die Aktionspotentiale aus dem Sinusknoten werden anhand der R-Zacken gemessen. Bei der HRV-Analyse wird also die Zeit zwischen zwei R-Zacken berechnet, woraus sich die RR-Intervalle ergeben (Tarvainen und Niskanen 2012; Rompelman et al. 1977). Es werden allerdings nur R-Zacken mit einbezogen, denen eine P-Welle vorangeht, da diese Welle das Zeichen für die Depolarisierung des Sinusknoten ist (Rompelman et al. 1977). Man bezeichnet diese Intervalle dann als NN-Intervalle, also die Intervalle zwischen physiologischen („normalen“) Herzschlägen (engl. normal-to-normal-intervals). Würde man auch die R-Zacken mit einbeziehen, denen keine P-Welle vorangeht, würde man nicht nur die Aktionspotentiale erfassen, die vom Sinusknoten ausgehen, sondern auch diejenigen, die

vom AV-Knoten ausgehen, was die Messungen ungenau machen würde (Rompelman et al. 1977).

Aus der HRV-Analyse lassen sich folgende zeitbezogene Parameter ableiten:

- MeanRR: mittleres RR-Intervall in ms
- MeanNN: mittleres NN-Intervall in ms
- SDNN: Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle
- SDHR: Standardabweichung der Varianz der Herzschläge pro Minute
- RMSSD (root mean square of successiv differences between adjacent NN-Intervalls): Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
- NN50: absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindesten 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden
- pNN50: Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindesten 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden
- SDANN: Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-Minutenabschnitte der Aufzeichnung
- Triangular-Index: Integral der Dichteverteilung, bei dem die Anzahl aller NN-Intervalle durch das Maximum, also die Höhe, der Dichteverteilung dividiert wird. Sie spiegelt die Gesamt-HRV wider.
- TINN: Triangularinterpolation des NN-Intervall-Histogramm

SDNN ist abhängig von der Länge des EKGs, da die Varianz der HRV mit steigender Länge des EKGs zunimmt. Niedrigere Werte von SDNN weisen auf erhöhte sympathische Aktivität hin, höhere Werte sprechen für gesteigerte parasympathische Aktivität (Malik et al. 1996a).

Der RMSSD-Wert sagt aus, wie sehr sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert und spiegelt somit die parasympathische Aktivität wider. Auch NN50 und pNN50 geben die Vagusaktivität wieder (Malik et al. 1996a).

Langfristige Schwankungen können mit Hilfe des SDANN erfasst werden, was allerdings nur mit einem Langzeit-EKG möglich ist. Der Triangular-Index und TINN sind geometrische Parameter, die im Gegensatz zu SDNN weniger von Ausreißern beeinflusst werden. Allerdings sollten diese aus mindestens 20 Minuten langen EKGs gemessen werden (Malik et al. 1996a).

Die zeitbezogenen Parameter können in frequenzbezogene Parameter umgewandelt werden. Mittels Spektralanalyse wird dazu die Variabilität der NN-Intervalle in Frequenzbereiche eingeteilt (Malik et al. 1996a). Dazu wird zumeist die Fast Fourier Transformation angewendet, die auf dem Welch's Periodogramm beruht (Lombardi et al.

2001; Physick-Sheard et al. 2000; Kuwahara et al. 1996). Durch Interpolation wird die Zeitreihe nochmals aufbereitet. Das heißt, dass für jede Sekunde eines 5-minütigen EKGs die momentane Herzfrequenz berechnet wird. Dies dient dazu, Fehler durch Extrasystolen oder Artefakte zu minimieren (Malik et al. 1996a).

Zu den frequenzbezogenen Parametern gehören:

- ULF (ultra low frequency): Ultra-Low-Frequency-Leistung
- VLF (very low frequency): Very-Low-Frequency-Leistung
- LF (low frequency): Low-Frequency-Leistung
- HF (high frequency): High-Frequency-Leistung
- LF/HF-Ratio: Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance

Das Hauptaugenmerk liegt zumeist auf der LF und der HF. Die LF soll nach Pagani et al. (1988) und Lombardi et al. (1996) die Sympathikus-Aktivität widerspiegeln. Andere Autoren beschreiben zusätzlich die Beeinflussung der LF durch den Parasympathikus (Houle und Billman 1999; Óri et al. 1992; Kuwahara et al. 1986). Die HF dagegen spiegelt die Aktivität des Parasympathikus wider (Oel et al. 2010; Bowen 1998; Randall et al. 1991) und entspricht der RMSSD der zeitbezogenen Analyse (Malik et al. 1996a). Somit kann mit Hilfe der LF/HF-Ratio die sympathische Aktivität im Verhältnis zur parasymphathischen Aktivität bestimmt werden.

Die Totale Stärke (Total Power in  $ms^2$ ) der Spektralanalyse misst die Leistung aller Spektralbereiche und entspricht somit mathematisch der Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle (SDNN) (Malik et al. 1996a).

Zumeist werden LF und HF in „normalized units“ (n.u.) angegeben, was bedeutet, dass die relativen Werte der LF bzw. HF ins Verhältnis zur Totalpower abzüglich der VLF-Komponente gesetzt werden, wodurch die Werte für die LF und die HF nicht mehr durch die Totalpower beeinflusst werden und die VLF-Komponente entfällt (Montano et al. 1994; Pagani et al. 1986).

ULF und VLF sind nur aussagekräftig, wenn diese aus Langzeit-EKGs bestimmt werden, da sie bei dem Trendbereinigungsverfahren häufig eliminiert werden (Malik et al. 1996a). Zudem ist bis heute nicht klar, ob ein physiologischer Prozess diesen beiden Werten zugeordnet werden kann. Es werden diesbezüglich das Renin-Angiotensin-System, vasomotorische Regulationen und thermoregulatorische Prozesse diskutiert (Berntson et al. 1997).

### 2.4.2 Anwendung der HRV-Analyse als Schmerzparameter beim Pferd

Anders als für die Videodatenanalyse gibt es für das Pferd bereits mehrere Untersuchungen bezüglich HRV und Schmerz. Das autonome Nervensystem spielt eine wichtige Rolle bei der Reaktion des Organismus auf Schmerz (Kuwahara et al. 1996) und löst auch beim Tier eine Stressantwort aus, wodurch auch der Sympathikus beeinflusst wird (Gunnar und Quevedo 2007), was mit Hilfe der HRV-Analyse gemessen werden kann.

Bei Pferden mit Schmerzen aufgrund von Hufreihen korrelierten nach einer Studie von Rietmann et al. (2004b) LF, HF und LF/HF-Ratio mit dem Schmerzgrad, der anhand des „Orthopaedic Laminitis Pain Index“ (OLPI) bestimmt wurde. In derselben Studie wurde gezeigt, dass nach NSAID-Gabe die LF sank und die HF stieg. Zudem wurde in dieser Studie gezeigt, dass die HF negativ korrelierte mit Gewichtsverlagerung, Adrenalin und Noradrenalin. Im Gegensatz dazu korrelierte die LF negativ mit Noradrenalin.

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass bei Pferden, die einer Kastration in Vollnarkose unterzogen wurden, während des Zugs an den Samensträngen und deren Durchtrennung die LF signifikant stieg (Oel et al. 2010). In derselben Studie wurde allerdings auch gezeigt, dass die HF signifikant bei Pferden stieg, die aufgrund einer Bulbusextirpation in Vollnarkose Zug auf die Augenmuskeln erlitten. Dies ordneten sie dem okkulokardialen Reflex zu, wodurch der Vagus gereizt wurde. In einer zweiten Studie wurde gezeigt, dass durch einen retrobulbär gesetzten Nervenblock der okkulokardiale Reflex ausblieb, was sich darin äußerte, dass die HF nicht stieg (Oel et al. 2014).

Halmer et al. (2014) stellten bei Pferden mit akuten Hufreihen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren RMSSD-Wert fest und zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Obel-Score und dem RMSSD-Wert. Allerdings hielten sie den Aufwand der HRV-Analyse für nicht gerechtfertigt, da in ihrer Studie die Herzfrequenz ähnliche Aussagekraft hatte.

Eine Aussagekraft der Herzfrequenzvariabilität bei Pferden, die aufgrund von Kolihsymptomen behandelt wurden, zeigten Gehlen et al. (2020a). Sie konnten feststellen, dass Pferde, bei denen ein chirurgisches Eingreifen notwendig war oder die euthanasiert werden mussten, signifikant niedrigere HF-Werte und signifikant höhere LF-Werte sowie eine signifikant höhere LF/HF-Ratio zeigten als Pferde, die konservativ behandelt wurden.

In einer weiteren Studie von Gehlen et al. (2020b) wurden die LF, die HF und die LF/HF-Ratio untersucht, indem Pferde mit Kolik, Hufrehe oder mit anderen orthopädischen Erkrankungen in einem schmerzhaften Zustand und anschließend in einem nicht-schmerzhaften Zustand untersucht wurden. Dabei wurde festgestellt, dass nur die LF/HF-

Ratio signifikant höhere Werte bei den Patienten in einem schmerzhaften Zustand zeigte, im Gegensatz zu den Patienten in einem schmerzfreien Zustand. LF war zwar bei den Patienten in einem schmerzhaften Zustand erhöht und die HF vermindert im Gegensatz zu den Patienten in einem schmerzfreien Zustand, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Es zeigte sich also, dass einige Parameter der HRV-Analyse zur Erkennung von Schmerzen hilfreich sein können. In der eigenen Studie wurde dies für Pferde, die an Kolik litten, überprüft.

## **2.5 Blutdruckmessung mittels High Definition Oszillometrie (HDO)**

### **2.5.1 Allgemeines**

Der arterielle Blutdruck ist der Druck des Blutes in den Arterien, der zumeist in mmHg angegeben wird. Er wird eingeteilt in den systolischen (SBD) (während der Auswurfphase des Herzes), den diastolische (DBD) (während der Entspannungsphase des Herzes) und den mittleren (MBD) (durchschnittlichen) arteriellen Blutdruck (Egner 2007). Grundsätzlich kann der arterielle Blutdruck auf eine direkte invasive Art und eine indirekte nichtinvasive Art gemessen werden (Erhardt et al. 2007).

Die direkte Blutdruckmessung erfolgt über einen intraarteriell liegenden Katheter, der mit Hilfe eines elektronischen Druckaufzeichners die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte kontinuierlich übermittelt. Außerdem werden Pulsfrequenz und MBD berechnet und angegeben (Erhardt et al. 2007).

Bei der indirekten Blutdruckmessung erfolgt die Messung des Blutdrucks über eine aufblasbare Manschette, dessen Druck kontinuierlich abgelassen wird. Durch die aufgeblasene Manschette wird der Blutstrom unterbrochen. Beim Ablassen der Luft aus der Manschette wird wiederum die Blutzufuhr zugelassen und das Signal aufgenommen. Es gibt drei Methoden der nichtinvasiven Blutdruckmessung: Doppler Ultrasonographie, Oszillometrie und High Definition Oszillometrie (HDO) (Erhardt 2007).

Die in dieser Studie verwendete HDO zur Bestimmung der Blutdruckparameter ist die neuste Methode. Die Druckschwankungen, die durch die Pulswelle ausgelöst werden, verursachen Schwingungen (Oszillationen) der Arterienwand. Diese Schwingungen werden in Blutdruckwerte umgerechnet. Das erste Einsetzen des Blutstroms beim Ablassen der Manschette und die daraus resultierenden Schwingungen der Arterienwand geben den SAP wieder. Der DAP wird durch das zurückgehen der Amplitudenhöhe markiert, der MAP wird durch die größte Schwingung markiert. Im Gegensatz zur klassischen Oszillometrie werden bei der HDO die Pulswellen in Echtzeit detektiert und die Parameter abgeleitet. Sie ist

präziser und empfindlicher als die klassische Oszillometrie und kann selbständig Artefakte erkennen und herausrechnen. Am Ende wird die Pulswelle grafisch dargestellt und SBD, MBD, DBD und die Pulsfrequenz angezeigt (Egner 2006a; Egner 2006b; Erhardt et al. 2007; Wehner et al. 2017).

Durch HDO ermittelte durchschnittliche Werte für das Pferd werden wie folgt angegeben: SBD: 118 mmHg; MBD: 87 mmHg; DBD: 70 mmHg (Walders und Gehlen 2014).

Chemo- und Barorezeptoren registrieren in der Peripherie anhand der Druckverhältnisse in den Gefäßen, der Gefäßspannung und des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalts den Blutdruck und leiten dies an das Kreislaufzentrum weiter. Durch die Ausschüttung von Katecholaminen und über den Presso- und Chemorezeptorreflex wird der Blutdruck dann reguliert. Zudem wirken das Renin-Angiotensin-System und Prostaglandine auf den Blutdruck ein. Etwas verzögert wirken Aldosteron, das atriale natriuretische Peptid (ANP) und Vasopressin auf den Blutdruck (Stimpel 2001).

Der systemisch vaskuläre Widerstand (engl.: „Systemic Vascular Resistance“) (SVR), der auch als totaler peripherer Widerstand bezeichnet wird, ist die Kraft, die das Gefäßsystem des Körpers auf das zirkulierende Blut ausübt (Trammel et al. 2020). Anders ausgedrückt kann man sagen: Die SVR quantifiziert den Widerstand, den die Blutgefäße und die Blutviskosität dem Herzauswurf entgegensetzen. Sie wird beeinflusst von der Länge und dem Durchmesser der Blutgefäße und der Blutviskosität (Trammel et al. 2020). Da der Widerstand nicht direkt gemessen werden kann, wird die SVR berechnet über den MAP und das Herzzeitvolumen (HZV). Somit ergibt sich zur Berechnung der SVR folgende Formel:  $SVR = MBD/HZV$  (Brownlow et al. 2020). Sie wird häufig angegeben in  $Pa \cdot s/m^3$  oder  $mmHg \cdot min/l$ . Sherwood et al. (2019) sind der Auffassung, dass die SVR eine Erhöhung der sympathischen Aktivität des Nervensystems widerspiegelt. In einer Studie von (Thayer et al. 2009) wurde eine verminderte Herzfrequenzvariabilität in Zusammenhang mit einer erhöhten SVR gesehen, was die Studie von Sherwood et al. (2019) unterstreicht.

### **2.5.2 Anwendung der Blutdruckmessung als Schmerzparameter in der Veterinärmedizin**

Der Blutdruck ist beim Pferd als Schmerzparameter noch nicht oft untersucht worden. Auch bei anderen Tierarten existieren eher weniger Studien zu der Korrelation von Schmerz und Blutdruck.

Beim Tier waren Peers et al. (2002) die ersten, die den Blutdruck bestimmten bei Lämmern, die kastriert wurden und Lämmern, deren Schwanz amputiert wurde. Sie stellten unter Schmerzen einen Anstieg von SBD, MBD und DBD fest.

Keating et al. (2012) evaluierten den Blutdruck in Zusammenhang mit Schmerzen durch Tätowierung beim Kaninchen. Sie stellten fest, dass Kaninchen, die ohne Lokalanästhesie tätowiert wurden, einen deutlicheren Anstieg von SBD und MBD zeigten als Kaninchen, die mit Lokalanästhesie tätowiert wurden und Kaninchen, die gehandelt, aber nicht tätowiert wurden. Der DBD zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Bussières et al. (2008) zeigten bei einer Studie zur Schmerzevaluierung beim Pferd bei orthopädischen Schmerzen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem nichtinvasiv gemessenen MBD und der in dieser Studie entwickelten Schmerzskala (CPS). Je höher der Schmerzgrad war, desto höher war auch der MBD.

In einer Studie von Gleerup et al. (2015) konnte gezeigt werden, dass der Blutdruck beim Pferd bei induziertem Schmerz zwar anstieg, dieser Anstieg war allerdings nicht signifikant.

Bis heute fehlt die Untersuchung des Blutdrucks in Zusammenhang mit Schmerzen durch Kolik beim Pferd, was in dieser Studie näher untersucht wurde.

### 3 Material und Methoden

Diese Studie bestand aus 2 Teilen. In Teil A dieser Studie wurden Patienten, die aufgrund von akuter Koliksymptomatik überwiesen wurden, in der Tierklinik Wahlstedt (heute Pferdeklinik Wahlstedt), Wiesenweg 2, 23812 Wahlstedt, untersucht und HRV und Blutdruckmessungen durchgeführt. Zudem wurden in der Tierklinik Wahlstedt weitere Patienten untersucht, die schmerzfrei waren und HRV- und Blutdruckparameter erhoben, so dass eine Kontrollgruppe entstand. In Teil B dieser Studie, dem Hauptteil, wurden Patienten, die an akuter Kolik litten, in der Tierklinik der fzmb GmbH, Geranienweg 7, 99947 Bad Langensalza untersucht, Videodaten erhoben und diese analysiert.

#### Teil A

##### 3.1 Anamnese und Vorbehandlung Teil A

In der Zeit von Mai 2018 bis November 2018 wurden in der Tierklinik Wahlstedt (heute Pferdeklinik Wahlstedt), Wiesenweg 2, 23812 Wahlstedt, insgesamt 49 Pferde untersucht, die aufgrund von akuter Koliksymptomatik vom Haustierarzt untersucht und in die Klinik überwiesen wurden. Die Patienten gehörten unterschiedlichen Rassen an und zeigten ein Durchschnittsalter von 15 (3-29) Jahren, eine durchschnittliche Körpergröße von 160 (120-182) cm bei einem durchschnittlichen Gewicht von 560 (300-950) kg KM. Unter den Pferden waren 28 Stuten, 20 Wallache und ein Hengst, die unterschiedlich im Bereich Sport, Freizeit und Zucht genutzt wurden (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil A (n = 49).*

<b>Pferd (LfNr.)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Rasse</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Größe in cm</b>	<b>Gewicht in kg KM</b>	<b>Nutzung</b>
1	Wallach	Warmblut	15	160	530	Freizeit
2	Wallach	Warmblut	16	179	670	Freizeit
3	Wallach	Warmblut	27	170	640	Freizeit
4	Stute	Warmblut	10	168	653	Sport
5	Wallach	Isländer	22	137	355	Freizeit
6	Stute	Norweger	19	140	463	Freizeit
7	Stute	Isländer	26	135	440	Freizeit
8	Wallach	Warmblut	7	172	600	Sport
9	Stute	Pony	8	144	470	Sport
10	Wallach	Warmblut	11	176	652	Sport

Fortsetzung von Tabelle 1: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil A (n = 49).

<b>Pferd (LfNr.)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Rasse</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Größe in cm</b>	<b>Gewicht in kg KM</b>	<b>Nutzung</b>
11	Wallach	Paint Horse	14	163	590	Freizeit
12	Stute	Warmblut	12	169	570	Zucht
13	Stute	Warmblut	18	168	660	Zucht
14	Stute	Haflinger	15	146	470	Freizeit
15	Stute	Warmblut	11	170	677	Sport
16	Wallach	Norweger	25	147	414	Freizeit
17	Stute	Kaltblut	14	168	842	Zucht
18	Stute	Warmblut	10	160	530	Freizeit
19	Wallach	Isländer	8	147	434	Freizeit
20	Wallach	Warmblut	16	170	635	Freizeit
21	Wallach	Warmblut	11	182	950	Freizeit
22	Stute	Pony	11	143	500	Freizeit
23	Hengst	Araber	13	162	514	Freizeit
24	Stute	Warmblut	20	165	695	Zucht
25	Stute	Warmblut	10	169	626	Zucht
26	Wallach	Pony	3	120	300	Freizeit
27	Stute	Warmblut	15	178	660	Freizeit
28	Stute	Isländer	23	142	470	Freizeit
29	Wallach	Warmblut	11	175	640	Sport
30	Stute	Warmblut	11	170	569	Sport
31	Stute	Pony	23	148	477	Freizeit
32	Stute	Warmblut	17	168	677	Freizeit
33	Stute	Isländer	17	143	448	Freizeit
34	Stute	Isländer	25	138	377	Freizeit
35	Stute	Warmblut	7	169	545	Sport
36	Wallach	Warmblut	29	164	561	Freizeit
37	Stute	Warmblut	16	165	652	Sport
38	Wallach	Tennessee Walker	8	162	553	Freizeit
39	Wallach	Warmblut	17	166	586	Freizeit
40	Stute	Warmblut	11	170	577	Sport
41	Stute	Warmblut	10	175	713	Freizeit

Fortsetzung von Tabelle 1: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil A (n = 49).

Pferd (LfNr.)	Geschlecht	Rasse	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg KM	Nutzung
42	Wallach	Warmblut	18	179	643	Freizeit
43	Wallach	Warmblut	4	180	577	Freizeit
44	Stute	Warmblut	12	154	463	Freizeit
45	Stute	Isländer	8	140	353	Freizeit
46	Stute	Warmblut	24	167	591	Freizeit
47	Stute	Warmblut	18	173	664	Freizeit
48	Wallach	Pony	26	148	463	Freizeit
49	Wallach	Pony	27	137	321	Freizeit

LfNr. = Laufende Nummer des jeweiligen Patienten

Ein Großteil dieser Pferde wurde durch den Haustierarzt 30-120 min vor Ankunft in einer der beiden Kliniken mit Medikamenten vorbehandelt. In den meisten Fällen handelte es sich bei den Medikamenten um das Parasympathikolytikum Butylscopolamin und / oder um das NSAID Metamizol. In einigen Fällen wurde das langwirksame NSAID Flunixin-Meglumin verabreicht. Einige Pferde wurden mit einem  $\alpha$ 2-adrenergen Agonisten (Xylazin) und einem Opioid (Levomethadon) vorbehandelt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Verabreichte Medikamente durch den Haustierarzt vor Überweisung an die Klinik der Patienten aus Teil A (n = 49).

Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	Pferd (LfNr.)	verabreichte Medikamente
1	B, M	2	B, M	3	B, M
4	B, M, X	5	B, M	6	B, M, F
7	B, M, De	8	B, M	9	B, M
10	-	11	B, M	12	B, F
13	B, M, F, X, Bu	14	B, M, L	15	B, M
16	B, M	17	B, M	18	B, M
19	B, M	20	B, F	21	B, M
22	B, M, F	23	B, M, X	24	B, M
25	B, M	26	B, M	27	B, M
28	B, M	29	B, M	30	B, M
31	B, M	32	B, M	33	B, M
34	B, M	35	B, M	36	B, M
37	B, M	38	M	39	M

Fortsetzung von Tabelle 2: Verabreichte Medikamente durch den Haustierarzt vor Überweisung an die Klinik der Patienten aus Teil A (n = 49).

Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	Pferd (LfNr.)	verabreichte Medikamente
40	M	41	B, M	42	B, M
43	B, F	44	B, M	45	B, M
46	M, F	47	-	48	B, M, L
49	B, M, F				

LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; B = Butylscopolamin; Bu = Butorphanol; De = Detomidin; F = Flunixin-Meglumin; L = Levomethadon; M = Metamizol; X = Xylazin

Diese 49 Patienten wurden nach Ankunft in der Klinik einer allgemeinen Untersuchung, einer speziellen Kolikuntersuchung und einer Blutuntersuchung unterzogen.

### 3.2 Allgemeine Untersuchung Teil A

In der Untersuchungshalle wurden alle Pferde nach Ankunft (Messzeitpunkt 1, Tag 1) zunächst hinsichtlich ihres allgemeinen Zustands beurteilt. Dabei wurden die Haltung, das Verhalten, die Körperoberfläche (trocken, verschwitzt), die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, die Schleimhäute (blass, blassrosa, gerötet, gelblich, rotblau), die kapilläre Füllungszeit (<2s, 2s, >2s), die Körperkerntemperatur, die Darmperistaltik (amotil, hypomotil, normomotil, hypermotil) und der Habitus beurteilt.

### 3.3 Spezielle Kolikuntersuchung Teil A

Allen Pferden wurde ein Venenzugang mit Hilfe einer Braunüle® MT luer Lock der Firma B. Braun Melsung AG, Deutschland gelegt. Aus diesem Venenzugang wurde eine Blutprobe entnommen und hinsichtlich des Hämatokrits, des Gesamteiweiß, des Laktatwerts, des pH-Werts, des Säure-Basen-Exzess (SBE) und der Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium) untersucht (s.u.). Einige Pferde zeigten sich in ihrem Habitus derart schmerzhaft, dass zu diesem Zeitpunkt eine Medikation notwendig war (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Verabreichte Medikamente während der speziellen Kolikuntersuchung für die Patienten aus Teil A, die medikamentös versorgt werden mussten (n = 19).

Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	LfNr.	Verabreichte Medikamente	LfNr.	Verabreichte Medikamente
2	X	3	B, M	4	B, M, X
7	B, M, F	8	B, M	11	B, M
13	X	18	B, M	21	X
23	X	24	M, X, L	28	B, M, X

Fortsetzung von Tabelle 3: Verabreichte Medikamente während der speziellen Kolikuntersuchung für die Patienten aus Teil A, die medikamentös versorgt werden mussten (n = 19).

Pferd (LfNr.)	Verabreichte Medikamente	LfNr.	Verabreichte Medikamente	LfNr.	Verabreichte Medikamente
29	B, M	30	B, M	38	M
39	B, M	41	M	42	B, M
44	M				

LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; B = Butylscopolamin; F = Flunixin-Meglumin; L = Levomethadon; M = Metamizol; X = Xylazin

Anschließend wurden die Pferde im Untersuchungsstand einer rektalen Untersuchung unterzogen. Dabei wurde unterschieden zwischen Verlagerung des Dickdarms, Tympanie des Dickdarms, Obstipation des Dickdarms und palpierbaren Dünndarmschlingen. Nach der rektalen Untersuchung wurde eine Nasenschlundsonde gelegt, um Befunde hinsichtlich des Mageninhalts (futtrig, Reflux) und des Füllungszustands (leer, gefüllt, hochgradig gefüllt) zu erhalten. Im Bedarfsfall wurde der Magen abgehebert. Nachfolgend wurde eine ultrasonographische Untersuchung von Teilen des Abdomens vorgenommen, um die Motilität des Darms und die Darmwanddicke zu bestimmen. Ebenso wurde beurteilt, ob sich freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle befand. Nach Erhebung der Befunde wurden die Pferde auf eine Box gebracht und über den Venenzugang mit Ringer-Lösung infundiert. Die Pferde, die in der Pferdeklinik Wahlstedt untersucht wurden, wurden erst nach dem Erheben des EKGs und des Blutdrucks (s.u.) infundiert.

### 3.4 Blutuntersuchung Teil A

Aus dem gelegten Venenzugang wurde mit Hilfe einer 5 ml Spritze venöses Blut entnommen und im hausinternen Labor untersucht.

#### 3.4.1 Hämatokrit und Gesamteiweiß

Unmittelbar nach der Blutentnahme stand die Probe im Labor zur Untersuchung zur Verfügung. Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde das Blut in Hämatokritkapillaren, 75 mm / 75 µl, Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Eberstadt, Deutschland, gefüllt und zentrifugiert. Anschließend konnte der Hämatokrit mit Hilfe einer Messtabelle abgelesen werden. Die Konzentration des Gesamteiweiß wurde mit Hilfe eines Refraktometers (HRM-18, A. Krüss Optronic GmbH, Hamburg, Deutschland) aus dem Plasma bestimmt, welches sich durch das Zentrifugieren in der Hämatokritkapillare befand.

### **3.4.2 Laktatwert**

Aus dem Blut, das aus dem Venenzugang entnommen wurde, wurde mit Hilfe eines Accutrend® Plus Handgeräts der Firma Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland, der Laktatwert bestimmt.

### **3.4.3 Elektrolyte, SBE und pH-Wert**

Die Elektrolyte, der SBE und der pH-Wert wurden mit Hilfe eines Radiometers (ABL80 Flex Basic BGA Nr. 285148, Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) aus dem venös entnommen Blut gemessen.

## **3.5 Erheben von Schmerzscores Teil A**

Es wurden bei den Patienten, die in der Pferdeklinik Wahlstedt untersucht wurden, drei Schmerzscores und zwei abgeleitete Schmerzscores zur Beurteilung des Schmerzgrads aufgenommen. Außerdem wurde für diese Patienten der Schweregrad der Kolik anhand eines Gravity Scores erhoben und mit einem Sepsis Score der Schweregrad der Sepsis bestimmt. Bei den Pferden, die zur Sedation mit einem  $\alpha$ 2-Agonisten behandelt wurden, wurden die Scores erst erhoben, nachdem davon auszugehen war, dass die Wirkung des Sedativums nicht mehr relevant war. Somit wurden bei den Patienten, die Xylazin erhielten, erst nach zwei Stunden nach der letzten Gabe die Scores erhoben.

### **3.5.1 Erhebung des Schmerzscores mittels Horse Grimace Scale (HGS)**

Mit Hilfe des Horse Grimace Scale (HGS) (Costa et al. 2014) wurde Anhand der Mimik der Schmerzzustand der Patienten beurteilt. Die Patienten wurden nach 10 Minuten Adaptionsphase für 10 Minuten beobachtet und die Ohren, die Augen, die Gesichtsmuskulatur, die Nüstern und die Maul-Lippen-Partie nach dem Schema des HGS beurteilt (siehe Punkt 10.4). Die verteilten Punkte wurden am Ende addiert, so dass sich Punktzahlen von 0 - 15 ergaben. Anschließend wurden die Pferde mit 0 - 5 Punkten der Gruppe 1 (nicht / geringgradig schmerzhaft) zugeordnet. Patienten mit 6 - 10 Punkten wurden zu Gruppe 2 (mittelgradig schmerzhaft) geordnet und Patienten mit 11 - 15 Punkten zu Gruppe 3 (hochgradig schmerzhaft).

### **3.5.2 Erhebung des Schmerzscores mittels Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP)**

Nach Verbringen auf die Box und 10 Minuten Adaptionsphase wurde für jeden Patienten der Schmerzgrad erhoben. Dazu wurde zum einen der Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP) (van Loon und van Dierendonck 2015) genutzt. Die Pferde wurden dafür für 10 Minuten beobachtet und anhand ihrer Mimik beurteilt. Das

entsprechende Protokoll zur Erhebung des EQUUS-FAP befinden sich im Anhang (siehe Punkt 10.2). Am Ende wurde die Gesamtpunktzahl aus Spalte 3 berechnet (0 – 18 Punkte), woraus sich der Score des EQUUS-FAP (FAP) ergab. Zudem wurde ein Gewichtungsfaktor mit einbezogen, der in Spalte 4 des Protokolls (siehe Punkt 10.2) angegeben ist und woraus sich eine Gesamtpunktzahl von 0 – 28 ableiten ließ. Daraus ergab sich der Score für den EQUUS-FAP mit Gewichtungsfaktor (FAPW) (van Dierendonck und van Loon 2016). Für den FAP mit und ohne Gewichtungsfaktor wurde auch eine Gruppeneinteilung vorgenommen. Pferde mit einem FAP von 0 – 6 Punkten wurden in Gruppe 1 (nicht / geringgradig schmerzhaft) eingeteilt. Zu Gruppe 2 (mittelgradig schmerzhaft) zählten Pferde mit einem FAP von 7 – 12 Punkten und Pferde mit 13 – 18 Punkten gehörten der Gruppe 3 (hochgradig schmerzhaft) an. Für die sich aus dem FAPW ergebenden Punkte ergab sich folgende Gruppeneinteilung: 0 – 9 Punkte: Gruppe 1 (nicht / geringgradig schmerzhaft); 10 – 19 Punkte: Gruppe 2 (mittelgradig schmerzhaft); 20 – 28 Punkte: Gruppe 3 (hochgradig schmerzhaft).

### **3.5.3 Erhebung des Schmerzscore mittels Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (Equus-COMPASS)**

Als weiterer Schmerzscore wurde der Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS, COMPASS) (van Loon und Van Dierendonck 2015) herangezogen. Bei dieser Skala wurde zur Beurteilung des Schmerzzustands neben physiologischen Daten auch das Verhalten genutzt. Zudem wurde der ein Gewichtungsfaktor mit einbezogen, so dass der EQUUS-COMPASSW als weitere Schmerzskala zur Verfügung stand (van Dierendonck und van Loon 2016). Das entsprechende Protokoll befindet sich im Anhang (siehe Punkt 10.3).

Durch die Ermittlung der Gesamtpunktzahl mit und ohne Gewichtungsfaktor (Tab. 7 Spalte 4) wurden zwei verschiedene Scores erhoben. Den Score für den EQUUS-COMPASS (COMPASS) erhielt man durch Berechnung der Gesamtpunktzahl ohne Gewichtungsfaktor (0 – 42). Bezieht man den Gewichtungsfaktor aus Spalte 4 des Protokolls (siehe Punkt 10.3) mit ein, erhält man den Score für den EQUUS-COMPASS mit Gewichtungsfaktor (COMPASSW) (0 – 51). Die Patienten wurden wiederum in drei Gruppen eingeteilt. Pferde mit einem COMPASS von 0 – 14 zählten zu Gruppe 1 (nicht / geringgradig schmerzhaft), Pferde mit einem COMPASS von 15 – 28 zählten zu Gruppe 2 (mittelgradig schmerzhaft) und zu Gruppe 3 (hochgradig schmerzhaft) zählten Pferde mit einem COMPASS von 29 – 42. Für die Werte des COMPASSW galt folgende Eingruppierung: 0 – 17: Gruppe 1 (nicht / geringgradig schmerzhaft); 18 – 34: Gruppe 2 (mittelgradig schmerzhaft); 35 – 51: Gruppe 3 (hochgradig schmerzhaft).

### **3.5.4 Erhebung des Gravity Scores**

Um den Schweregrad der Kolik einzuschätzen, wurde der Gravity Score nach Grulke et al. (2001) verwendet. Dabei wurden die rektale Untersuchung, die Darmgeräusche, die abdominale Auftreibung und die Schmerzausprägung nach dem Schema unter Punkt 10.5 im Anhang beurteilt. Die Patienten konnten mit Hilfe dieses Scores einem Schweregrad der Kolik (GS) und somit einer Gruppe (Gruppe 1: geringer Schweregrad; Gruppe 2 mittlerer Schweregrad; Gruppe 3 hoher Schweregrad) zugeordnet werden. Der höchste Wert (1, 2 oder 3), der bei einem der vier Parameter festgestellt wurde, galt als der für diesen Patienten gültige GS bzw. als Zugehörigkeit in die entsprechende Gruppe. Innerhalb dieses Scores wurde die Schmerzausprägung so definiert, dass Pferde, die auf leichte Analgetika gut ansprachen, unter den Schweregrad 1 fallen. Patienten, die erst auf stärkere Analgetika wie Flunixin-Meglumin ansprachen, fielen unter Schweregrad 2. In Schweregrad 3 wurden Patienten eingeordnet, die zur Schmerzunterdrückung  $\alpha$ 2-Agonisten in Kombination mit einem Opioid (Butorphanol) benötigten, oder Patienten, die eine Depression zeigten. Das entsprechende Protokoll befindet sich im Anhang (siehe Punkt 10.5).

### **3.5.5 Erhebung des Sepsis Scores**

Bei jedem Patienten wurde zusätzlich ein Sepsis Score erhoben. Dazu wurde der Sepsis Score nach Grulke et al. (2001) genutzt. Es wurden die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, der Hämatokrit, der systolische arterielle Druck und die Laktatkonzentration im Blut beurteilt (siehe Punkt 10.6). Nach Grulke et. al (2001) wird auch der Harnstoffstickstoff als weiterer Parameter genutzt, der für diese Studie allerdings nicht zur Verfügung stand. Auch bei diesem Score galt der höchste Wert, der einem der fünf Parameter zugeordnet werden konnte, als ausschlaggebend für die Zuordnung zum Schweregrad der Sepsis (SS) und Einteilung in Gruppen (Gruppe 1: keine oder geringe Sepsis; Gruppe 2: mittelschwere Sepsis; Gruppe 3: schwere Sepsis). Um im späteren Verlauf einen besseren Vergleich der unterschiedlichen Scores zu erreichen, wurden alle Pferde, die einen Score von 4 erreichten, mit in die Gruppe derjenigen gezählt, die einen Score von 3 aufwiesen. Das entsprechende Protokoll befindet sich im Anhang (siehe Punkt 10.6).

### **3.6 Diagnosestellung und Behandlung Teil A**

Anhand der Befunde aus der klinischen Allgemeinuntersuchung, der speziellen Kolikuntersuchung und der Blutuntersuchung (Hämatokrit, Gesamteiweiß, Laktatwert, pH-Wert, SBE und Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium)) wurden Diagnosen erstellt. Ein Teil der Pferde wurde ausschließlich konservativ behandelt, ein Teil wurde chirurgisch versorgt und ein anderer Teil der Patienten musste euthanasiert werden. Bei den chirurgisch behandelten Pferden wurde die Diagnose intraoperativ bestätigt, bei den konservativ

behandelten Pferden und den Pferden, die ohne vorherige chirurgische Versorgung euthanasiert wurden, konnte zum Teil nur eine Verdachtsdiagnose erhoben werden. Bei einigen Pferden mit Verdacht auf Magenzulzera wurde eine Endoskopie am folgenden Tag durchgeführt, so dass die Diagnose bestätigt werden konnte (siehe Tabelle 4).

*Tabelle 4: Behandlungsart der Patienten aus Teil A (n = 49).*

<b>Behandlungsart</b>	<b>Pferd (LfNr.)</b>	<b>Anzahl (n)</b>
Konservativ mit Therapieerfolg	2, 5, 6, 8, 10, 13, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 47, 48	29
Chirurgisch mit Therapieerfolg	4, 14, 33	3
Euthanasiert nach chirurgischer Behandlung	7, 11, 12, 27, 37	5
Euthanasiert ohne vorherige chirurgische Behandlung	1, 3, 9, 16, 17, 22, 24, 31, 39, 42, 46, 49	12
Euthanasiert an Tag 1	1, 3, 7, 9, 11, 12, 17, 22, 24, 27, 31, 39, 42, 46, 49	15
Euthanasiert an Tag 2	16, 37	2

*LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; n = Anzahl*

### **3.7 Messung der Herzfrequenzvariabilität und der Herzfrequenz**

Nach Erhebung der Schmerzscores wurde ein mindestens 5 Minuten langes störungsfreies EKG aufgenommen. Dazu wurden 4 Skintact®-Klebelektroden der Firma Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich, an der linken Seite des Brustkorbs angebracht. Die gelbe (vorne links) und die grüne Elektrode (hinten links) wurden auf Höhe des Ellbogenhöckers angebracht, die rote Elektrode (vorne rechts) und die schwarze Nullpunktelektrode wurden etwa 10 cm unterhalb des Widerrists angeklebt, so dass sich eine modifizierte bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung ergab. Ein Televet-100® EKG-Gerät der Firma Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland, wurde an die Elektroden angeschlossen und den Pferden mit einer einfachen Mullbinde um den Hals gehängt. Anschließend wurde ein mindestens 5 Minuten langes EKG aufgezeichnet, bei dem ein Bandpass Filter von 50 Hz eingesetzt wurde, um von vornherein bei den Messungen Artefakte durch Unruhe des Pferdes zu korrigieren. Per Bluetooth wurden die aufgenommenen EKG-Daten an einen Laptop gesendet. Mit Hilfe des Televet-Programms

konnten die R-Zacken markiert und die Abstände zwischen den R-Zacken berechnet werden. Die errechneten Abstände wurden in eine TXT-Datei umgewandelt und konnten so mit Hilfe der HRV-Software Kubios HRV Standard Version 3.3.0, Biosignal Analysis & Medical Imaging Group, Departement für Physik, Universität Kuopio, Finnland, ausgewertet werden. Folgende Grundeinstellungen wurden in dieser Software eingestellt:

- **Artefaktkorrektur:** Es wurde eine Artefaktkorrektur angewendet, um physiologische Artefakte im EKG herauszufiltern. In dieser Studie waren AV-Blöcke die einzigen physiologischen Artefakte, die einige Pferde zeigten. So zeigten an Tag 1 die Patienten 2, 8, 35 und 47, an Tag 2 (folgender Tag) die Patienten 2, 8, 10, 29 und 47 und an Tag 3 (Tag der Entlassung) die Patienten 2, 8 und 47 AV-Blöcke. Mit der Einstellung „Very low“ werden NN-Intervalle korrigiert, die mehr als 0,45 sec vom benachbarten NN-Intervall abweichen. Da Pferde eine verhältnismäßig ruhige Herzfrequenz aufweisen, reicht diese Stufe aus, um AV-Blöcke herauszufiltern.
- **Lambda:** Über die berechnete RR-Intervall-Serie wird durch die HRV-Software eine Trendlinie gezogen. Die RR-Intervall-Serie besitzt manchmal störende niederfrequente Trendlinienkomponenten, die mit Hilfe eines Trendlinienbereinungsverfahrens entfernt werden. Durch Lambda kann ein Cut-off-Wert bestimmt werden, ab dem ein zeitlich variierender Hochpassfilter greift und der LF-Bereich abgeschnitten wird. Somit können störende niederfrequente Trendlinienkomponenten abgeschnitten werden. Um einen Cut-off-Wert von 0,016 Hz zu erreichen, wurde Lambda auf 5000 gesetzt. Ein noch niedrigerer Cut-off-Wert, der unterhalb des unteren Grenzwertes der LF-Frequency-Band liegt, konnte mit Hilfe von diesem Programm nicht erreicht werden, da das Programm ursprünglich für die Humanmedizin entwickelt wurde.
- **Interpolation der RR-Intervall Zeitachse:** Nicht alle RR-Intervalle sind sachgemäß exakt gleich. Zur Berechnung der Frequenzbereichsparameter mittels Fast Fourier Transformation (FFT) müssen die RR-Intervalle exakt gleich sein, so dass eine kubische Spline-Interpolation der RR-Intervall Zeitachse bei 4 Hz notwendig war.
- **Frequenzbereiche:** Der LF-Bereich wurde von 0,005 bis 0,07 Hz definiert, der HF-Bereich von 0,07 bis 1 Hz.
- **Zeitfensterbreite und Zeitfensterüberschneidung:** Das FFT-Spektrum wird mit Hilfe des Welch's Programm berechnet. Um die Varianz des Welch's Programms möglichst klein zu halten, wurde eine Zeitfensterbreite von 150 sec gewählt und eine Zeitfensterüberschneidung von 50%. Somit erhält man drei Zeitfenster, aus denen für das Welch's Programm der Durchschnitt berechnet.

Nach der Berechnung erhielt man Werte der Zeitbereichsparameter und der Frequenzbereichsparameter. In dieser Studie wurden folgende Parameter der zeitbezogenen Analyse untersucht: MeanRR, SDNN, RMSSD, NN50 und pNN50. In dieser Studie wurden folgende Parameter der frequenzbezogenen Analyse untersucht: LF, HF und LF/HF-Ratio. Aus den EKG-Daten wurde die mittlere Herzfrequenz (MeanHR) in Schlägen pro Minute (bpm) errechnet.

### **3.8 Bestimmung des Blutdrucks und des SVR-Index**

Nach der Aufnahme des EKGs wurde eine Blutdruckmessung mittels High-Definition-Oszillometrie (HDO) durchgeführt. Dazu wurde ein Blutdruckmessgerät Vet HDO MD Equine® der Firma S+B med Vet GmbH, Babenhausen, Deutschland, verwendet. Es wurde die große blaue Manschette an der Schweifbasis angebracht, so dass diese der Arteria coccygea mediana fest aber nicht einschnürend anlag. An diese Manschette wurde das Blutdruckmessgerät angeschlossen, welches wiederum über ein USB-Transferkabel mit einem Laptop verbunden war. Auf dem Laptop war die zugehörige MDS-Software installiert, durch die eine Gain (Verstärkung) von 140 eingestellt wurde, um das Signal für die Blutdruckmessung zu verdeutlichen. Zunächst wurde bei jedem Pferd eine Messung durchgeführt, um eine automatische Kalibration zu erreichen. Im Anschluss wurden drei Blutdruckmessungen gemacht und aus den gemessenen Werten der Durchschnitt errechnet. Dabei wurde ein Druck von 240 mmHg über die Manschette ausgeübt und die Ablassrate automatisiert durchgeführt.



*Abbildung 1: Angebrachte Schweifmanschette mit Verbindung zum Blutdruckmessgerät der Firma S+B med Vet GmbH, Babenhausen, Deutschland.*

Bei den in dieser Studie verwendeten Parametern handelte es sich um die folgenden:

- Systolischer arterieller Blutdruck (SBD) in mmHg
- Mittlerer arterieller Blutdruck (MBD) in mmHg
- Diastolischer arterieller Blutdruck (DBD) in mmHg

Es musste immer darauf geachtet werden, dass die Messungen ohne Artefakte erhoben wurden. Zudem wurden die erhaltenen Graphiken auf folgende Kriterien überprüft: Lineare Ablassrate, Glockenform der Druckkurve und keine Artefakte. Messungen, die im Ergebnis nicht diesen Kriterien entsprachen, wurden wiederholt. Bei einigen Pferden war es aufgrund zu starker Unruhe nicht möglich, drei gültige Messungen durchzuführen, so dass nur zwei Messungen zur Berechnung des Blutdrucks zur Verfügung standen. Dies war an Tag 1 bei den Pferden mit den laufenden Nummern 7, 17, 24, 28 und 30 der Fall. Die Pferde mit den laufenden Nummern 2 und 15 zeigten an Tag 2 zu viele Artefakte in den Messungen, so dass auch hier nur zwei Messungen genutzt werden konnten. Gleiches galt an Tag drei für die Patienten mit den laufenden Nummern 4, 6, 19 und 21. Neben den oben genannten Parametern konnte mit Hilfe der MDS-Software der SVR-Index bestimmt werden. Für die Bestimmung der SVR steht bei dieser Messmethode das HZV nicht zur Verfügung. Um näherungsweise einen Wert für die SVR zu erhalten, wurde der SVR-Index bestimmt. Dieser setzt sich aus dem MBD (= maximale Amplitudenhöhe = 100%) und dem prozentualen Anteil der prä-systolischen Amplituden zusammen. Indem ein Fadenkreuz über die ersten gleichhohen Ausschläge der Graphik der Pulswellen gelegt wurde, wurde der SVR-Index durch die Software errechnet. Auch hier wurde der Durchschnitt von drei Messungen berechnet.

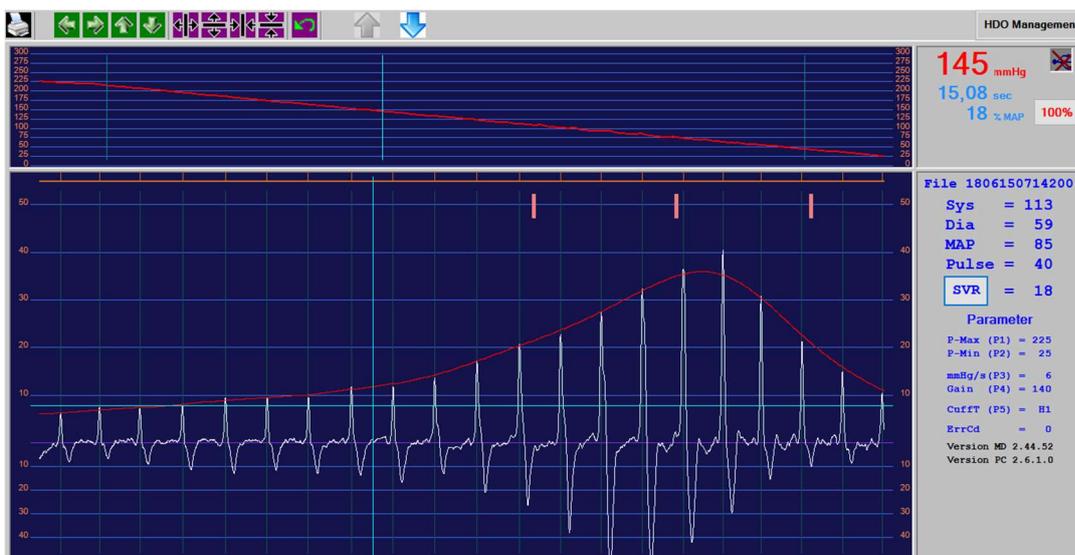


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Blutdruckkurve mit blauem Fadenkreuz zur Bestimmung des SVR-Index mit Hilfe der MDS-Software.

### **3.9 Nachfolgeuntersuchungen Teil A**

Alle Pferde, die nicht euthanasiert werden mussten, wurden am folgenden Tag und am Tag der Entlassung erneut untersucht, um den derzeitigen Zustand des Patienten zu beurteilen und den Therapieerfolg zu kontrollieren.

#### **3.9.1 Nachfolgeuntersuchung am folgenden Tag (Tag 2) Teil A**

Die Patienten, die bis zum nächsten Morgen konservativ behandelt worden waren, wurden am folgenden Tag erneut untersucht. Die Patienten aus Teil A dieser Studie wurden in der Zeit von 7.00 – 9.00Uhr morgens untersucht. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da hier in diesem Stall die meiste Ruhe vor dem Füttern und Misten gegeben war und um mögliche Beeinflussungen der HRV-Werte durch zirkadiane Schwankungen zu vermeiden. Es wurden bei diesen Patienten (außer den euthanasierten Patienten) alle oben genannten Schmerzscores erhoben und dann ohne vorherige Manipulation das EKG für die HRV-Analyse in der Box aufgenommen und dann die Blutdruckmessung vorgenommen. Erst im Anschluss nach Erhebung dieser Daten wurden die Parameter der allgemeinen Untersuchung erhoben, sowie eine rektale und ultrasonographische Untersuchung durchgeführt. Eine venös entnommene Blutprobe wurde hinsichtlich des Hämatokrits und des Gesamteiweiß untersucht. Auch weiterführende Untersuchungen wie beispielsweise Endoskopien wurden erst im Anschluss vorgenommen. Einige konservativ behandelte Pferde standen zu diesem Zeitpunkt noch unter Medikation. Den Patienten 5, 6, 20, 29, 37, 41 und 45 wurde der Protonenpumpenhemmer Omeprazol maximal 8 Stunden vor den Messungen verabreicht. Die Pferde 2, 18 und 48 standen unter MCP (Metoclopramid) zur Anregung der Magen-Darm-Motorik. Patient 16 erhielt zwei Stunden vor der Nachuntersuchung Metamizol zur Analgesie. Patient 37 erhielt neben Omeprazol auch Buscopan und Metamizol eine Stunde vor den Untersuchungen. Dieser Patient wurde erst nach den Untersuchungen von Tag 2 chirurgisch versorgt. Auch Patient 22 musste mit weiteren Medikamenten versorgt werden. Dabei handelte es sich um Flunixin-Meglumin und Metronidazol, die etwa sechs Stunden vor erneuten Messungen verabreicht wurden. Bei allen anderen konservativ behandelten Pferden war die letzte Gabe von Medikamenten mindestens 12 Stunden her.

Die zu diesem Zeitpunkt chirurgisch versorgten und nicht euthanasierten Pferde (LfNr. 4,14 und 33) wurden ebenfalls am folgenden Morgen nachuntersucht. Ähnlich wie bei den konservativ behandelten Patienten wurden erst das EKG für die HRV-Analyse geschrieben, dann die Blutdruckmessung gemacht und die Schmerzscores erhoben. Ebenso wurden die allgemeine Untersuchung und eine Blutuntersuchung zur Bestimmung des Hämatokrits und Gesamteiweiß durchgeführt sowie ultrasonographische Befunde erhoben. Allerdings wurde

auf die rektale Untersuchung verzichtet, um den intraoperativ bereits stark strapazierten Darm nicht weiter zu reizen. Vor der Narkose für die OP bekamen die drei Pferde zur Sedierung Romifidin und zur Analgesie Flunixin-Meglumin und Levomethadon. Zur Narkoseeinleitung erhielten sie Ketamin und Midazolam. Die Narkose wurde per Isofluran-Inhalation aufrechterhalten. Während der Narkose bekamen die Pferde eine Dauertropfinfusion mit Lidocain. Für eine entspanntere Aufstehphase wurde erneut Romifidin verabreicht. Zudem wurden die Pferde noch vor der OP mit Penicillin und Gentamicin antibiotisch abgedeckt. Alle drei Pferde erhielten nach der Aufstehphase, also noch vor den Messungen, Omeprazol und eine Lidocain-Dauertropfinfusion. Den Pferden 14 und 33 wurde zusätzlich MCP und Konstigmin zur Anregung der Magen-Darmmotorik subkutan injiziert.

### **3.9.2 Nachfolgeuntersuchung am Tag der Entlassung (Tag 3) Teil A**

Die konservativ behandelten Pferde und die chirurgisch versorgten Pferde wurden am Tag ihrer Entlassung noch einmal untersucht. Es wurde erneut bei den Patienten aus Teil A dieser Studie zwischen 7:00Uhr und 9:00Uhr morgens ein EKG geschrieben und die HRV-Parameter analysiert, der Blutdruck wurde gemessen und anschließend die Schmerzscores erhoben. Die allgemeine Untersuchung erfolgte danach. Auf eine rektale Untersuchung und eine ultrasonographische Untersuchung sowie Blutuntersuchungen wurde bei allen Patienten verzichtet, da sie sich klinisch in einem gesunden Zustand zeigten. Zu diesem Zeitpunkt standen folgende Patienten noch unter Medikation: 5, 6, 20, 21, 29, 33, 41 und 45. Bei dem Medikament handelte es sich ausschließlich um Omeprazol. Alle anderen Patienten hatten mindestens 24 Stunden vor der Messung keine medikamentöse Behandlung mehr erhalten. Das Pferd mit der laufenden Nummer 13 wurde vorzeitig aus der Klinik entlassen, so dass es zu diesem Zeitpunkt nicht mehr für die Studie untersucht werden konnte. Die Patienten 16, 22 und 37 wurden zwischen Tag 2 und Tag 3 euthanasiert, so dass auch diese Patienten für keine weiteren Messungen zur Verfügung standen.

## **3.10 Kontrollgruppe**

### **3.10.1 Anamnese und Vorbehandlung der Kontrollgruppe**

Neben den Pferden, die aufgrund von Koliksymptomatik in die Tierklinik Wahlstedt überwiesen wurden, wurden 12 Pferde untersucht, die in einem schmerzfreien Zustand in die Tierklinik Wahlstedt gebracht wurden und als Kontrollgruppe dienen sollten. Dabei handelte es sich um Pferde, die zu einer Gastroskopie, Arthroskopie, Zahnbehandlung oder Griffelbein-OP in die Klinik überwiesen wurden. Es wurden nur Patienten in die Studie einbezogen, die bei der Gastroskopie keine besonderen Befunde zeigten oder bei denen der

Grund für die Arthroskopie bis zu diesem Zeitpunkt keinen schmerzhaften Zustand verursachte. Die Pferde, welche zur Zahnbehandlung eingestallt wurden, zeigten bei der Behandlung ebenfalls keinen Befund, der bis zu diesem Zeitpunkt Schmerz verursachen konnte. Die Pferde, welche zur Griffelbein-OP eingestallt wurden, zeigten im Schritt und im Stehen keine besonderen Befunde, so dass auch diese in einem schmerzfreien Zustand überwiesen wurden. Keines dieser Pferde stand zu diesem Zeitpunkt unter Medikation. Bei den Patienten handelte es sich um fünf Wallache und sieben Stuten. Sie zeigten ein Durchschnittsalter von 10 (2 - 9) Jahren, eine durchschnittliche Körpergröße von 161 (142 - 174) cm bei einem durchschnittlichen Gewicht von 558 (415 – 685) kg KM. Es handelte sich um Pferde, die im Sport eingesetzt oder freizeitlich geritten wurden (siehe Tabelle 5).

*Tabelle 5: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht, Nutzung und Grund der Einlieferung in die Klinik der Kontrollpferde (n = 12).*

<b>Pferd (LfNr.)</b>	<b>Ge- schlecht</b>	<b>Rasse</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Größe in cm</b>	<b>Gewicht in kg KM</b>	<b>Nutzung</b>	<b>Grund der Einlieferung</b>
<b>101</b>	Wallach	Pony	12	145	441	Freizeit	Gastroskopie
<b>102</b>	Stute	Warmblut	5	164	507	Sport	Arthroskopie
<b>103</b>	Stute	Warmblut	13	169	578	Freizeit	Griffelbein
<b>104</b>	Stute	Warmblut	19	154	497	Freizeit	Zahn
<b>105</b>	Wallach	Warmblut	2	160	516	Freizeit	Arthroskopie
<b>106</b>	Wallach	Norweger	16	154	584	Freizeit	Zahn
<b>107</b>	Stute	Warmblut	11	174	644	Sport	Griffelbein
<b>108</b>	Stute	Warmblut	10	174	685	Sport	Gastroskopie
<b>109</b>	Wallach	Warmblut	3	155	478	Freizeit	Gastroskopie
<b>110</b>	Stute	Pony	10	142	415	Freizeit	Gastroskopie
<b>111</b>	Stute	Warmblut	16	171	685	Freizeit	Gastroskopie
<b>112</b>	Wallach	Warmblut	5	172	660	Freizeit	Sarkoid- Entfernung

*LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten*

### **3.10.2 Untersuchungen der Pferde der Kontrollgruppe am Tag der Einlieferung (Tag 1)**

Am Tag der Einlieferung (Tag 1) wurden die Pferde der Kontrollgruppe einer allgemeinen Untersuchung, wie unter 3.1 beschrieben, unterzogen. Es wurde ein EKG zur Berechnung

der HRV-Parameter geschrieben (siehe Punkt 3.7) und eine Blutdruckmessung gemacht (siehe Punkt 3.8). Ebenso wurden alle oben genannten Schmerzscores erhoben, wie unter 3.5 erklärt. Eine spezielle Kolikuntersuchung wurde aufgrund fehlender Relevanz für den Patienten nicht durchgeführt, ebenso keine Blutuntersuchungen. Daher konnten der Gravity Score und der Sepsis Score nicht ermittelt werden.

### 3.10.3 Untersuchungen der Pferde der Kontrollgruppe am folgenden Tag (Tag 2)

Die Untersuchungen und Messungen von Tag 1 wurden am folgenden Tag (Messzeitpunkt 2, Tag 2) zwischen 07.00Uhr und 9.00Uhr morgens wiederholt. Auch zu diesem Zeitpunkt stand keines dieser Pferde unter Medikation.

## **Teil B**

### 3.11 Anamnese und Vorbehandlung Teil B

In der Zeit vom 04.01.2020 bis 17.04.2020 wurden Videodaten von 10 Pferden aufgezeichnet, die aufgrund von Koliksymptomatik in die Tierklinik der fzmb GmbH, Geranienweg 7, 99947 Bad Langensalza, eingeliefert wurden. Unter diesen Patienten waren 4 Wallache und 6 Stuten, die unterschiedlichen Rassen angehörten. Das durchschnittliche Alter betrug 13 Jahre (3-27 Jahre), die durchschnittliche Körpergröße betrug 161 cm (142-172 cm) und das durchschnittliche Gewicht lag bei 535 kg (350-660 kg). 1 Pferd wurde in der Zucht eingesetzt, 2 Pferde wurden im Sport eingesetzt und 7 Pferde wurden freizeitlich genutzt (siehe Tabelle 6).

*Tabelle 6: Geschlecht, Rasse, Alter, Größe, Gewicht und Nutzung der einzelnen Patienten aus Teil B (n = 10).*

<b>Pferd (LfNr.)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Rasse</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Größe in cm</b>	<b>Gewicht in kg KM</b>	<b>Nutzung</b>
1	Wallach	Warmblut	12	172	660	Sport
2	Stute	Warmblut	8	163	600	Sport
3	Stute	Warmblut	3	162	520	Freizeit
4	Stute	Warmblut	13	165	660	Zucht
5	Wallach	Warmblut	27	150	400	Freizeit
6	Stute	Warmblut	17	160	450	Freizeit
7	Wallach	Pony	13	142	350	Freizeit
8	Stute	Warmblut	13	165	500	Freizeit
9	Stute	Warmblut	17	170	600	Freizeit
10	Wallach	Paint Horse	22	160	610	Freizeit

*LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten*

Ein Teil der Pferde aus Teil B dieser Studie wurde ebenfalls mit Medikamenten durch den Haustierarzt 30-120 Minuten vor Ankunft in der Klinik vorbehandelt. In den meisten Fällen handelte es sich um das Parasympathikolytikum Butylscopolamin und / oder das NSAID Metamizol. Drei Pferde erhielten das NSAID Flunixin-Meglumin, ein Pferd das NSAID Meloxicam. Zwei Pferde wurde mit dem Corticosteroid Dexamethason vorbehandelt (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7: Verabreichte Medikamente durch den Haustierarzt vor Überweisung an die Klinik für die Patienten aus Teil B (n = 10).*

Pferd (LfNr.)	Medikamente	Pferd (LfNr.)	Medikamente	Pferd (LfNr.)	Medikamente
1	-	2	B, M	3	B, F
4	B, M	5	Me	6	B, M
7	-	8	M	9	M, F, Dx
10	B, F, Dx				

*LfNr.* = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; *B* = Butylscopolamin; *Dx* = Dexamethason; *F* = Flunixin-Meglumin; *M* = Metamizol; *Me* = Meloxicam

### 3.12 Allgemeine Untersuchung, spezielle Kolikuntersuchung und Blutuntersuchung Teil B

Die allgemeine Untersuchung, die spezielle Kolikuntersuchung und die Blutuntersuchung wurden auch für die Pferde vorgenommen, die in Bad Langensalza untersucht wurden. Dabei wurden die Untersuchungen nach demselben Schema wie unter Punkt 3.2 - 3.4 beschrieben durchgeführt.

Einige Pferde zeigten sich in ihrem Habitus derart schmerzhaft, dass während der speziellen Kolikuntersuchung eine Medikation notwendig war. Dabei handelte es sich um das Parasympathikolytikum Butylscopolamin, die NSAIDs Flunixin-Meglumin und Metamizol, das Corticosteroid Dexamethason und/oder die  $\alpha$ 2-Agonisten Xylazin und Detomidin (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Verabreichte Medikamente während der speziellen Kolikuntersuchung für die Patienten aus Teil B, die medikamentös behandelt wurden (n = 5).*

Pferd (LfNr.)	Medikamente	Pferd (LfNr.)	Medikamente	Pferd (LfNr.)	Medikamente
1	B, Bu, De, F	4	B, Bu, De, Dx F	5	F, M
8	B, Dx, F, X	9	F, M		

*LfNr.* = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; *B* = Butylscopolamin; *Bu* = Butorphanol; *De* = Detomidin; *Dx* = Dexamethason; *F* = Flunixin-Meglumin; *M* = Metamizol; *X* = Xylazin

### 3.13 Erheben eines Schmerzscore Teil B

Nach Verbringen auf die Box und 10 Minuten Adaptionsphase wurde auch für jeden Patienten in der Tierklinik der fzmb GmbH Bad Langensalza der Schmerzgrad erhoben. Dazu wurde der Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP) (van Loon und van Dierendonck 2015) genutzt, wie unter Punkt 3.5.2 beschrieben, allerdings wurde keine Gruppeneinteilung vorgenommen. Bei den Pferden, die zur Sedation mit einem  $\alpha$ 2-Agonisten behandelt wurden, wurden die Scores erst erhoben, nachdem davon auszugehen war, dass die Wirkung des Sedativums nicht mehr relevant war. Somit wurde bei Patient 8, der Xylazin erhielt, erst nach zwei Stunden nach der letzten Gabe der Schmerzscore erhoben. Die Patienten mit den LfNr. 1 und 4 erhielten Detomidin während der speziellen Kolikuntersuchung. Für Patient 4 wurde erst vier Stunden nach letztmaliger Gabe der FAP erhoben. Das Pferd mit der laufenden Nummer 1 zeigte sich derart schmerzhaft, dass es dreimal mit Detomidin behandelt werden musste und daher bis zur Erhebung des FAP kein zeitlicher Abstand von 4 Stunden gegeben sein konnte. Es wurde nach 30 Minuten nach der ersten Gabe von Detomidin beurteilt.

### 3.14 Diagnosestellung und Behandlung Teil B

Anhand der Befunde aus der klinischen Allgemeinuntersuchung, der speziellen Kolikuntersuchung und der Blutuntersuchung (Hämatokrit, Gesamteiweiß, Laktatwert, pH-Wert, SBE und Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium)) wurden Diagnosen erstellt. Ein Teil der Pferde wurde ausschließlich konservativ behandelt, ein Teil wurde chirurgisch versorgt und ein anderer Teil der Patienten musste euthanasiert werden (siehe Tabelle 9). Bei den chirurgisch behandelten Pferden wurde die Diagnose intraoperativ bestätigt, bei den konservativ behandelten Pferden und den Pferden, die ohne vorherige chirurgische Versorgung euthanasiert wurden, konnte zum Teil nur eine Verdachtsdiagnose erhoben werden. Bei einigen Pferden mit Verdacht auf Magenzulzera wurde eine Endoskopie am folgenden Tag durchgeführt, so dass die Diagnose bestätigt werden konnte.

*Tabelle 9: Behandlungsart der Patienten aus Teil B (n = 10).*

Behandlungsart	Pferd (LfNr.)	Anzahl (n)
Konservativ mit Therapieerfolg	2, 3, 6, 7, 10	5
Euthanasiert nach chirurgischer Behandlung	9	1

Fortsetzung von Tabelle 9: Behandlungsart der Patienten aus Teil B (n = 10).

Behandlungsart	Pferd (LfNr.)	Anzahl (n)
Euthanasiert ohne vorherige chirurgische Behandlung	1, 4, 5, 8	4
Euthanasiert an Tag 1	1, 4, 5, 8	4
Euthanasiert an Tag 2	9	1

LfNr. = laufende Nummer des jeweiligen Patienten; n = Anzahl

### 3.15 Aufnahme und Bearbeitung der Videodaten

Es wurden vier Standard Full-HD Video-Kameras der Firma Hartford Electronics GmbH, Dortmund, Deutschland, in drei Boxen der Tierklinik der fzmb GmbH, Geranienweg 7, 99947 Bad Langensalza, aufgehängt und installiert. Die Boxen waren 2,7 m breit, 5 m lang und 3,1 m hoch. Es befand sich jeweils eine Kamera auf ca. 120 cm Höhe mittig an der Seite der Box mit der Boxentür, um Gesichtsaufnahmen der Patienten aufzuzeichnen. Außerdem befanden sich zwei Kameras zur Aufzeichnung des gesamten Pferdes direkt unter der Decke in den Ecken, die der erstgenannten Kamera gegenüber lagen. Eine weitere Kamera befand sich zentral direkt unter der Decke, um das ganze Pferd darzustellen. Im späteren Verlauf wurden die zwei Kameras in den Ecken durch eine Kamera ersetzt, die mittig direkt unter der Decke an der Seite angebracht wurde, die der Tür gegenüber lag, um auch mit dieser Kamera das gesamte Pferd darzustellen.



Abbildung 3: Aufhängung der Kamera zur Erkennung der Mimik an der Box.



*Abbildung 4: Aufhängung der Kamera unter der Decke und der zwei Videokameras in den Ecken zur Erkennung des gesamten Pferdes.*

Die Patienten in Bad Langensalza wurden während der Zeit, in der sie sich auf der Box befanden, gefilmt. Die Aufzeichnungen wurden mit einem digitalen Videorecorder aufgenommen, indem 12 Bilder pro Sekunde festgehalten wurden. Im Anschluss wurden die Daten lokal gespeichert und an die Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Informatik der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Berlin, Deutschland übermittelt und dort ausgewertet. Die Bilder wurden in der Länge gestaucht, so dass sich ein quadratischer Bildausschnitt ergab. Da aufgrund des nicht statischen Hintergrunds die BGE schlecht anwendbar war, wurden Key-Points zu Bildern von Pferden annotiert und die Erkennung dieser Key-Points mit Hilfe eines Deep Neuronal Networks „OpenPose“ (Cao et al. 2019) antrainiert. Zudem war es möglich mit Hilfe des Frameworks „TensorFlow“ (Abadi et al. 2016) eine Maske zu erstellen, die die Pixel im Bild wiedergab, welche durch das Pferd beansprucht wurden. Diese Masken wurden ebenfalls antrainiert mit dem Network „Deeplab v3“ (Chen et al. 2018). Um eine ausreichend gute Generalisierbarkeit zu gewährleisten, wurden für den Fall der Masken insgesamt ca. 4000 Bilder aus eigener Datenbasis der Humboldt-Universität Berlin und öffentlich zugänglichen Datenbanken antrainiert. Die Annotation der Key-Points war aufwendiger, aber auch hier wurden ca. 1200 Bilder aus beiden Datenbanken für das Training genutzt. Die Masken und Key-Points wurden dann mit vier Bildern pro Sekunde detektiert. Der „Kalman filter“ wurde angewendet, um die Ausreiser der Key-Points durch Filterung zu verbessern. Es stellte sich heraus, dass die Detektion der

Key-Points sehr vielversprechend ist, da man damit genau den Ort und die Ausrichtung des Pferdes bestimmen kann. Sie ist aber stark abhängig von der Sichtbarkeit des gesamten Pferdes im Bild, was leider selten gegeben war. Diese Methode wurde erst nach der Aufnahme der Daten eingeführt, also konnte auf den gewählten Öffnungswinkel der Kamera kein Einfluss mehr genommen werden. Um dennoch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden die detektierten Pferdmasken genutzt. Diese erstellten Pferdmasken wurden aufsummiert für die jeweiligen Zeiträume (s.u.) und das Ergebnis der Summierung dann grafisch mittels Matplotlib (Hunter 2007) als Heatmap (HM) dargestellt. Zudem wurde nach der Klassifikation der Optical Flow (OF) mit Hilfe der Software OpenCV Version 4.4 (Bradski 2000) ermittelt. Dazu wurden die pixelweise ermittelten OFs (beschränkt auf die Pixel der Pferdemaske) zusammengeführt zu einem durchschnittlichen Bewegungsvektor, der grafisch als Zeitreihe mittels Matplotlib (Hunter 2007) dargestellt wurde und im weiteren als OF beschrieben wird. Beim OF handelte es sich hier um eine Bewegungsanalyse, bei der ermittelt wurde, um welchen Prozentsatz der Pixel (insgesamt 2.073.600 Pixel) sich die Maske innerhalb einer Sekunde verschob. Somit ergab sich für die weitere Auswertung die Einheit %/s. Bei der HM wurde grafisch aufgezeigt, an welchen Standorten sich die Patienten innerhalb der Box im Verhältnis zur Zeit befanden. Dies wurde farblich dargestellt, wobei blau eine geringe zeitliche Beanspruchung der Pixel bedeutet, über grün bis gelb bei mittlerer zeitlichen Beanspruchung. Die Farbe Rot wurde genutzt, um zeitlich stark beanspruchte Pixel zu kennzeichnen. Ausgewertet wurden die Videodaten für den OF und die HM, die für eine Stunde lang aufgezeichnet wurden, direkt im Anschluss an das Erheben des Schmerzscores mit Hilfe des FAPs. Die Patienten 6 und 7 wurden kurzzeitig aus der Box herausgeholt, so dass sich die Aufnahmen für Patient 6 auf 44 Minuten verkürzten und für Patient 7 auf 25 Minuten. Der OF wurde für die Daten von der Kamera mittig unter der Decke ermittelt. Aufgrund zu großer toter Winkel hätte die Auswertung des OF für die andere Kamera unter der Decke falsche Aussagen geliefert. Die generierten Graphiken der HM wurden aus gleichem Grund ebenfalls nur für die Videodaten der Kamera mittig unter der Decke erstellt und um 90° gedreht, so dass die Graphik so zu interpretieren war, dass sich die Seite mit der Boxentür an der oberen Bildkante befand.



Abbildung 5: Ausschnitt aus einem Video aufgenommen durch die Kamera zentral unter der Decke.

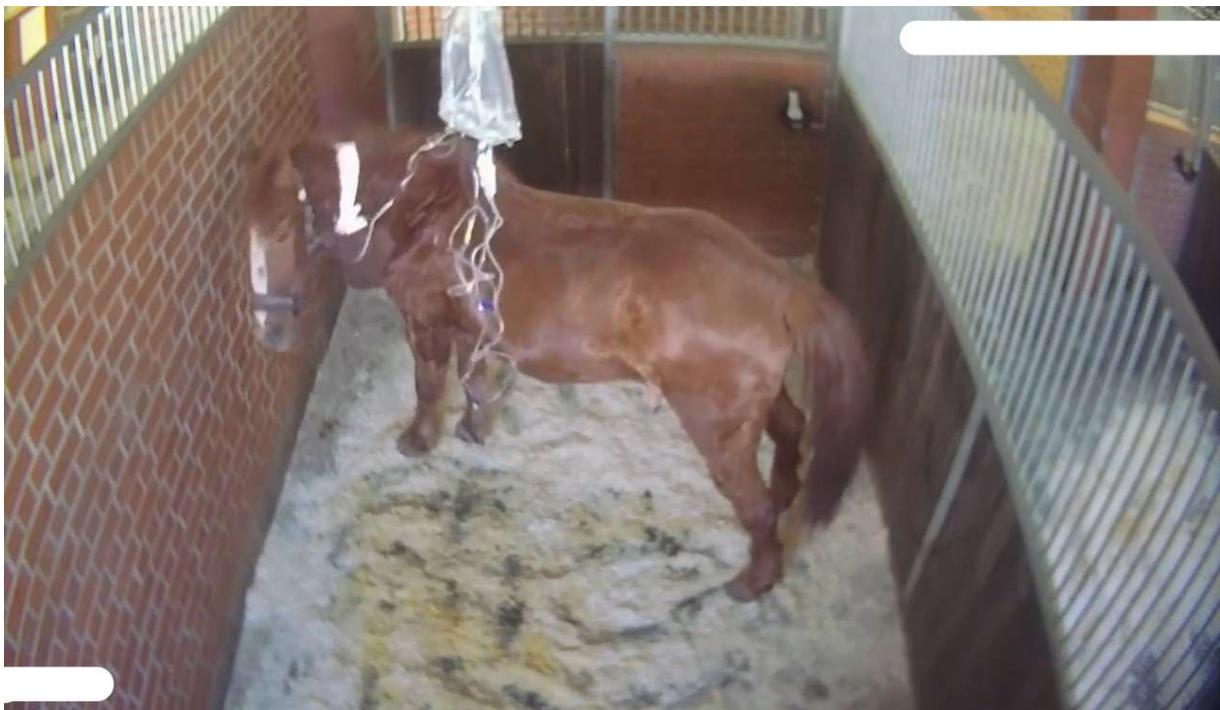


Abbildung 6: Ausschnitt aus einem Video aufgenommen mit der Kamera im hinteren Teil der Box.



### **3.16 Nachfolgeuntersuchungen Teil B**

Auch die Pferde aus Teil B dieser Studie, die nicht euthanasiert werden mussten, wurden am folgenden Tag und am Tag der Entlassung erneut untersucht, um den derzeitigen Zustand des Patienten zu beurteilen und den Therapieerfolg zu kontrollieren.

#### **3.16.1 Nachfolgeuntersuchung am folgenden Tag (Tag 2) Teil B**

Die Patienten, die bis zum nächsten Morgen konservativ behandelt worden waren, wurden am folgenden Tag erneut untersucht. Bei den Patienten, die zur Videodatenanalyse gefilmt wurden, wurde der Schmerzscore mittels FAP erhoben und weiterhin Videodaten aufgezeichnet. Dafür wurde ein Zeitpunkt zwischen 8.00Uhr und 10.00Uhr morgens gewählt, in dem die größtmögliche Ruhe im Stall gegeben war. Ausgewertet wurden dann wiederum die Videodaten, die für eine Stunde nach Erhebung des FAP aufgezeichnet wurden. Erst nach Erhebung der Videodaten für eine Stunde wurden die Parameter der allgemeinen Untersuchung erhoben, sowie eine rektale und ultrasonographische Untersuchung durchgeführt. Eine venös entnommene Blutprobe wurde hinsichtlich des Hämatokrits und des Gesamteiweiß untersucht. Auch weiterführende Untersuchungen wie beispielsweise Endoskopien wurden erst im Anschluss vorgenommen. Einige konservativ behandelte Pferde standen zu diesem Zeitpunkt noch unter Medikation. Dem Patienten 3 wurde der Protonenpumpenhemmer Omeprazol 8 Stunden vor den Messungen verabreicht. Die Pferde mit den laufenden Nummern 7 und 9 erhielten an Tag 2 ca. zwei Stunden vor den Messungen Flunixin-Meglumin. Bei allen anderen konservativ behandelten Pferden war die letzte Gabe von Medikamenten mindestens 12 Stunden her.

#### **3.16.2 Nachfolgeuntersuchung am Tag der Entlassung (Tag 3) Teil B**

Die konservativ behandelten Pferde und die chirurgisch versorgten Pferde wurden am Tag ihrer Entlassung noch einmal untersucht. Von den Patienten in Bad Langensalza wurden ausschließlich der Schmerzscore mittels FAP aufgenommen und Videodaten erhoben und die Daten ausgewertet, die für eine Stunde nach Erhebung des Schmerzscores aufgezeichnet wurden. Auch an diesem Tag wurde dafür ein Zeitpunkt gewählt, in dem die größtmögliche Ruhe im Stall gegeben war, was an diesem Tag zwischen 8.00Uhr und 11.00Uhr morgens der Fall war. Die allgemeine Untersuchung erfolgte danach. Auf eine rektale Untersuchung und eine ultrasonographische Untersuchung sowie Blutuntersuchungen wurde bei allen Patienten verzichtet, da sie sich klinisch in einem gesunden Zustand zeigten. Zu diesem Zeitpunkt stand der Patient mit der LfNr. 3 noch unter Medikation. Bei dem Medikament handelte es sich ausschließlich um Omeprazol.

## 4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerstatistikprogramms IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 25.0. Die graphische Darstellung erfolgte ebenfalls mit diesem Programm sowie mit Hilfe von Microsoft® Excel®, Version 2016. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von PD Dr. med. vet. habil. Roswita Merle vom Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie der Freien Universität Berlin.

### Teil A

#### 4.1 Vergleich der verschiedenen Scores untereinander

Zunächst wurden die Patienten mit den laufenden Nummern 1 - 49 bei den unterschiedlichen Scores in Gruppen eingeteilt, wie unter 3.5 beschrieben. Danach wurden die Daten der drei Schmerzskalen (HGS, EQUUS-FAP, EQUUS-COMPASS), der abgeleiteten Schmerzskalen (EQUUS-FAPW, EQUUS-COMPASSW), des Gravity Scores sowie des Sepsis Scores untereinander auf Übereinstimmung innerhalb der Gruppen an Tag 1 mit Hilfe des Kappa-Tests nach Cohen überprüft. An Tag 2 wurden der GS und der SS nicht mehr erhoben. Also wurden an Tag 2 die Schmerzscores und die abgeleiteten Schmerzscores untereinander auf Übereinstimmung überprüft. An Tag 3 wurden alle Patienten Gruppe 1 zugeordnet, so dass hier kein Vergleich möglich war.

Dabei galt folgende Skala zur Beurteilung des Kappa-Wertes:

0,81 - 1: Fast perfekte Übereinstimmung

0,61 - 0,8: Gute Übereinstimmung

0,41 - 0,6: Moderate Übereinstimmung

0,21 - 0,4: Faire Übereinstimmung

0,01 - 0,2: Wenig Übereinstimmung

≤ 0: Kaum Übereinstimmung

#### 4.2 Zusammenhang der HRV- und Blutdruck-Parameter mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Um zu untersuchen, ob es einen linearen Zusammenhang zwischen den Parametern (Blutdruckparameter und Herzfrequenzvariabilitätsparameter) und dem FAP an Tag 1 bei den Patienten 1 – 49 gab, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Zuerst wurden die Daten mittels deskriptiver Statistik auf Normalverteilung geprüft. RMSSD, NN50, pNN50 und LF/HF zeigten für Tag 1 keine Normalverteilung. Nach Logarithmieren dieser Parameter konnte eine Normalverteilung angenommen werden, so dass in diesen Fällen die weitere statistische Auswertung mit den logarithmierten Daten erfolgte. Die übrigen Parameter waren

normalverteilt. Innerhalb der linearen Regression wurde  $R^2$  bestimmt, um zu untersuchen, inwieweit die Streuung der Parameter nur von der Streuung des FAP abhängig war oder inwieweit andere Faktoren die Streuung des Parameters ebenfalls beeinflussen. Es wurde mit Hilfe der linearen Regression (ANOVA) geprüft, ob es einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Parametern und FAP an Tag 1 gab. Konnte ein linearer Zusammenhang angenommen werden, wurde der Regressionskoeffizient ( $b$ ) ermittelt, dessen Signifikanz der Signifikanz der ANOVA entsprach, da jeweils nur ein Einflussfaktor untersucht wurde.

Die gleiche Statistik wurde auch an Tag 2 für die neu ermittelten FAP-Werte angewendet. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Daten normalverteilt, so dass das Logarithmieren nicht notwendig war.

An Tag 3 zeigte keiner der Patienten einen schmerzhaften Zustand, so dass auf die Auswertung an Tag 3 verzichtet wurde.

#### **4.3 Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter und des FAP über den gesamten Messverlauf**

Mit Hilfe nicht parametrischer Tests mit Messwiederholungen wurde untersucht, ob es innerhalb der Parameter (Blutdruckparameter und Herzfrequenzvariabilitätsparameter) sowie für den FAP, signifikante Unterschiede über den Messverlauf gab. Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman wurde spezifiziert, zwischen welchen Messzeitpunkten (Tag 1, Tag 2 und Tag 3) es signifikante Unterschiede gab.

#### **4.4 Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter der Kontrollen zwischen Tag 1 und Tag 2**

Mit Hilfe nicht parametrischer Tests wurde untersucht, ob sich die Messwerte der Kontrollen von Tag 1 zu Tag 2 unterschieden. Dazu wurde der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben angewendet.

#### **4.5 Vergleich der HRV- und Blutdruck-Parameter der Patienten mit denen der Kontrollen**

Es wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Messwerte der Patienten (Blutdruckparameter und Herzfrequenzvariabilitätsparameter) über den Messverlauf von Tag 1 zu Tag 3 anders verhielten als die Messwerte der Kontrollen über den Messverlauf von Tag 1 zu Tag 2. Mit der Kontrolle der Zwischensubjekteffekte wurde geprüft, ob sich die Patienten 1 – 49 von den Kontrollen signifikant unterschieden und mit Hilfe der Parameterschätzer spezifiziert, zu welchem Zeitpunkt sich die Patienten von den Kontrollen signifikant unterschieden.

## **Teil B**

### **4.6 Zusammenhang des OF mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Um zu untersuchen, ob es einen linearen Zusammenhang zwischen dem OF und dem FAP an Tag 1 bei den Patienten 1 – 10 gab, wurden die Daten mittels deskriptiver Statistik auf Normalverteilung geprüft und anschließend der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Die gleiche Statistik wurde auch an Tag 2 und Tag 3 für die neu ermittelten FAP-Werte angewendet.

Dabei galt folgende Skala zur Beurteilung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman:

0 = kein linearer Zusammenhang

0,01-0,2: schwach-linearer Zusammenhang

0,21-0,4: moderat-linearer Zusammenhang

0,41-0,6: gut-linearer Zusammenhang

0,61-0,8: sehr gut-linearer Zusammenhang

0,81-0,99: fast perfekter linearer Zusammenhang

1,0 = perfekter linearer Zusammenhang

### **4.7 Vergleich des OF über den gesamten Messverlauf**

Mit Hilfe nicht parametrischer Tests mit Messwiederholungen wurde untersucht, ob es innerhalb des OF sowie für den FAP bei den Patienten 50 - 59 signifikante Unterschiede über den Messverlauf gab. Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman wurde spezifiziert, zwischen welchen Messzeitpunkten (Tag 1, Tag 2 und Tag 3) es signifikante Unterschiede gab.

### **4.8 Vergleich des OF zwischen den konservativ behandelten Patienten und den chirurgisch behandelten oder euthanasierten Patienten**

Um zu untersuchen, ob es Unterschiede innerhalb des OFs zwischen den konservativ behandelten Patienten und den chirurgisch behandelten oder euthanasierten Patienten gab, wurden die Daten zunächst mittels deskriptiver Statistik auf Normalverteilung geprüft und mittels Levene-Test auf Homogenität getestet. Da die Daten normalverteilt waren und von Homogenität auszugehen war, wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

#### **4.9 Zusammenhang der HM mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten und Vergleich der HM über den gesamten Messverlauf**

Die statistische Auswertung der HM im Zusammenhang mit dem FAP erfolgte rein deskriptiv.

Für die Messwerte wurden der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet und angegeben. Zu dem Mittelwert wurde auch das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Für den FAP wurde anstatt des Mittelwerts der Median, das 25%-Quartil, das 75%-Quartil, Minimum und Maximum berechnet und angegeben.

## 5 Ergebnisse

### Teil A

#### 5.1 Ergebnisse der allgemeinen Angaben (Teil A)

##### 5.1.1 Probandengut (Teil A)

In der Pferdeklunik Wahlstedt wurden 49 Patienten untersucht. Sie zeigten ein durchschnittliches Alter von 15 Jahren  $\pm$  7 Jahre (3 – 29 Jahre), eine durchschnittliche Körpergröße von 160 cm  $\pm$  15 cm (120 – 182 cm) und ein durchschnittliches Gewicht von 560 kg KM  $\pm$  127 kg KM (300 – 950 kg). Unter den Patienten waren 28 Stuten (57,2 %), 20 Wallache (40,7 %) und ein Hengst (2,1 %). Warmblüter waren am stärksten vertreten (n = 29; 59,2 %), gefolgt von Isländern (n = 7; 14,3 %), Ponys (n = 6; 12,2 %) und Norwegern (n = 2; 4,1 %). Jeweils nur einmal kamen folgende Rassen vor: Araber, Haflinger, Kaltblut, Paint Horse und Tennessee Walker (jeweils 2,0%). 28 Pferde (57,1%) wurden freizeitlich geritten, 10 Pferde (20,4%) wurden im Sport eingesetzt und 5 Pferde (10,2%) in der Zucht. 6 Pferde (12,2%) wurden nicht mehr geritten und auf der Koppel gehalten.

##### 5.1.2 Probandengut der Kontrollgruppe

An der Studie nahmen neben den Patienten 12 Pferde als Kontrollgruppe teil. Sie zeigten ein durchschnittliches Alter von 10 Jahren  $\pm$  5 Jahre (2 – 19 Jahre), eine durchschnittliche Körpergröße von 161 cm  $\pm$  11cm (142 – 174 cm) und ein durchschnittliches Gewicht von 558 kg KM  $\pm$  95 kg KM (4215 – 685 kg). Unter den Patienten waren 7 Stuten (58,3 %) und 5 Wallache (40,7 %). Warmblüter waren am stärksten vertreten (n = 9; 75 %), gefolgt von 2 Ponys (16,7 %) und einem Norweger (n = 1; 8,3%). 9 Pferde (75,0 %) wurden freizeitlich geritten und 3 Pferde (25,0 %) wurden im Sport eingesetzt.

#### 5.2 Ergebnisse zur Kolikursache (Teil A)

Anhand der allgemeinen Untersuchung, der speziellen Kolikuntersuchung und der Blutuntersuchung wurde die Ursache der Kolik erörtert. Bei Pferden, bei denen eine Gastroskopie oder eine Exploration der Bauchhöhle nach Laparotomie durchgeführt wurde, wurde diese Untersuchung zur Diagnosestellung hinzugezogen. Konnten mehrere Ursachen für die Kolik gefunden werden, wurde die Hauptursache betrachtet. Bei den Ursachen für die Kolik wurde unterschieden zwischen Läsionen des Dünndarms, Läsionen des Dickdarms, Magenulzera, Magenrupturen, Tumoren und anderen Ursachen. Zum Teil konnte nur der Verdacht der Kolikursache geäußert werden.

Bei den Pferden, die in Wahlstedt untersucht wurden mit den laufenden Nummern 1, 7, 8, 14, 16, 24, 31, 37 und 49 (n = 9; 18,4 %) lag die Ursache für die Kolik oder der Verdacht für

die Ursache bei einer Läsion des Dünndarms. Bei den Pferden mit den laufenden Nummern 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 und 47 (n = 34; 69,4 %) war die Ursache eine Läsion des Dickdarms oder der Verdacht der Ursache eine Läsion des Dickdarms. Magenzulzera waren bei den Pferden mit den laufenden Nummern 6 und 29 (n = 2; 4,1 %) als Ursache festzustellen. Die Patienten mit den laufenden Nummern 11 und 17 (n = 2; 4,1 %) wiesen als Ursache eine Magenruptur auf. Bei den Patienten 34 und 48 (n= 2; 4,1 %) blieb die Ursache unklar.

### **5.3 Gründe des Klinikaufenthalts der Kontrollpferde**

5 Pferde (41,7) aus der Kontrollgruppe wurden für eine Gastroskopie in die Klinik gebracht. 2 Pferde (16,7%) wurden zur Arthroskopie eingestallt, 2 Pferde (16,7%) für eine Griffelbein-OP, 2 Pferde (16,7%) für eine Zahnsanierung und ein Pferd zur Sarkoid-Entfernung (8,3%).

### **5.4 Vergleich der verschiedenen Scores untereinander**

#### **5.4.1 Vergleich der Scores an Tag 1**

Um die Scores miteinander vergleichen zu können, wurde die Gruppeneinteilung der Patienten aus Wahlstedt herangezogen. Bei dem Vergleich der Scores untereinander an Tag 1 zeigte der Vergleich des COMPASS mit dem COMPASSW den höchsten Kappa-Wert von 0,847, gefolgt von dem Kappa-Wert 0,703 des Vergleichs des HGS mit dem FAPW. Einen hohen Kappa-Wert zeigte auch der Vergleich des HGS mit dem FAP (Kappa-Wert = 0,618) und der Vergleich des FAP mit dem FAPW (Kappa-Wert = 0,605). Bei dem Vergleich des FAP mit dem COMPASSW lag der Kappa-Wert bei 0,417. Bei dem kreuzweisen Vergleich der restlichen Scores untereinander lag der Kappa-Wert bei  $\leq 0,4$ , so dass die Scores weniger bis gar nicht in ihren Ergebnissen übereinstimmten (siehe Tabelle 10).

*Tabelle 10: Kappa-Werte nach Cohen beim Vergleich der verschiedenen Skalen untereinander an Tag 1.*

	HGS	FAP	FAPW	COMPASS	COMPASSW	SS	GS
HGS		0,618	0,703	0,334	0,381	0,083	0,154
FAP	0,618		0,605	0,371	0,417	0,094	0,139
FAPW	0,703	0,605		0,155	0,195	0,141	0,283
COMPASS	0,334	0,371	0,155		0,847	0,031	- 0,111
COMPASSW	0,381	0,417	0,195	0,847		0,037	- 0,149
SS	0,083	0,094	0,141	0,031	0,037		0,111
GS	0,154	0,139	0,283	-0,111	-0,149	0,111	

*HGS: Horse Grimace Scale; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain; FAPW: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain mit Gewichtungsfaktor; COMPASS = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment; COMPASSW = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment mit Gewichtungsfaktor; GS: Gravity Score; SS: Sepsis Score*

#### 5.4.2 Vergleich der Schmerzscores an Tag 2

An Tag 2 standen nur noch die Schmerzscores und die abgeleiteten Schmerzscores zum Vergleich untereinander zur Verfügung. Dabei zeigten der FAP und der FAPW mit einem Kappa-Wert von 0,833 den höchsten Wert, gefolgt von der Übereinstimmung des FAPW mit dem HGS bei einem Kappa-Wert von 0,728. Einen ähnlichen Wert erhielt man bei dem Vergleich des FAP mit dem HGS mit einem Kappa-Wert von 0,706. Deutlich geringere Kappa-Werte zeigten die Vergleiche des COMPASS und des COMPASSW untereinander, sowie mit den anderen Schmerzscores, wobei der Kappa-Wert bei diesen Vergleichen <0,4 war. Die Schmerzscores wurden an Tag 3 nicht mehr miteinander verglichen, da keines der Pferde einen schmerzhaften Zustand zeigte (siehe Tabelle 11).

*Tabelle 11: Kappa-Werte nach Cohen beim Vergleich der verschiedenen Scores untereinander an Tag 2.*

	HGS	FAP	FAPW	COMPASS	COMPASSW
HGS		0,706	0,728	0,129	0,749
FAP	0,706		0,833	0,211	0,681
FAPW	0,728	0,833		0,067	0,514
COMPASS	0,129	0,211	0,067		0,371
COMPASSW	0,749	0,681	0,514	0,371	

*HGS: Horse Grimace Scale; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain; FAPW: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain mit Gewichtungsfaktor; COMPASS = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment; COMPASSW = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment mit Gewichtungsfaktor*

## 5.5 Vergleich des FAP der Patienten aus Teil A über den gesamten Messverlauf

Nach der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman war an Tag 1 der FAP bei den Patienten 1 – 49 (Median 6; Minimum 0; Maximum 14; 25%-Quartil 3; 75%-Quartil 11,5) signifikant höher als an Tag 2 (Median 2; Minimum 0; Maximum 11; 25%-Quartil 0; 75%-Quartil 5) mit  $p = 0,006$  und signifikant höher als an Tag 3 (Median 0; Minimum 0; Maximum 3; 25%-Quartil 0; 75%-Quartil 1) mit  $p < 0,001$ . Der Unterschied von Tag 2 zu Tag 3 war nicht signifikant mit  $p = 0,056$ .

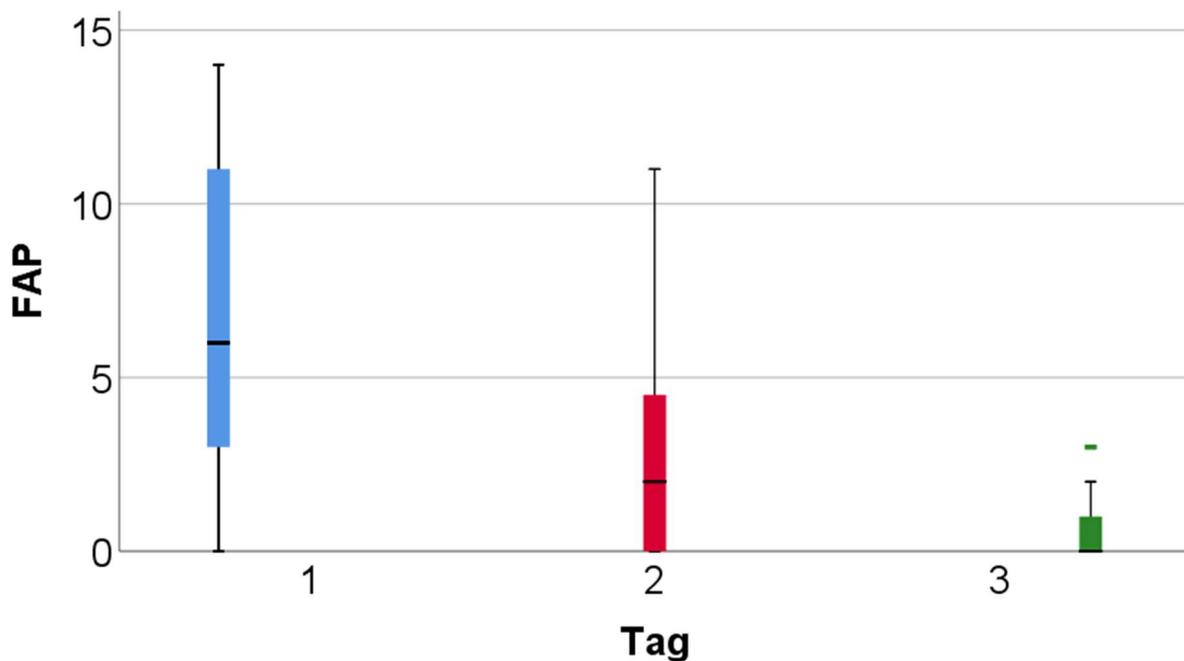


Abbildung 10: Grafische Darstellung des Medians des Schmerzscores (FAP) der Patienten aus Teil A an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); An Tag 1 zeigt die blaue Markierung die Quartile, an Tag 2 wird sie in Rot dargestellt und an Tag 3 in Grün. Der schwarze Längsbalken an Tag 1, 2 und 3 markiert Minimum und Maximum. Die grüne Markierung an Tag 3 zeigt einen Ausreißer.

## 5.6 Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilität

### 5.6.1 MeanHR

#### 5.6.1.1 Zusammenhang der MeanHR mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen MeanHR (Mittelwert  $50 \pm 13$  bpm) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p < 0,001$  und einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,264$ . Je höher der FAP war, desto höher war auch die MeanHR bei einem Regressionskoeffizienten von 1,444.

Auch an Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen MeanHR (Mittelwert  $40 \pm 11$  bpm) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,006$  und  $R^2 = 0,207$ . Je höher der FAP war, desto höher war auch die MeanHR bei einem Regressionskoeffizienten von 1,495.

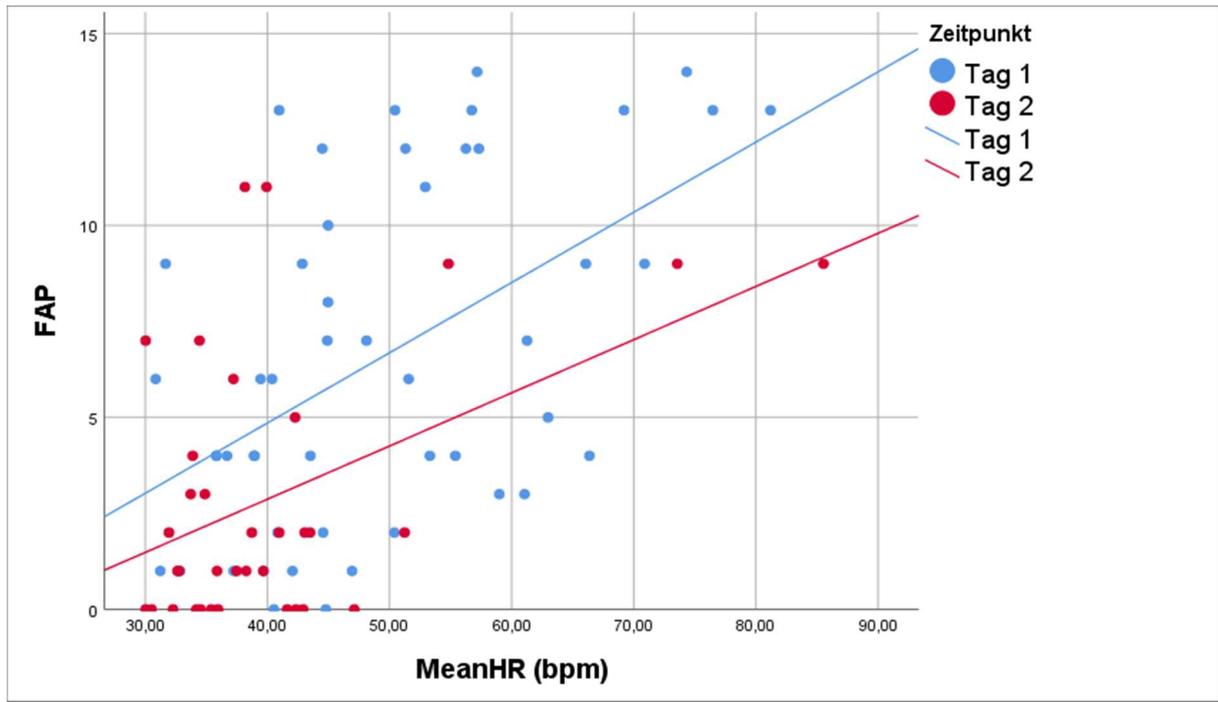


Abbildung 11: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von MeanHR in beats per minute (bpm) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.6.1.2 Vergleich der MeanHR über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war die MeanHR (Mittelwert  $50 \pm 13$  bpm) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant höher als an Tag 2 (Mittelwert  $40 \pm 11$  bpm) mit  $p = 0,004$ . Auch im Vergleich von Tag 1 zu Tag 3 (Mittelwert  $36 \pm 5$  bpm) war die MeanHR ebenfalls signifikant höher mit  $p < 0,001$ . Auch an Tag 2 war die MeanHR signifikant höher als an Tag 3 mit  $p = 0,047$ .

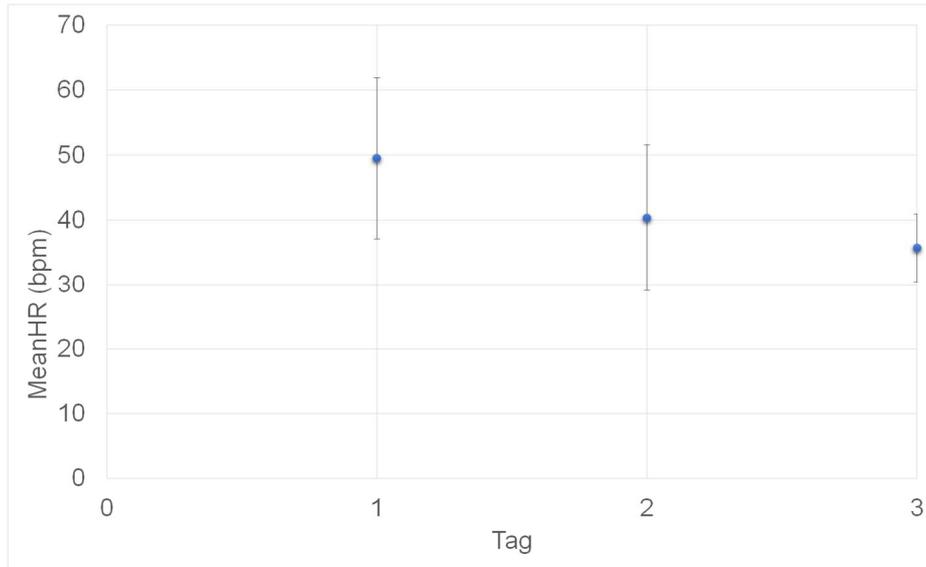


Abbildung 12: Grafische Darstellung des Mittelwerts der MeanHR in beats per minute (bpm) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.2 MeanRR

### 5.6.2.1 Zusammenhang der MeanRR mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen MeanRR (Mittelwert  $1286,36 \pm 310,57$  ms) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p < 0,001$  und  $R^2 = 0,237$ . Je höher der FAP war, desto niedriger war auch MeanRR bei einem Regressionskoeffizienten von  $-33,853$ .

Auch an Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen MeanRR (Mittelwert  $1564,61 \pm 299,70$  ms) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,018$  und  $R^2 = 0,158$ . Je höher der FAP war, desto niedriger war auch die MeanRR bei einem Regressionskoeffizienten von  $-34,247$ .

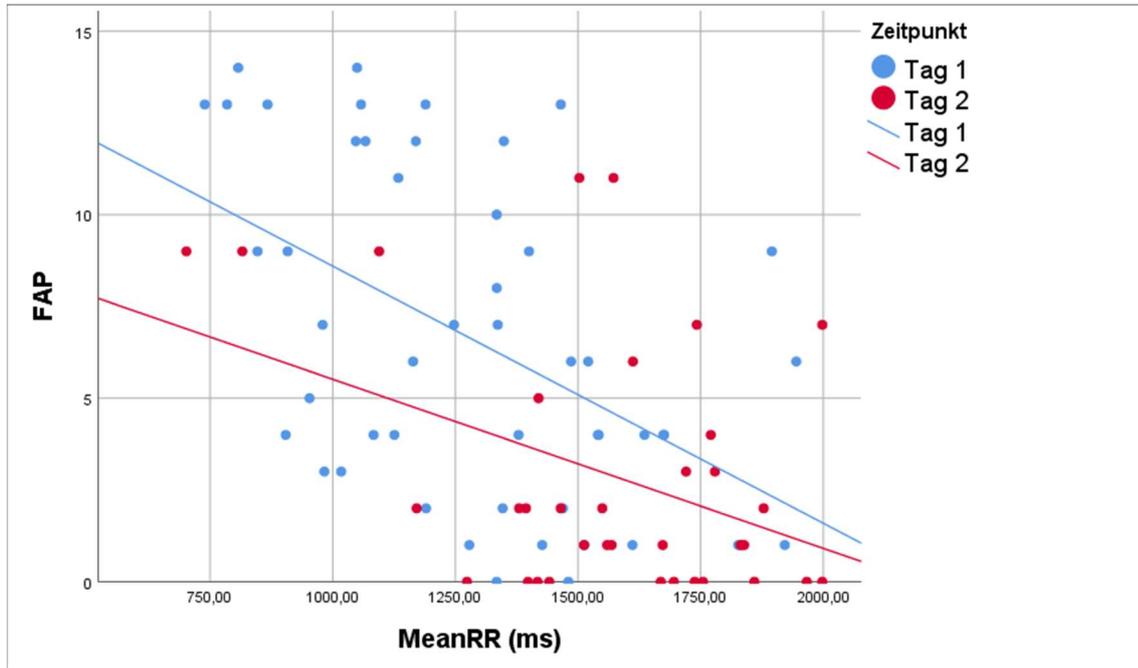


Abbildung 13: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von MeanRR in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.6.2.2 Vergleich der MeanRR über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war MeanRR (Mittelwert  $1286,36 \pm 310,57$  ms) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman signifikant niedriger als an Tag 2 (Mittelwert  $1564,61 \pm 299,70$  ms) mit  $p = 0,004$ . An Tag 1 war MeanRR ebenfalls signifikant niedriger als an Tag 3 (Mittelwert  $1716,55 \pm 243,87$  ms) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 war die MeanRR signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p = 0,047$ .

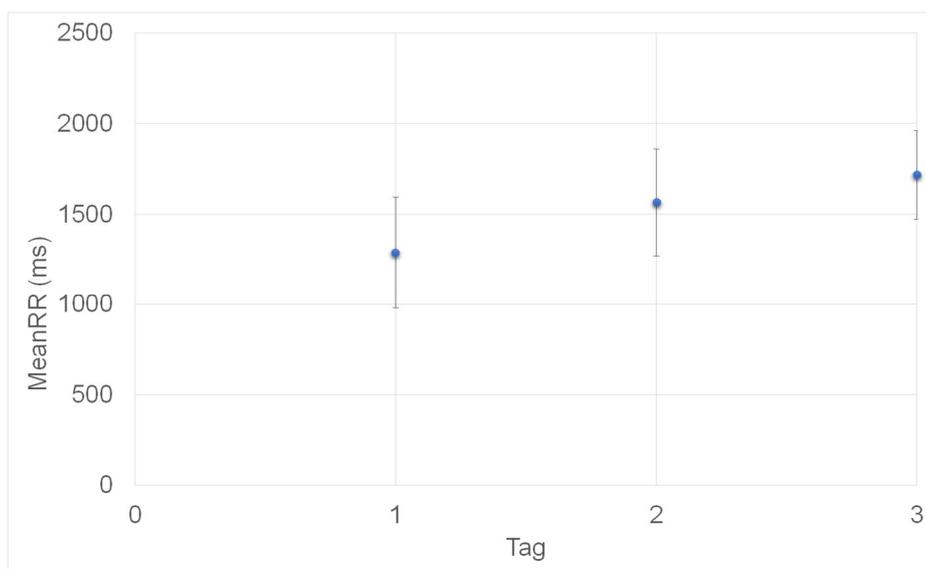


Abbildung 14: Grafische Darstellung des Mittelwerts der MeanRR in Millisekunden (ms) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

### 5.6.3 SDNN

#### 5.6.3.1 Zusammenhang von SDNN mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es keinen linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen SDNN (Mittelwert  $81,11 \pm 46,13$  ms) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,130$  und  $R^2 = 0,048$ .

Auch an Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen linearen Zusammenhang zwischen SDNN (Mittelwert  $78,95 \pm 30,50$  ms) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,668$  und  $R^2 = 0,006$ .

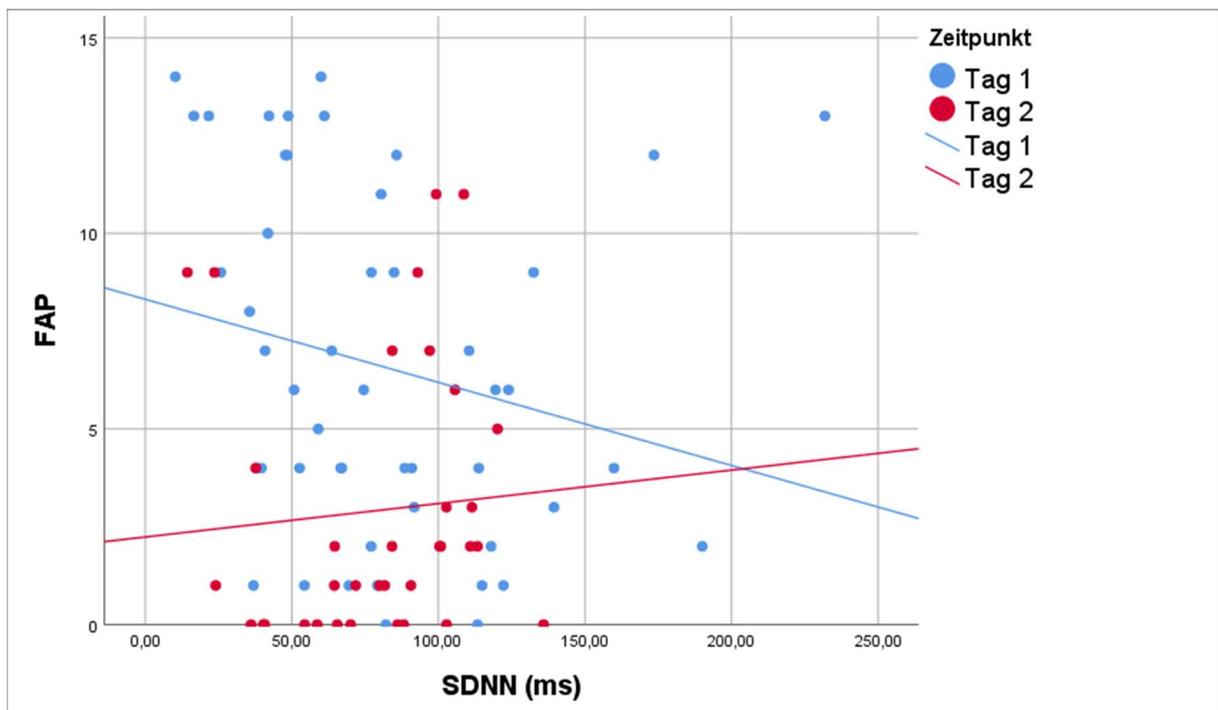


Abbildung 15: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von SDNN in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.6.3.2 Vergleich von SDNN über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war SDNN (Mittelwert  $81,11 \pm 46,13$  ms) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedmann signifikant niedriger als an Tag 3 (Mittelwert  $122,57 \pm 49,90$  ms) mit  $p = 0,004$ . An Tag 2 (Mittelwert  $78,95 \pm 30,50$  ms) war SDNN ebenfalls signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p < 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p = 0,612$ .

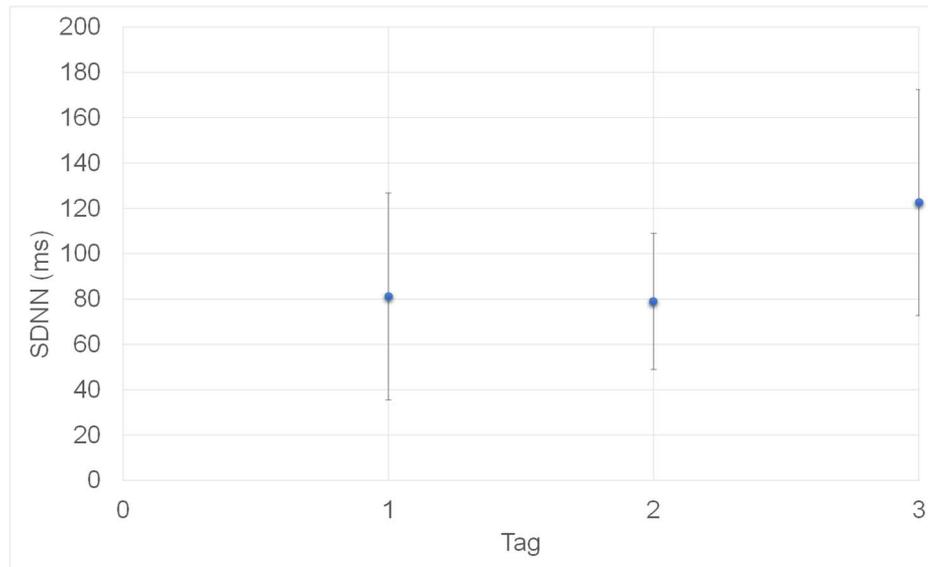


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Mittelwerts von SDNN in Millisekunden (ms) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.4 RMSSD

### 5.6.4.1 Zusammenhang von RMSSD mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen logRMSSD (Mittelwert  $1,71 \pm 0,33$  ms) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,013$  und  $R^2 = 0,124$ . Je höher der FAP war, desto niedriger war logRMSSD bei einem Regressionskoeffizienten von  $-0,026$ .

An Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen linearen Zusammenhang zwischen RMSSD (Mittelwert  $72,51 \pm 36,08$  ms) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,948$  und  $R^2 = 1,320E-4$ .

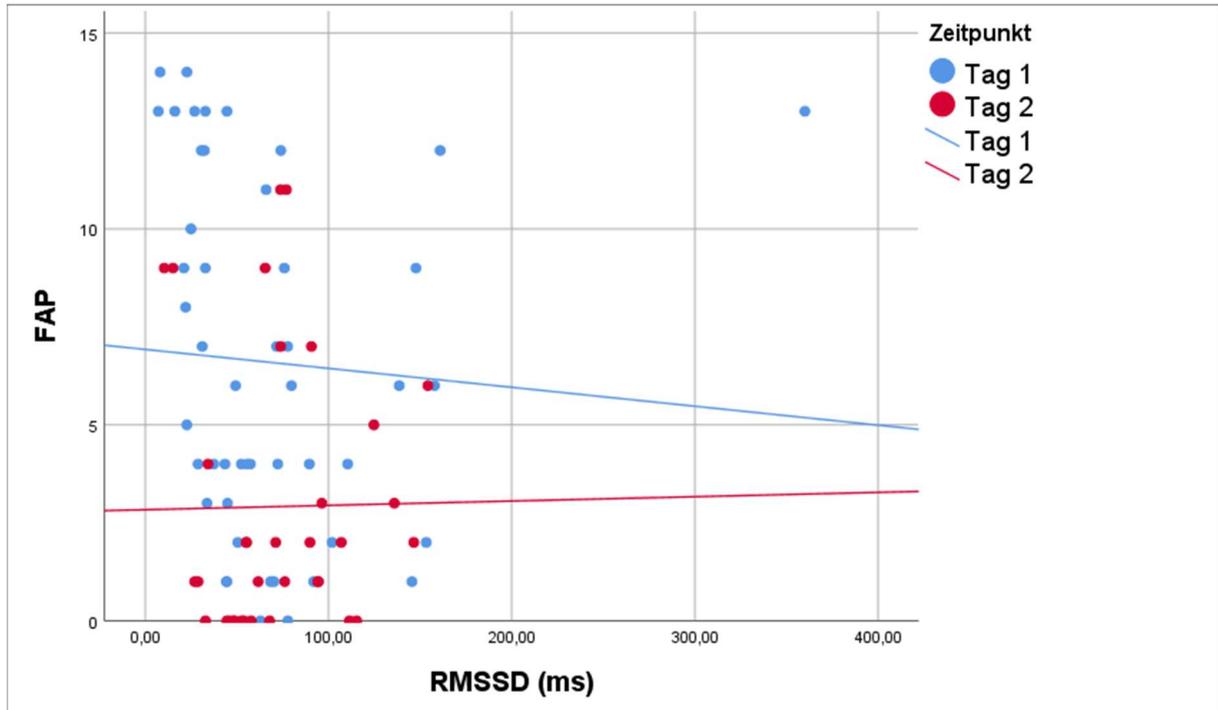


Abbildung 17: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von RMSSD in Millisekunden (ms) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.6.4.2 Vergleich von RMSSD über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war RMSSD (Mittelwert  $68,82 \pm 59,03$  ms) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant niedriger als an Tag 3 (Mittelwert  $108,40 \pm 43,69$ ) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 (Mittelwert  $72,51 \pm 36,08$  ms) war RMSSD ebenfalls signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p < 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p > 0,999$ .

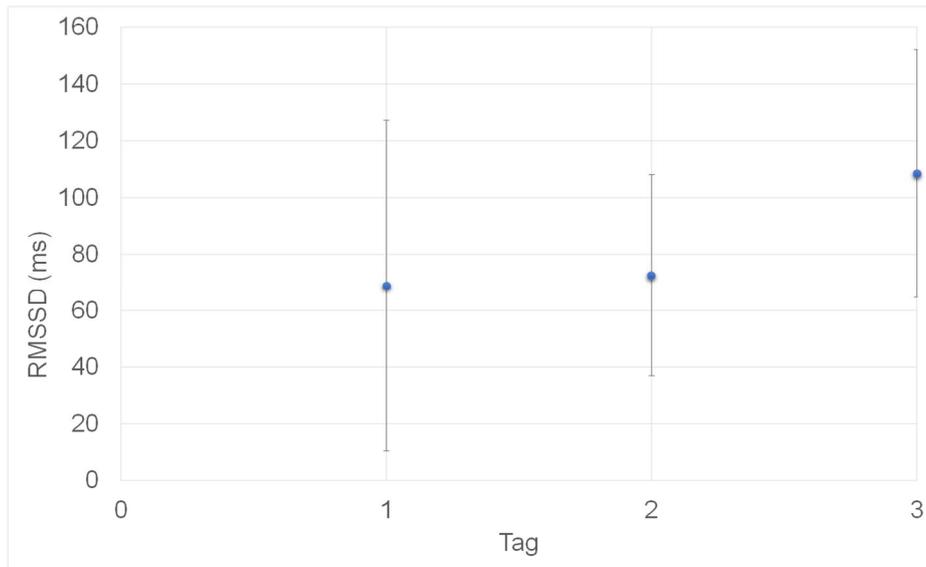


Abbildung 18: Grafische Darstellung des Mittelwerts von RMSSD in Millisekunden (ms) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.5 NN50

### 5.6.5.1 Zusammenhang von NN50 mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen logNN50 (Mittelwert  $1,65 \pm 0,45$  beats) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,016$  und  $R^2 = 0,123$ . Je höher der FAP war, desto niedriger war logNN50 bei einem Regressionskoeffizienten von  $-0,036$ .

An Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen NN50 (Mittelwert  $58,66 \pm 30,79$  beats) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,796$  und  $R^2 = 0,002$ .

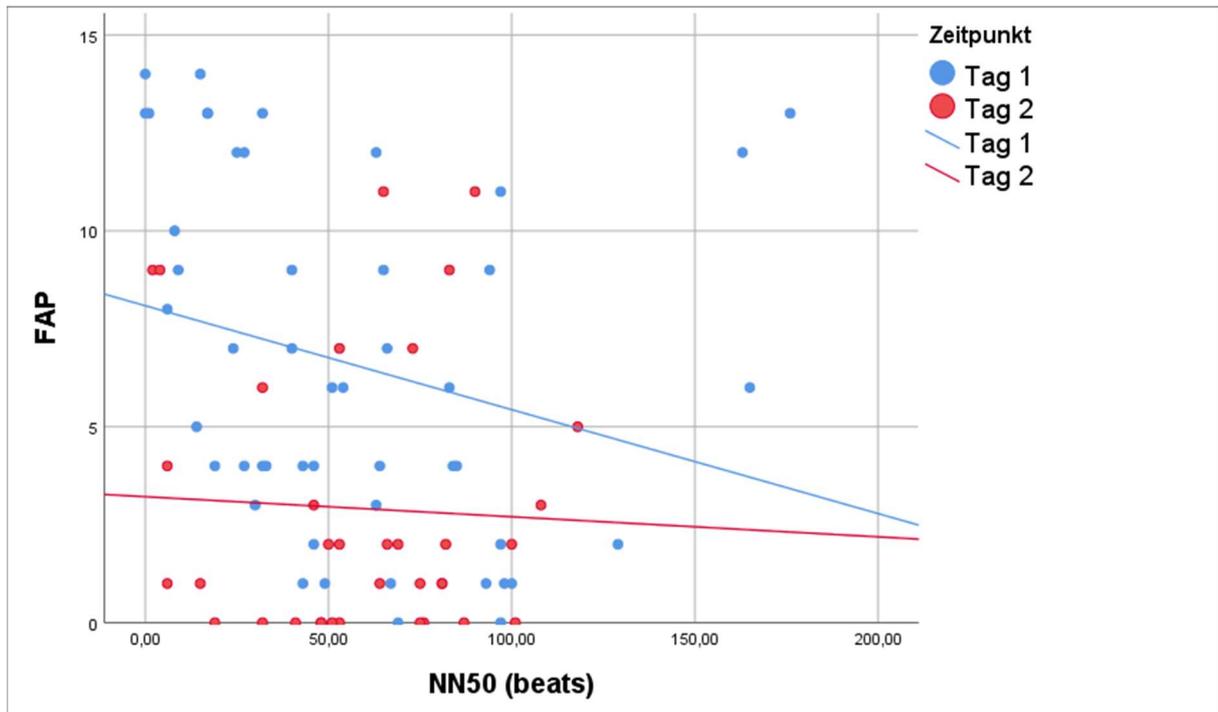


Abbildung 19: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von NN50 (beats) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.6.5.2 Vergleich von NN50 über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war NN50 (Mittelwert  $63,80 \pm 43,41$  beats) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant niedriger als an Tag 3 (Mittelwert  $80,58 \pm 25,42$  beats) mit  $p = 0,016$ . An Tag 2 (Mittelwert  $58,65 \pm 30,78$  beats) war NN50 ebenfalls signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p = 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p > 0,999$ .

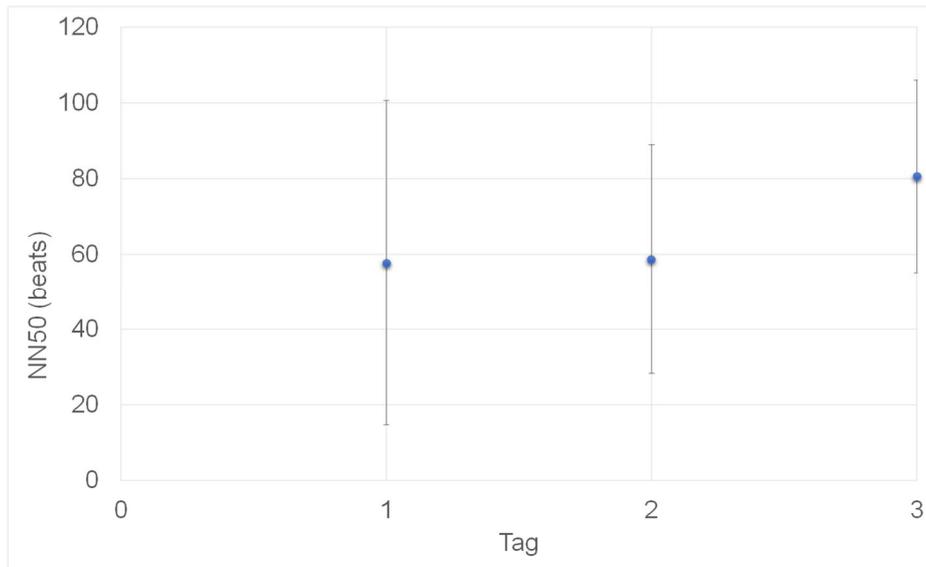


Abbildung 20: Grafische Darstellung des Mittelwerts von NN50 in Schlägen- (beats) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.6 pNN50

### 5.6.6.1 Zusammenhang von pNN50 mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen  $\log pNN50$  (Mittelwert  $1,27 \pm 0,49$  %) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,002$  und  $R^2 = 0,187$ . Je höher der FAP war, desto niedriger war  $\log pNN50$  bei einem Regressionskoeffizienten von  $-0,049$ .

An Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen linearen Zusammenhang zwischen  $pNN50$  (Mittelwert  $32,28 \pm 17,11$  %) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,516$  und  $R^2 = 0,013$ .

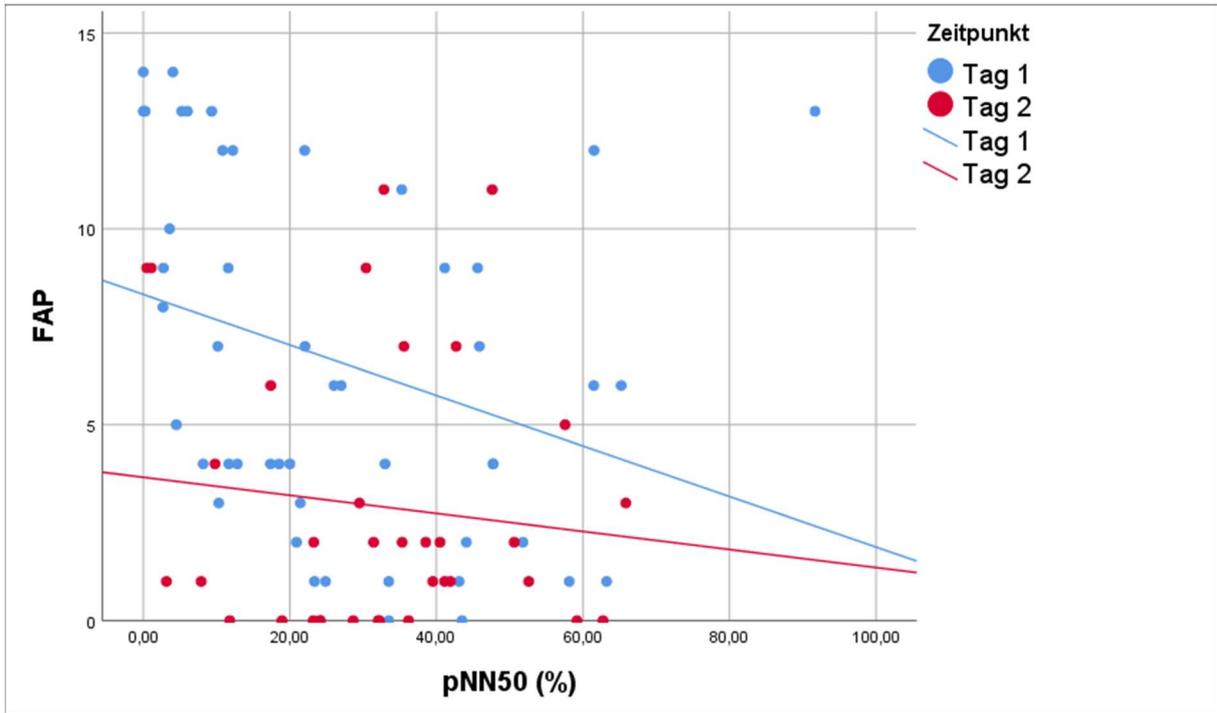


Abbildung 21: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs von pNN50 in Prozent (%) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35).

### 5.6.6.2 Vergleich von pNN50 über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war pNN50 (Mittelwert  $26,88 \pm 21,54$  %) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman signifikant niedriger als an Tag 3 (Mittelwert  $49,23 \pm 18,73$  %) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 (Mittelwert  $32,28 \pm 17,11$  %) war pNN50 ebenfalls signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p < 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p > 0,999$ .

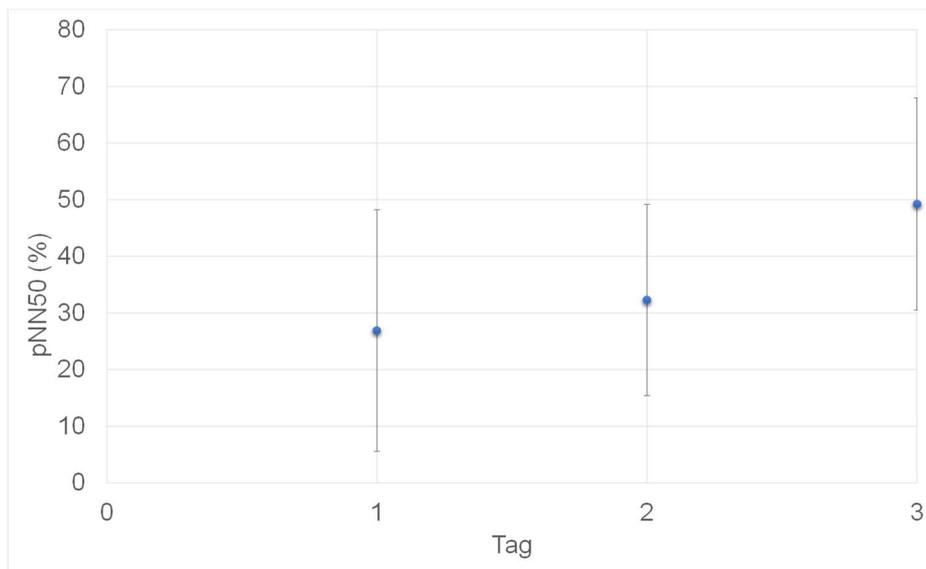


Abbildung 22: Grafische Darstellung des Mittelwerts von pNN50 in Prozent (%) an Tag 1 (n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.7 HF-Leistung

### 5.6.7.1 Zusammenhang der HF-Leistung mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen der HF-Leistung (Mittelwert  $37,67 \pm 20,23$  n.u.) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,827$  und  $R^2 = 0,001$ .

Auch an Tag 2 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen der HF-Leistung (Mittelwert  $38,57 \pm 17,45$  n.u.) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,954$  und  $R^2 = 1,010E-4$ .

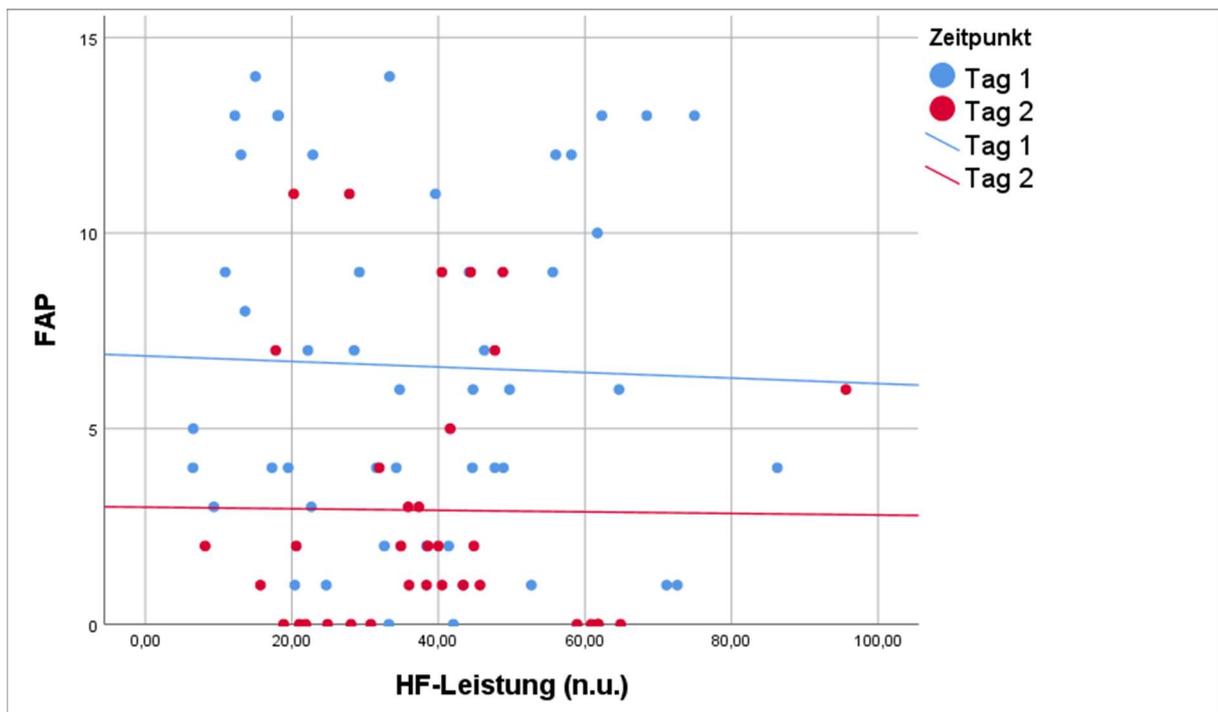


Abbildung 23: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der HF-Leistung in normalized units (n.u.) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

### 5.6.7.2 Vergleich der HF-Leistung über den gesamten Messverlauf

Bei der HF gab es keine signifikanten Unterschiede in dem nichtparametrischen Test mit Messwiederholungen zwischen den Messzeitpunkten mit  $p = 0,748$ . An Tag 1 lag der Mittelwert  $37,67 \pm 20,23$  n.u., an Tag 2 lag der Mittelwert bei  $38,57 \pm 17,44$  n.u. und an Tag 3 lag der Mittelwert bei  $32,67 \pm 14,12$  n.u..

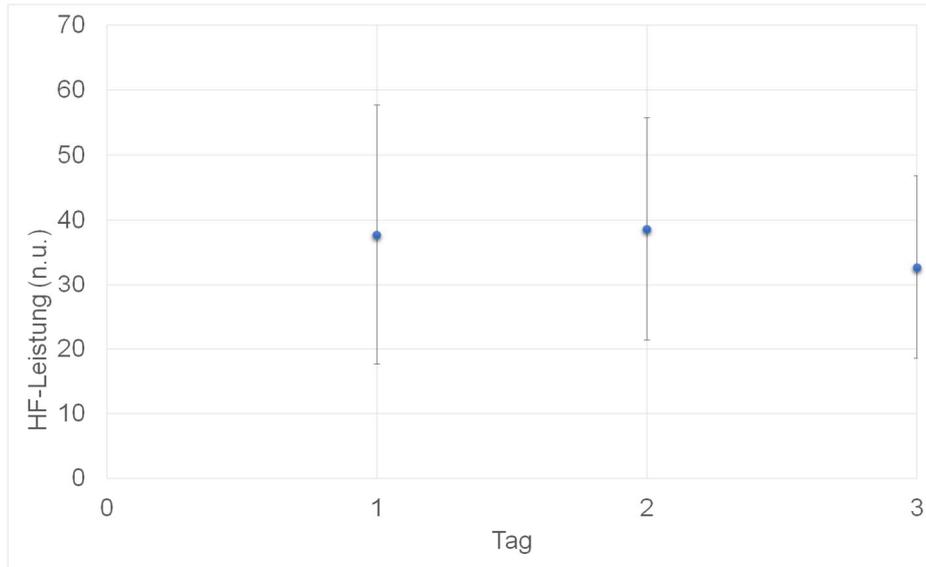


Abbildung 24: Grafische Darstellung des Mittelwerts der HF-Leistung in normalized units (n.u.) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.8 LF-Leistung

### 5.6.8.1 Zusammenhang der LF-Leistung mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen der LF-Leistung (Mittelwert  $62,34 \pm 20,23$  n.u.) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,828$  und  $R^2 = 0,001$ .

Auch an Tag 2 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen der LF-Leistung (Mittelwert  $61,50 \pm 17,54$  n.u.) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,927$  und  $R^2 = 3,925E-5$ .

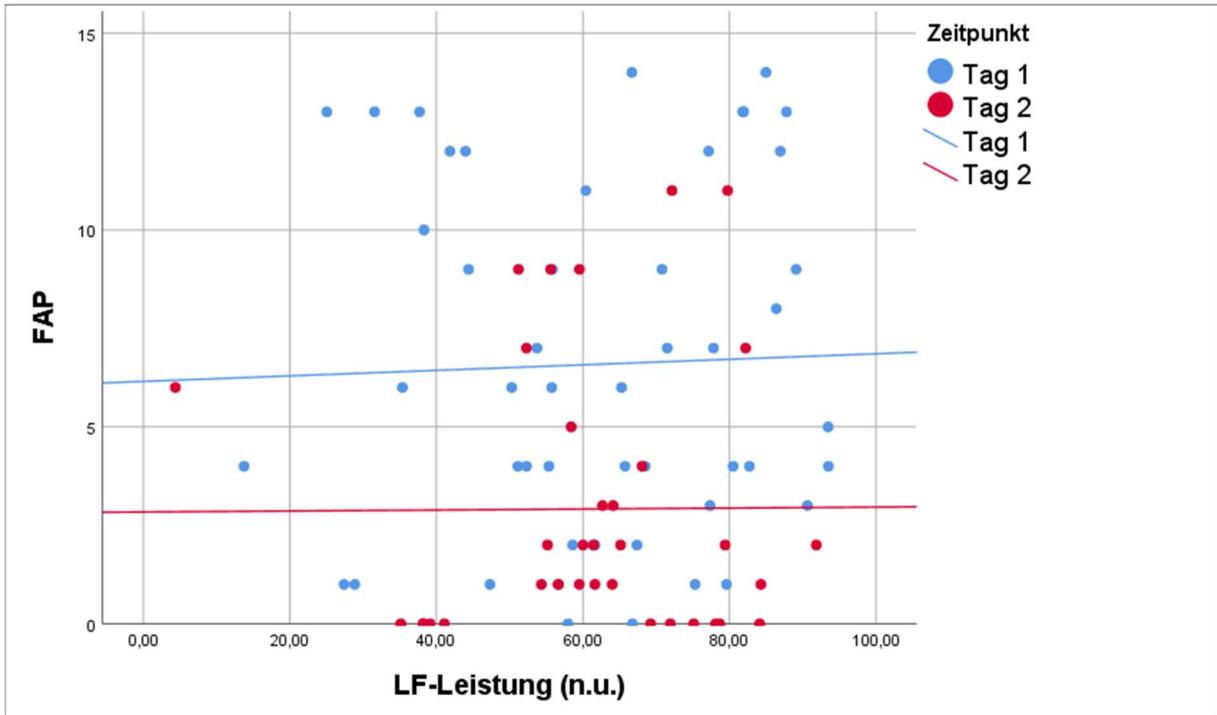


Abbildung 25: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der LF-Leistung in normalized units (n.u.) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 (n = 49) und Tag 2 (n = 35).

### 5.6.8.2 Vergleich der LF-Leistung über den gesamten Messverlauf

Bei der LF gab es in dem nicht parametrischen Test mit Messwiederholungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten mit  $p = 0,798$ . An Tag 1 lag der Mittelwert  $62,34 \pm 20,23$  n.u., an Tag 2 lag der Mittelwert bei  $61,50 \pm 17,54$  n.u. und an Tag 3 lag der Mittelwert bei  $67,32 \pm 14,14$  n.u..

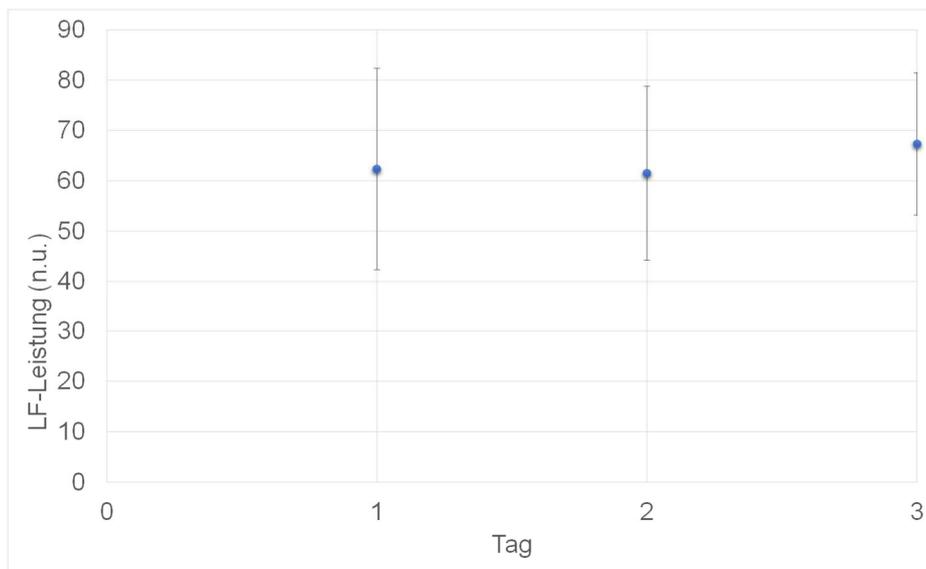


Abbildung 26: Grafische Darstellung des Mittelwerts der LF-Leistung in normalized units (n.u.) an Tag 1(n = 49), 2 (n = 35) und 3 (n = 31); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.6.9 LF/HF-Ratio

### 5.6.9.1 Zusammenhang der LF/HF-Ratio mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen der logLF/HF-Ratio (Mittelwert  $0,267 \pm 0,44$ ) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,763$  und  $R^2 = 0,002$ .

Auch an Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen der LF/HF-Ratio (Mittelwert  $2,31 \pm 2,07$ ) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,856$  und  $R^2 = 0,001$ .

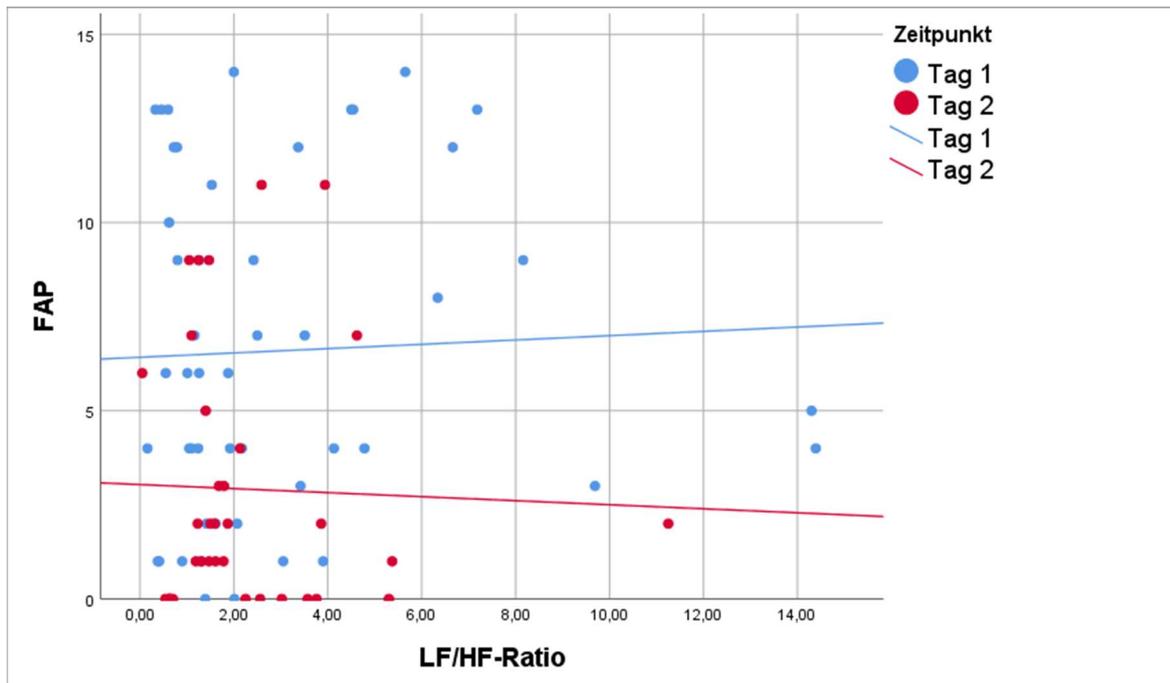


Abbildung 27: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs der LF/HF-Ratio mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

### 5.6.9.2 Vergleich der LF/HF-Ratio über den gesamten Messverlauf

Bei der LF/HF-Ratio gab es in dem nicht parametrischen Test mit Messwiederholungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten mit  $p = 0,843$ . An Tag 1 lag der Mittelwert  $2,99 \pm 3,24$ , an Tag 2 lag der Mittelwert bei  $2,31 \pm 2,07$  und an Tag 3 lag der Mittelwert bei  $2,77 \pm 1,82$ .

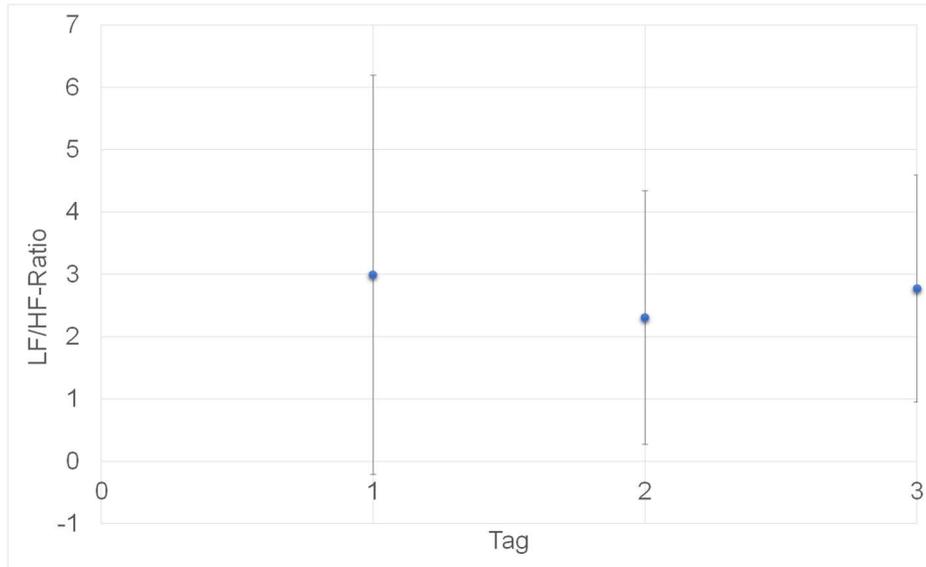


Abbildung 28: Grafische Darstellung des Mittelwerts der LF/HF-Ratio an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.7 Ergebnisse der Parameter aus der Blutdruckmessung

### 5.7.1 SBD

#### 5.7.1.1 Zusammenhang des SBD mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen dem SBD (Mittelwert  $146 \pm 23$  mmHg) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,322$  und  $R^2 = 0,021$ .

An Tag 2 gab es einen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen dem SBD (Mittelwert  $138 \pm 19$  mmHg) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,005$  und  $R^2 = 0,213$ . Je höher der FAP, desto höher war auch der SBD bei einem Regressionskoeffizienten von 2,493.

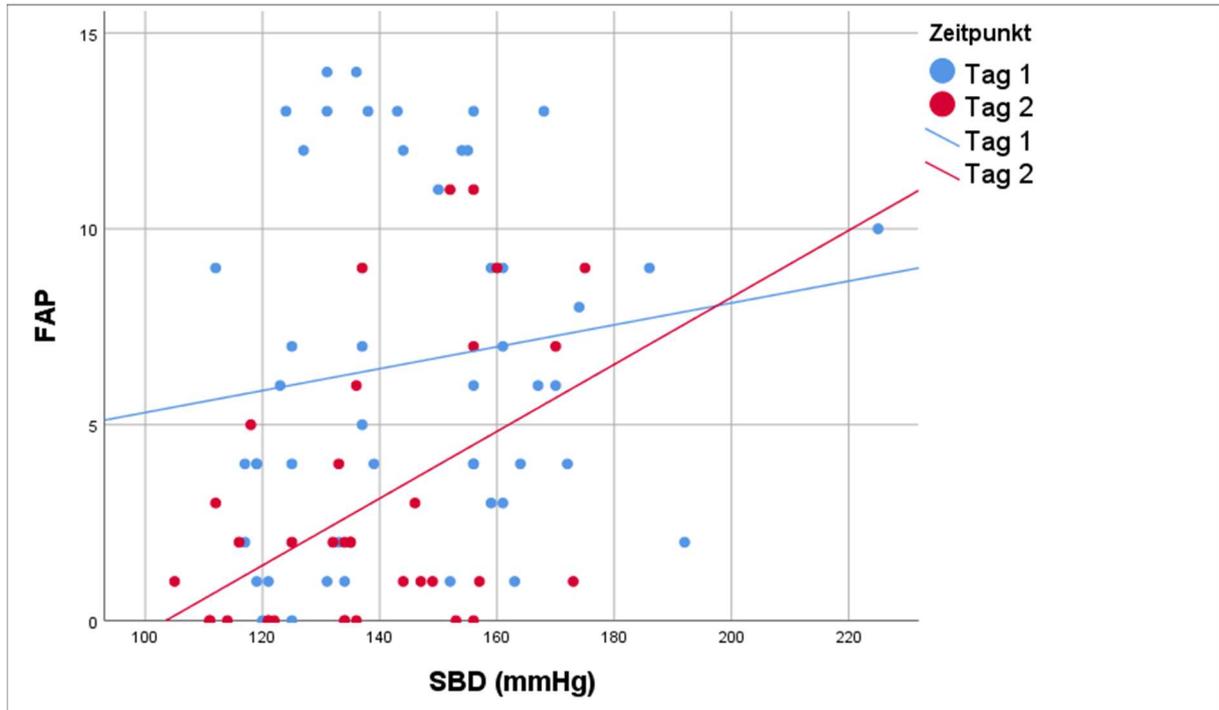


Abbildung 29: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des SBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.7.1.2 Vergleich des SBD über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war der SBD (Mittelwert  $146 \pm 23$  mmHg) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant höher als an Tag 3 (Mittelwert  $122 \pm 13$  mmHg) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 (Mittelwert  $138 \pm 19$  mmHg) war der SBD ebenfalls signifikant höher als an Tag 3 mit  $p = 0,002$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p = 0,759$ .

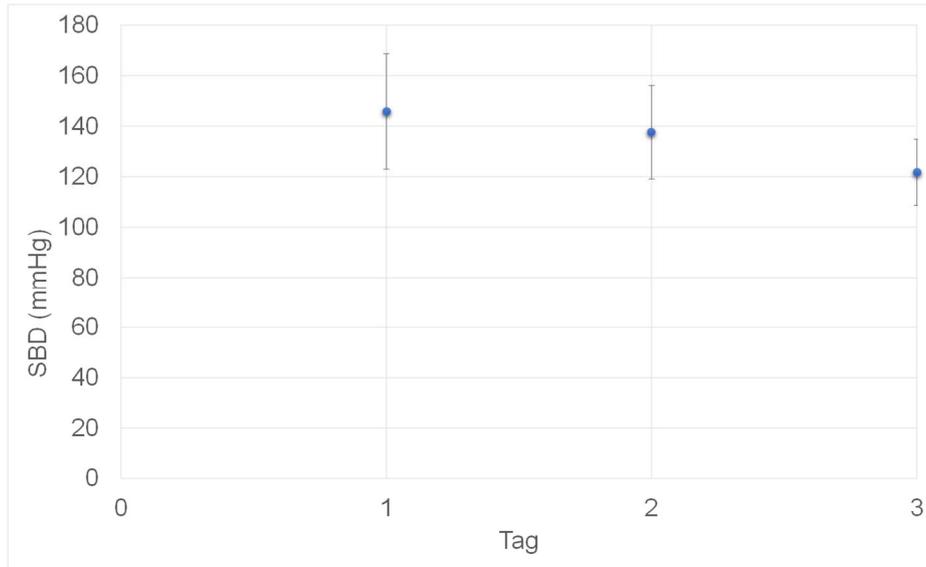


Abbildung 30: Grafische Darstellung des Mittelwerts des SBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.7.2 MBD

### 5.7.2.1 Zusammenhang des MBD mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen dem MBD (Mittelwert  $106 \pm 18$  mmHg) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,087$  und  $R^2 = 0,061$ .

An Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) einen signifikant linearen Zusammenhang zwischen dem MBD (Mittelwert  $98 \pm 15$  mmHg) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,007$  und  $R^2 = 0,198$ . Je höher der FAP, desto höher war auch der MBD bei einem Regressionskoeffizienten von 1,967.

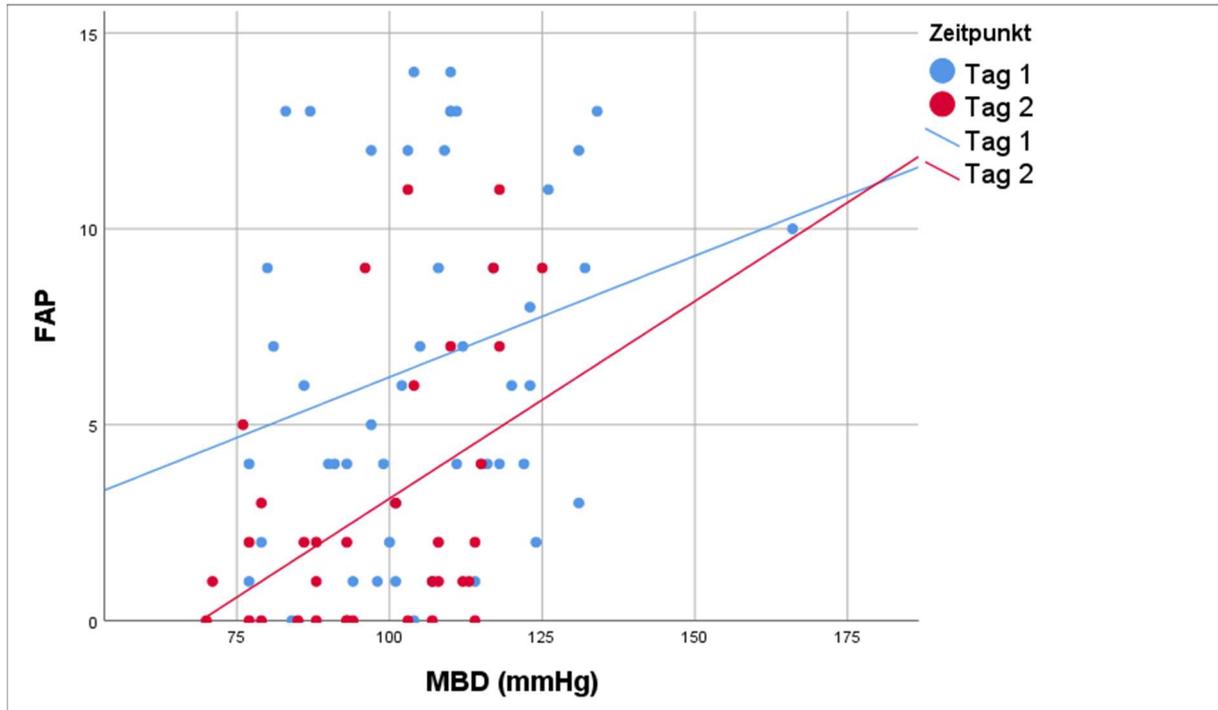


Abbildung 31: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des MBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.7.2.2 Vergleich des MBD über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war der MBD (Mittelwert  $106 \pm 18$  mmHg) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant höher als an Tag 3 (Mittelwert  $84 \pm 12$  mmHg) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 (Mittelwert  $98 \pm 15$  mmHg) war der MBD ebenfalls signifikant höher als an Tag 3 mit  $p = 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p = 0,759$ .

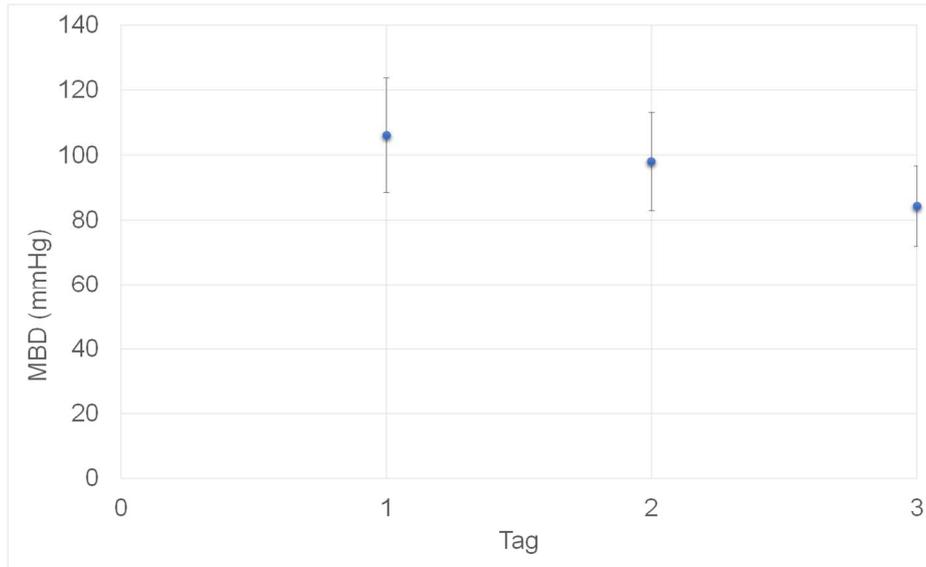


Abbildung 32: Grafische Darstellung des Mittelwerts des MBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

### 5.7.3 DBD

#### 5.7.3.1 Zusammenhang des DBD mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen der dem DBD (Mittelwert  $78 \pm 16$  mmHg) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,176$  und  $R^2 = 0,039$ .

An Tag 2 gab es in der linearen Regression (ANOVA) keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen der dem DBD (Mittelwert  $71 \pm 12$  mmHg) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,053$  und  $R^2 = 0,109$ .

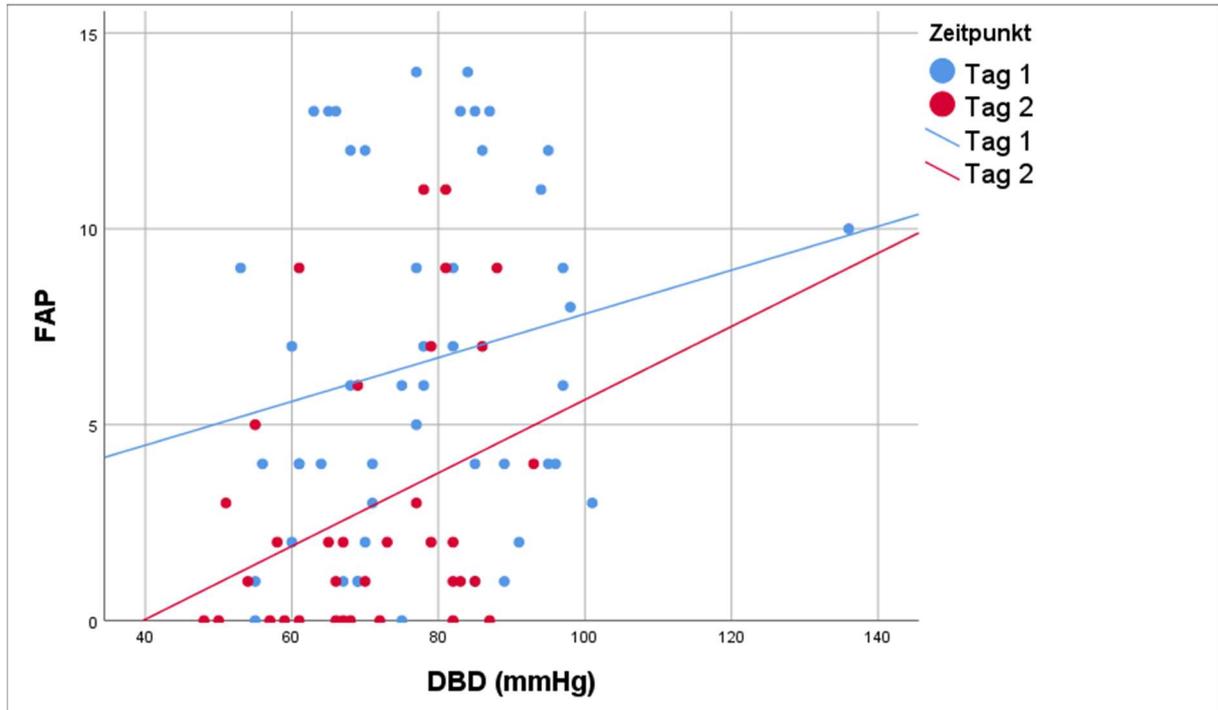


Abbildung 33: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des DBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

### 5.7.3.2 Vergleich des DBD über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war der DBD (Mittelwert  $78 \pm 16$  mmHg) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant höher als an Tag 3 (Mittelwert  $60 \pm 11$  mmHg) mit  $p < 0,001$ . An Tag 2 (Mittelwert  $71 \pm 12$  mmHg) war der DBD ebenfalls signifikant höher als an Tag 3 mit  $p = 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p = 0,612$ .

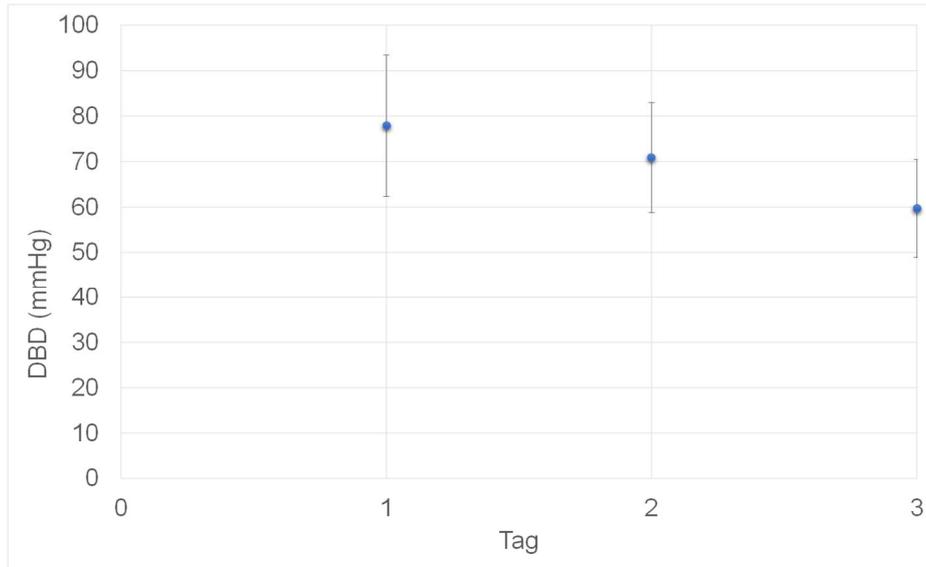


Abbildung 34: Grafische Darstellung des Mittelwerts des DBD in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

#### 5.7.4 SVR-Index

##### 5.7.4.1 Zusammenhang des SVR-Index mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es einen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen dem SVR-Index (Mittelwert  $27 \pm 9$ ) und dem FAP (Median 6; Minimum 0; Maximum 14) mit  $p = 0,007$  mit  $R^2 = 0,145$ . Je höher der FAP, desto höher war auch der SVR-Index bei einem Regressionskoeffizienten von 0,802.

Auch an Tag 2 gab es einen signifikant linearen Zusammenhang in der linearen Regression (ANOVA) zwischen dem SVR-Index (Mittelwert  $26 \pm 8$ ) und dem FAP (Median 2; Minimum 0; Maximum 11) mit  $p = 0,046$  mit  $R^2 = 0,116$ . Je höher der FAP, desto höher war auch der SVR-Index bei einem Regressionskoeffizienten von 0,750.

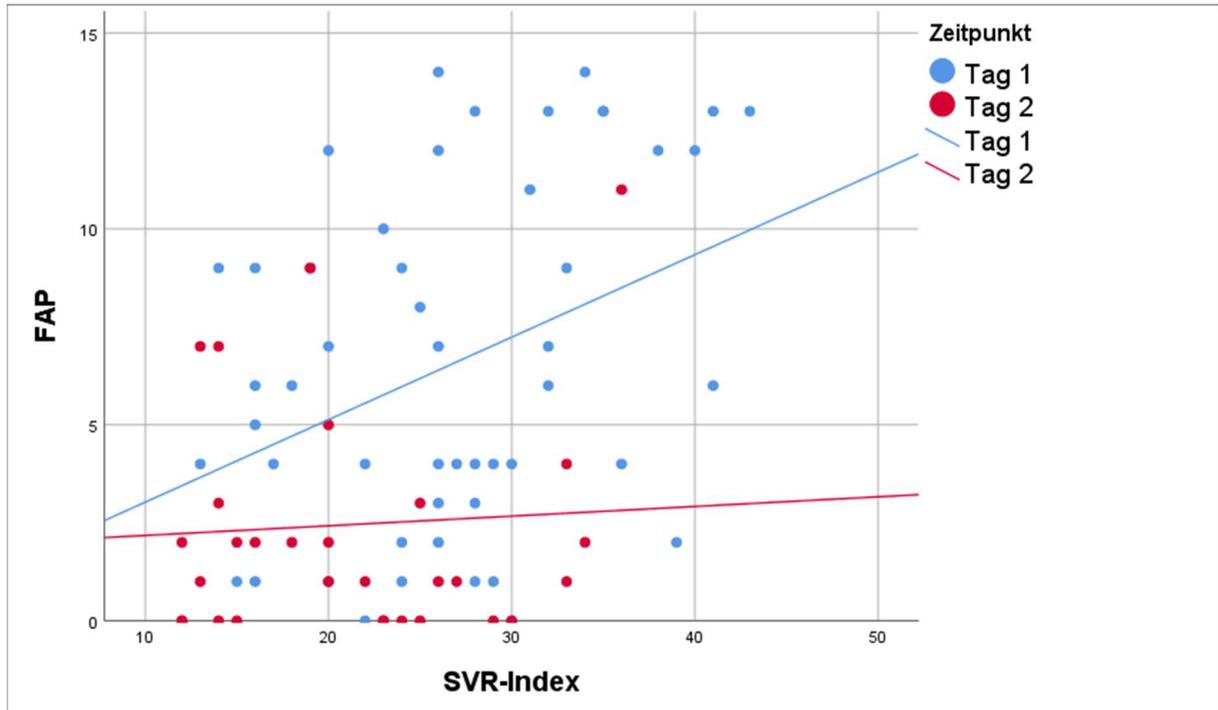


Abbildung 35: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs des SVR-Index mit dem Schmerzscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 49$ ) und Tag 2 ( $n = 35$ ).

#### 5.7.4.2 Vergleich des SVR-Index über den gesamten Messverlauf

An Tag 1 war der SVR-Index (Mittelwert  $27 \pm 9$ ) in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant höher als an Tag 3 (Mittelwert  $21 \pm 7$ ) mit  $p = 0,019$ . An Tag 2 (Mittelwert  $26 \pm 8$ ) war der SVR-Index ebenfalls signifikant höher als an Tag 3 mit  $p = 0,001$ . Der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 war nicht signifikant mit  $p > 0,999$ .

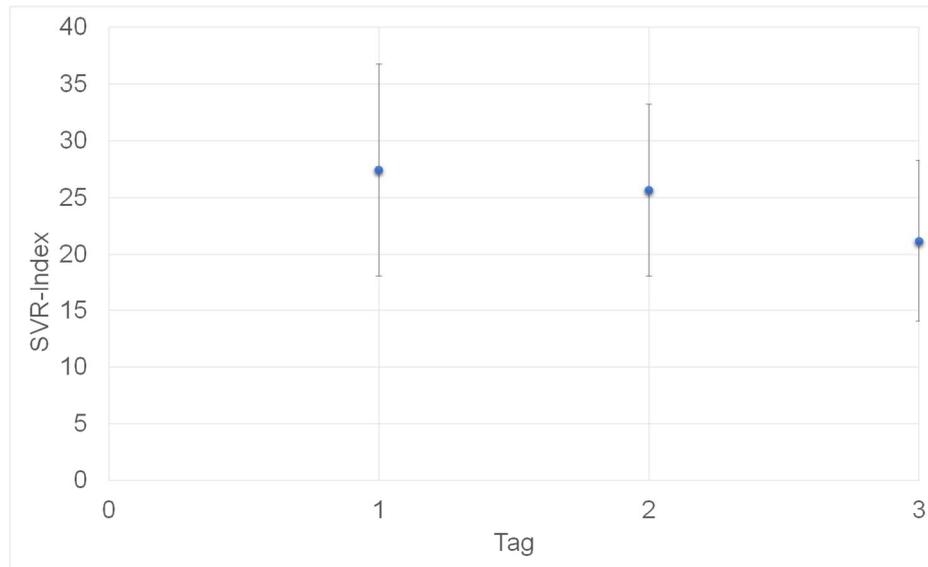


Abbildung 36: Grafische Darstellung des Mittelwerts des SVR-Index an Tag 1 ( $n = 49$ ), 2 ( $n = 35$ ) und 3 ( $n = 31$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## 5.8 Ergebnisse der Kontrollgruppe

### 5.8.1 Vergleich der Messwerte der Kontrollen zwischen Tag 1 und Tag 2

Bei dem Vergleich der Messwerte der HRV-Analyse und Blutdruckmessung der Kontrollgruppe mittels Wilcoxon-Test gab es für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 2 (siehe Tabelle 12).

### 5.8.2 Vergleich der Messwerte der Patienten mit den Messwerten der Kontrollen

Bei dem Vergleich der Messwerte der HRV-Analyse und der Blutdruckmessung der Patienten mit den entsprechenden Messwerten der Kontrollen zeigten RMSSD, MBD und SVR-Index signifikante Unterschiede im Test der Zwischensubjekteffekte. Die Unterschiede waren für RMSSD, MBD und SVR-Index an Tag 1 signifikant. Bei allen anderen Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede an Tag 1. An Tag 3 (bzw. Tag 2 für die Kontrollen) gab es für keinen der Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollen (siehe Tabelle 12).

*Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter der HRV-Analyse und Blutdruckmessung an Tag 1 und 3 der Patienten und an Tag 1 und 2 der Kontrollen mit den zugehörigen p-Werten der nichtparametrischen Tests und der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen.*

Parameter	Mittelwert ± 1 SE der Patienten an Tag 1	Mittelwert ± 1 SE der Patienten an Tag 3	Mittelwert ± 1 SE der Kontrollen an Tag 1	Mittelwert ± 1 SE der Kontrollen an Tag 2	p-Wert (Wilcoxon- Test)	p-Wert (der Zwischen subjekteffekte)
MeanHR	50 ± 13 bpm	36 ± 5 bpm	39 ± 7 bpm	35 ± 2 bpm	0,077	0,063
MeanRR	1286,36 ± 310,57 ms	1716,55 ± 243,87 ms	1589,95 ± 285,12 ms	1735,74 ± 115,82 ms	0,136	0,121
SDNN	81,11 ± 46,13 ms	122,57 ± 49,90 ms	120,62 ± 48,04 ms	116,03 ± 67,22 ms	0,814	0,295
RMSSD	68,82 ± 59,03 ms	108,40 ± 43,69 ms	124,05 ± 72,78 ms	116,08 ± 58,46 ms	>0,999	0,043 0,004* 0,645**
NN50	63,80 ± 43,41 beats	80,58 ± 25,42 beats	88,75 ± 33,36 beats	76,83 ± 31,23 beats	0,195	0,608
pNN50	26,88 ± 21,54 %	49,23 ± 18,73 %	49,77 ± 20,77 %	47,35 ± 17,91 %	0,583	0,119
HF- Leistung	37,67 ± 20,23 n.u.	32,67 ± 14,12 n.u.	42,77 ± 20,29 n.u.	31,93 ± 12,39 n.u.	0,158	0,476
LF- Leistung	62,34 ± 20,23 n.u.	67,32 ± 14,14 n.u.	58,14 ± 18,21 n.u.	68,07 ± 12,40 n.u.	0,158	0,530
LF/HF- Ratio	2,99 ± 3,24	2,77 ± 1,82	2,15 ± 2,35	2,79 ± 2,12	0,239	0,436
SBD	146 ± 23 mmHg	122 ± 13 mmHg	131 ± 13 mmHg	127 ± 14 mmHg	0,328	0,463

Fortsetzung von Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter der HRV-Analyse und Blutdruckmessung an Tag 1 und 3 der Patienten und an Tag 1 und 2 der Kontrollen mit den zugehörigen p-Werten der nichtparametrischen Tests und der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen.

Parameter	Mittelwert ± 1 SE der Patienten an Tag 1	Mittelwert ± 1 SE der Patienten an Tag 3	Mittelwert ± 1 SE der Kontrollen an Tag 1	Mittelwert ± 1 SE der Kontrollen an Tag 2	p-Wert (Wilcoxon- Test)	p-Wert (der Zwischen subjekteffekte)
MBD	106 ± 18 mmHg	84 ± 12 mmHg	86 ± 11 mmHg	84 ± 10 mmHg	0,480	0,023 0,001* 0,869**
DBD	78 ± 16 mmHg	60 ± 11 mmHg	64 ± 11 mmHg	62 ± 9 mmHg	0,530	0,109
SVR- Index	27 ± 9	21 ± 7	19 ± 6	17 ± 3	0,372	0,013 0,014* 0,056**

\*: p-Wert der Parameterschätzung an Tag 1; \*\*: p-Wert der Parameterschätzung an Tag 3 (bzw. Tag 2 für die Kontrollen); SE = Standardabweichung; bpm = beats per minute; ms = Millisekunden; beats (engl.) = Schläge; % = Prozent; n.u. = normalized units; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; MeanHR = mittlere Herzfrequenz; MeanRR = mittleres RR-Intervall; SDNN = Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle; RMSSD (root mean square of successive differences between adjacent NN-Intervalle) = Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle; NN50: absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; pNN50 = Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; LF-Leistung = Low-Frequency-Leistung; HF-Leistung = High-Frequency-Leistung; LF/HF-Ratio: Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance; SBD = systolisch arterieller Blutdruck; MBD = mittlerer arterieller Blutdruck; DBD = diastolisch arterieller Blutdruck

## Teil B

### 5.9 Ergebnisse der allgemeinen Angaben (Teil B)

#### 5.9.1 Probandengut (Teil B)

In Bad Langensalza wurden von den Patienten Videodaten erhoben. Die Gruppe der Pferde, die an der Videodatenauswertung teilnahm, zeigte ein durchschnittliches Alter von 15 Jahren ± 7 Jahre (3 – 27 Jahre), eine durchschnittliche Körpergröße von 161 cm ± 9 cm (142 – 172

cm) und ein durchschnittliches Gewicht von 560 kg KM  $535 \pm 109$  kg KM (350 – 660 kg). Unter den Patienten waren 6 Stuten (60 %) und 4 Wallache (40 %). Warmblüter waren am stärksten vertreten (n = 8; 80 %), außerdem waren 1 Pony (10 %) und 1 Paint Horse (10 %) vertreten. 7 Pferde (70 %) wurden freizeitleich geritten, 2 Pferde (20 %) wurden im Sport eingesetzt und 1 Pferd (10%) wurde in der Zucht eingesetzt.

### **5.10 Ergebnisse zur Kolikursache (Teil B)**

Bei den Pferden in Bad Langensalza mit den laufenden Nummern 1 und 8 (n = 2; 20%) lag die Ursache für die Kolik oder der Verdacht für die Ursache bei einer Läsion des Dünndarms. Bei den Pferden mit den laufenden Nummern 3, 4, 6, 7, 10 (n = 5; 50%) war die Ursache eine Läsion des Dickdarms oder der Verdacht der Ursache eine Läsion des Dickdarms. Die Patienten mit den laufenden Nummern 5 und 9 (n = 2; 20%) wiesen als Ursache Tumore im Bauchraum auf. Bei dem Patient mit der laufenden Nummer 2 (n= 1; 10%) blieb die Ursache unklar. Die Patienten mit den laufenden Nummern 1, 4, 5 und 8 wurden aufgrund fehlender OP-Erlaubnis euthanasiert, Patient 9 wurde aufgrund der schlechten Prognose post OP euthanasiert. Die Patienten mit den laufenden Nummern 2, 3, 6, 7 und 10 wurden konservativ behandelt (n = 5; 50%).

### **5.11 Vergleich des FAP der Patienten aus Teil B über den gesamten Messverlauf**

Bei den Patienten, die zur Videodatenanalyse herangezogen wurden, war der Unterschied zwischen den Messzeitpunkten für den FAP in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman signifikant mit  $p = 0,010$ . An Tag 1 war der FAP (Median 5,5; Minimum 1; Maximum 15; 25%-Quartil 2,75; 75%-Quartil 10) nicht signifikant höher als an Tag 2 (Median 2; Minimum 1; Maximum 3; 25%-Quartil 1,5; 75%-Quartil 2,5) mit  $p > 0,999$ . An Tag 1 war der FAP signifikant höher als an Tag 3 (Median 0; Minimum 0; Maximum 1; 25%-Quartil 0; 75%-Quartil 0,5) mit  $p = 0,022$ . Der Unterschied von Tag 2 zu Tag 3 war nicht signifikant mit  $p = 0,119$ .

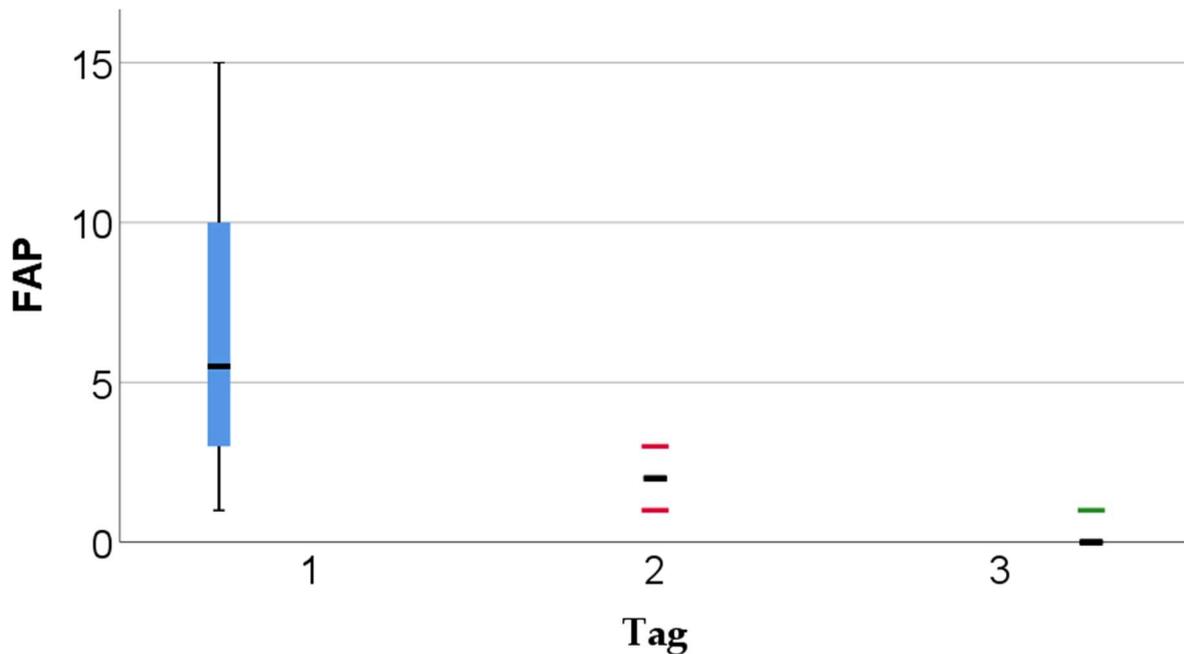


Abbildung 37: Grafische Darstellung des Medians des Schmerzscores (FAP) der Patienten aus Teil B zu Messzeitpunkt 1 ( $n = 10$ ), 2 ( $n = 5$ ) und 3 ( $n = 5$ ); An Tag 1 wurden durch die blaue Markierung die Quartile eingezeichnet, an Tag 2 und 3 sind diese Markierung aufgrund der sehr engen Quartile nicht mit eingezeichnet. Der schwarze Längsbalken an Tag 1 markiert Minimum und Maximum. Die roten Markierungen an Tag 2 und die grüne Markierung an Tag 3 zeigen Ausreißer.

## 5.12 Ergebnisse der Videodaten

### 5.12.1 Optical Flow

#### 5.12.1.1 Zusammenhang des OF mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten

An Tag 1 zeigten der OF (Mittelwert  $0,08099 \pm 0,04161$  %/s) und der FAP (Median 5,5; Minimum 1; Maximum 15) einen Korrelationskoeffizienten von 0,471, so dass ein gut-linearer Zusammenhang zwischen OF und FAP ermittelt werden konnte.

An Tag 2 zeigten der OF (Mittelwert  $0,05917 \pm 0,03690$  %/s) und der FAP (Median 2; Minimum 1; Maximum 3) einen Korrelationskoeffizienten von 0,224. Somit war für Tag 2 ein moderat-linearer Zusammenhang zwischen OF und FAP zu erkennen.

An Tag 3 zeigten der OF (Mittelwert  $0,05751 \pm 0,05146$  %/s) und der FAP (Median 0; Minimum 0; Maximum 1) einen Korrelationskoeffizienten von -0,354, was ebenfalls einen moderat-linearen Zusammenhang zwischen OF und FAP aufzeigte, allerdings bei einem Korrelationskoeffizient mit negativem Vorzeichen.

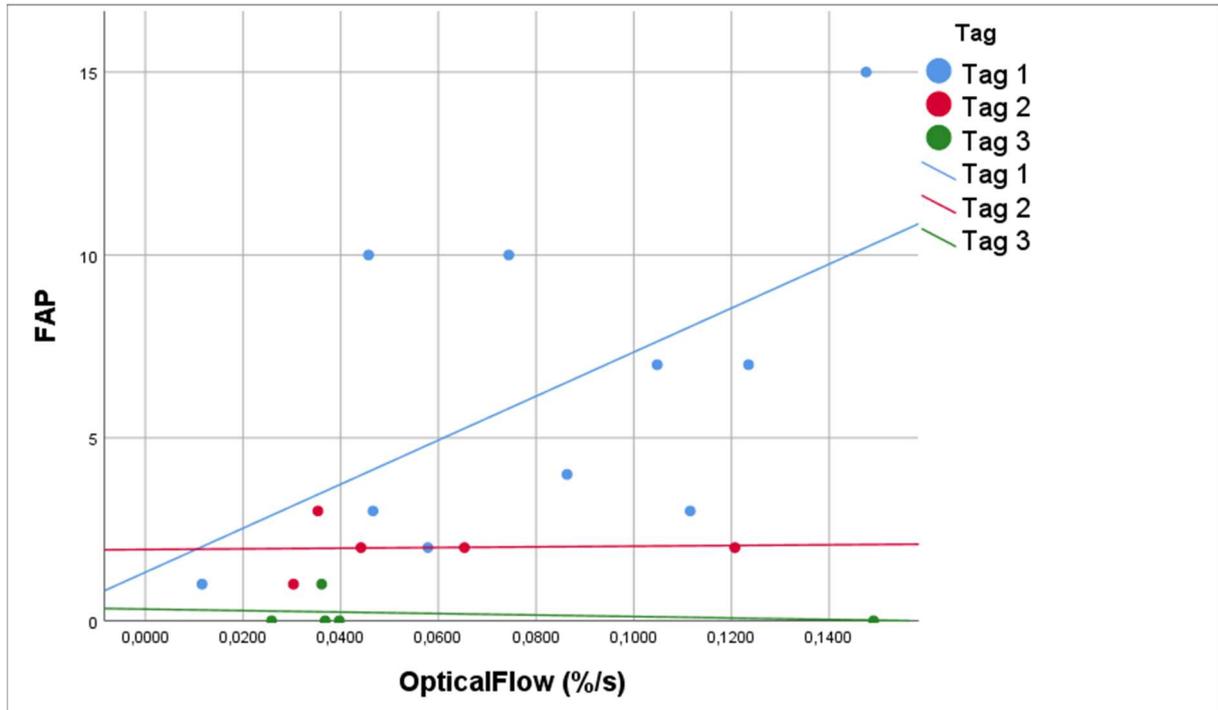


Abbildung 38: Grafische Darstellung der Korrelation des Optical Flows in Prozent pro Sekunde (%/s) mit dem Schmerscore (FAP) an Tag 1 ( $n = 10$ ), 2 ( $n = 5$ ) und 3 ( $n = 5$ ).

#### 5.12.1.2 Vergleich des OF über den gesamten Messverlauf

Bei dem OF gab es keine signifikanten Unterschiede in dem nichtparametrischen Test mit Messwiederholungen zwischen den Messzeitpunkten mit  $p = 0,819$ . An Tag 1 lag der Mittelwert bei  $0,08099 \pm 0,04161$  %/s, an Tag 2 lag der Mittelwert bei  $0,05917 \pm 0,03690$  %/s und an Tag 3 lag der Mittelwert bei  $0,05751 \pm 0,05146$  %/s, so dass eine Abnahme des OFs über den gesamten Messverlauf erkennbar war. Insbesondere an Tag 1 war der OF erkennbar höher als an Tag 2 und Tag 3.

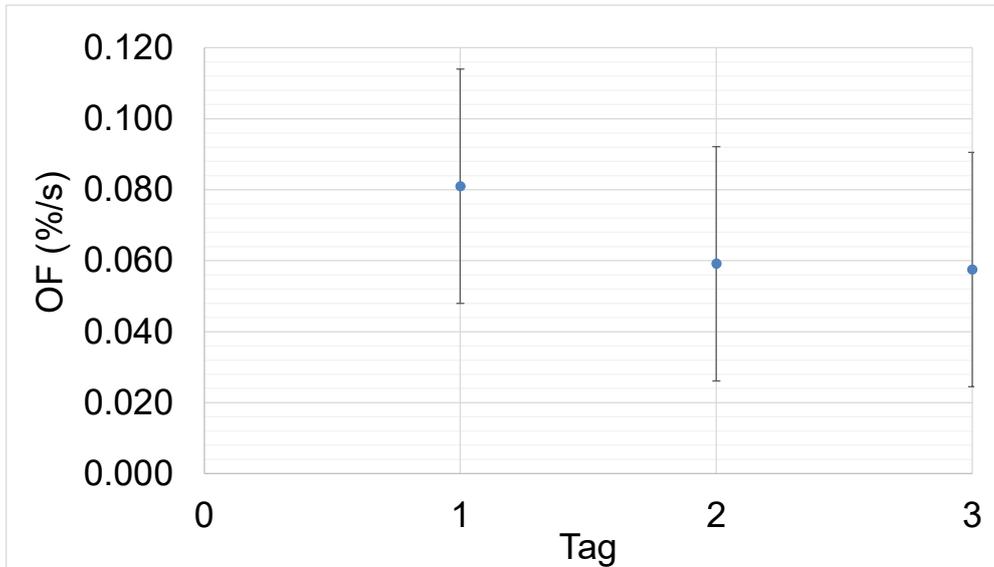


Abbildung 39: Grafische Darstellung des Mittelwerts des Optical Flows (OF) in Prozent pro Sekunde (%/s) zu Messzeitpunkt 1 ( $n = 10$ ), 2 ( $n = 5$ ) und 3 ( $n = 5$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

### 5.12.1.3 Vergleich des OFs zwischen den konservativ behandelten Patienten und den chirurgisch behandelten oder euthanasierten Patienten

In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) gab es Unterschiede der konservativ behandelten Patienten (Mittelwert  $0,0628 \pm 0,0382$  %/s) und den chirurgisch behandelten oder euthanasierten Patienten (Mittelwert  $0,0992 \pm 0,0401$  %/s), wobei der OF in der Gruppe der chirurgisch behandelten Patienten oder euthanasierten Patienten höher war. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant mit  $p = 0,180$ .

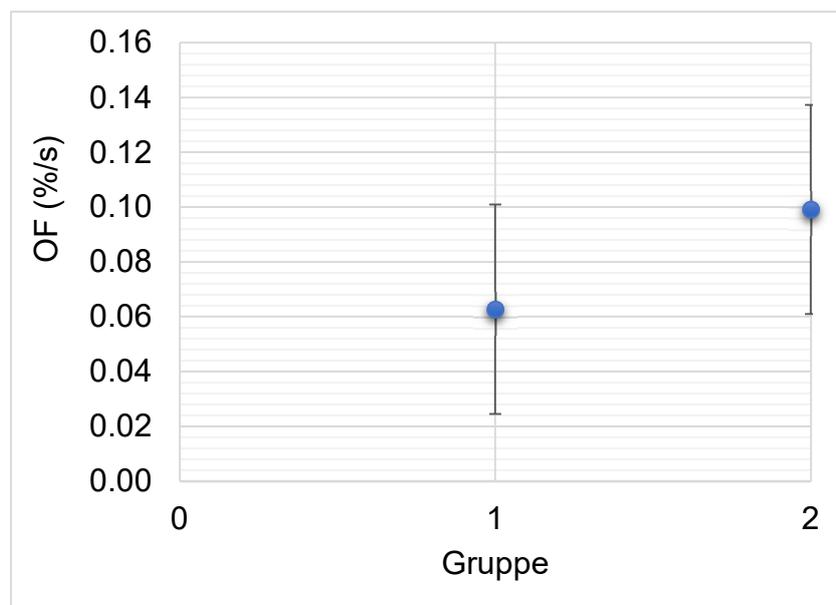


Abbildung 40: Grafische Darstellung der Mittelwerte des Optical Flows (OF) in Prozent pro Sekunde (%/s) der beiden Gruppen: 1 = konservativ behandelt ( $n = 5$ ); 2 = chirurgisch behandelt/euthanasiert ( $n = 5$ ); Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardabweichung.

## **5.12.2 Heatmaps**

### **5.12.2.1 Zusammenhang der HM mit FAP zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Tag 1: Bei der vergleichenden Analyse der HM konnte festgestellt werden, dass sich an Tag 1 alle Pferde vor allem im hinteren Teil der Box aufhielten. An diesem Tag zeigte sich in der gesamten Gruppe der höchste FAP-Wert (Median 5,5; Minimum 1; Maximum 15). Die stärker schmerzhaften Patienten (FAP  $\geq$  7) zeigten sich außerdem zusätzlich vermehrt in der Mitte der Box. Während die weniger schmerzhaften Pferde sich auch für kürzere Zeiten an mehreren unterschiedlichen anderen Stellen der Box aufhielten, blieben die stärker schmerzhaften Pferde (FAP  $\geq$  7) eher an nur 1-2 Standorten (mittig / hinten). Besonders die Patienten mit einem FAP von 2-3 zeigten unruhigere Heatmaps, so dass den Heatmaps zu entnehmen ist, dass sich diese Pferde für kürzere Zeit an unterschiedlichen Standorten aufhielten.

Tag 2: Für die Heatmaps an Tag 2 ist festzustellen, dass sich alle Pferde eher im hinteren Teil der Box aufhielten, bei einem eher geringen Schmerzscore (Median 2, Minimum 1, Maximum 3). Je höher der FAP war, desto mehr wurden unterschiedliche Pixel durch das Pferd beansprucht, was mehrere Standorte der Pferde in der Box widerspiegelt und somit auch mehr Unruhe der Pferde in der Box zeigt.

Tag 3: An Tag 3 zeigten sich die Pferde (außer Patient 2) eher im hinteren Teil der Box bei einem maximalen Schmerzscore von 1. Somit standen die Pferde bei einem geringen Schmerzscore (Median 0; Minimum 0; Maximum 1) in erster Linie im hinteren Teil der Box. Patient 2 zeigte eine Ausnahme: Bei einem FAP-Wert von 0 hielt er sich im hinteren Teil der Box als auch bevorzugt an der linken Seite auf.

### **5.12.2.2 Zusammenhang der Heatmaps mit dem FAP über den gesamten Messverlauf**

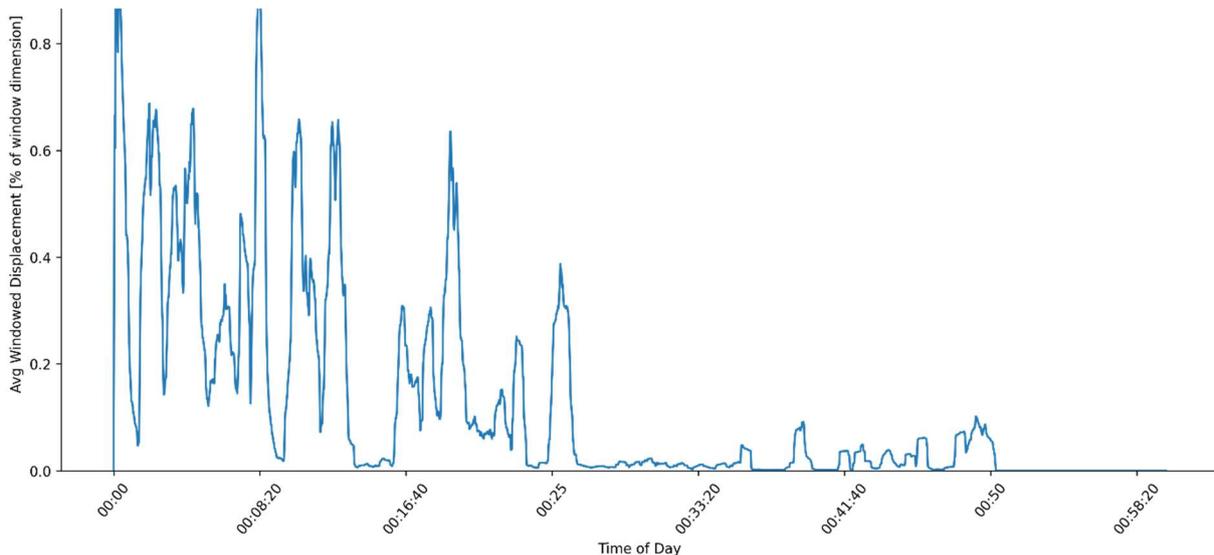
An Tag 1 zeigten die HMs im Vergleich zu Tag 2 und 3 unruhigere Bilder, so dass davon auszugehen ist, dass die Pferde an Tag 1 ihren Standort häufiger wechselten als an Tag 2 und Tag 3. Gleichzeitig sank der FAP von Tag 1 zu Tag 2 und zu Tag 3. Für Patient 6 traf dies nicht zu, der an Tag 2 eine deutlich unruhigere Heatmap zeigte als an Tag 1. Allerdings behielt dieser den Schmerzgrad von Tag 1 zu Tag 2 (FAP = 3) bei. Wesentliche Unterschiede von Tag 2 zu Tag 3 sind in den Heatmaps nicht erkennbar.

### **5.12.3 Einzelfälle der Videodatenanalyse**

#### Patient LfNr. 8:

Der Patient mit der laufenden Nummer 8 war in dieser Studie am Tag der Einlieferung der am stärksten schmerzhafteste Patient mit einem Schmerzscore (FAP) von 15 und lag somit

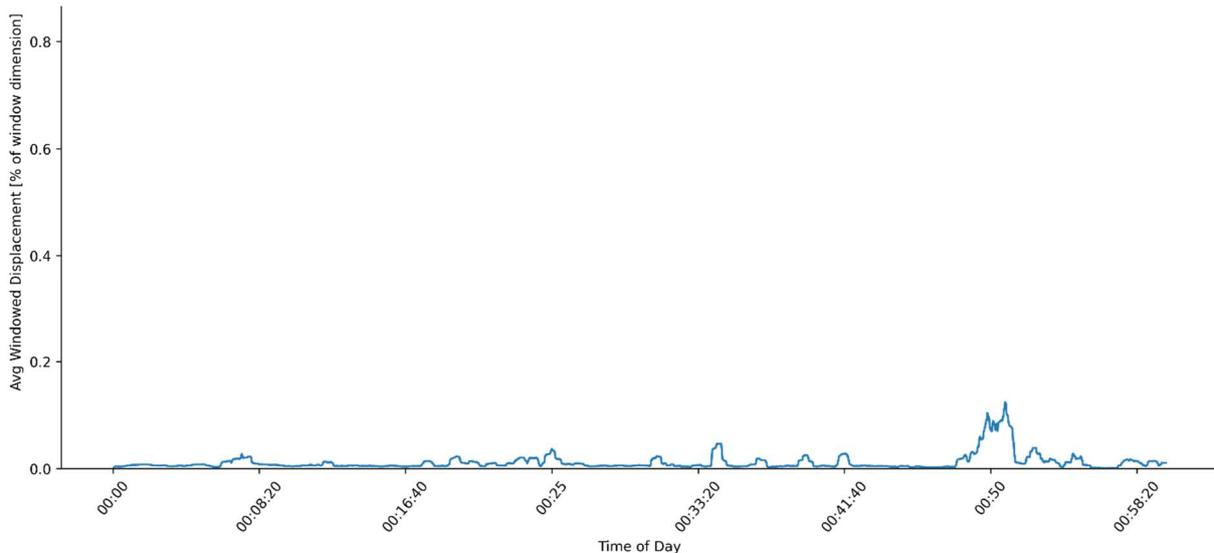
deutlich über dem Median von 5,5. Für Tag 2 und 3 gab es für diesen Patienten keine weiteren Aufnahmen, da das Pferd noch am Tag der Einlieferung ohne vorherigen chirurgischen Eingriff aufgrund der infausten Prognose euthanasiert wurde. Für diesen Patienten wurde an Tag 1 ein OF von 0,1476 %/s ermittelt. Somit lag der OF für diesen Patienten deutlich über dem Mittelwert von  $0,08099 \pm 0,04161$  %/s. Die zugehörige Grafik des OFs zeigt durch die starken Ausschläge der Kurve eine erhöhte Bewegungsintensität in den ersten 30 Minuten der Aufnahmen, die dann in der folgenden halben Stunde deutlich abnahm (siehe Abbildung 41). Betrachtet man also allein diesen Patienten, so kann angenommen werden, dass ein Zusammenhang von der Bewegungsintensität mit dem Schmerzgrad besteht, da sowohl der OF als auch Schmerzscore (FAP) deutlich über dem Mittelwert bzw. Median der insgesamt in dieser Studie ermittelten Werte lag.



*Abbildung 41: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 8.*

Der zugehörigen Heatmap ist durch die roten und gelben Areale zu entnehmen, dass sich dieser Patient die meiste Zeit im hinteren Teil der Box aufhielt. Die hellblauen Areale kennzeichnen das Pferd zudem auch in der Mitte und an der linken Seite der Box, wohingegen es an der Vorderseite der Box kaum bis gar nicht zu registrieren war (siehe Abbildung 42). Das bedeutet, dass dieses hochgradig schmerzhaftes Pferd innerhalb der Stunde, während der die Videoaufnahmen aufgezeichnet wurden, mehrere Standorte innerhalb der Box aufsuchte mit Präferenz im hinteren Teil der Box.





*Abbildung 43: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10.*

Sehr ähnlich wie die Grafik des OFs für Tag 1 stellen sich auch die beiden Grafiken des OFs von dem Patienten mit der laufenden Nummer 10 an Tag 2 und Tag 3 dar (siehe Abbildung 44 und Abbildung 45). Für diese beiden Tage wurde diesem Patient ein Schmerzscore (FAP) von 1 bzw. 0 zugeordnet. Für Tag 2 lag dieser Patient somit leicht unter dem Median von 2, und an Tag 3 beim Median von 0. An Tag 2 wurde für diesen Patienten ein OF von 0,0303 %/s ermittelt, so dass dieser Wert unter dem Mittelwert von  $0,05917 \pm 0,03690$  %/s lag und für Tag 3 ein OF von 0,0397 %/s, womit er ebenfalls unter dem Mittelwert von  $0,05751 \pm 0,05146$  %/s lag. Die Werte für den Schmerzscore (FAP) dieses Patienten lagen an allen 3 Tagen eng beieinander (Tag 1: 1, Tag 2: 1; Tag 3: 0). Ähnlich eng beieinander lagen die ermittelten Werte für den OF dieses Patienten an den drei Tagen (Tag 1: 0,0116 %/s Tag 2: 0,0303 %/s, Tag 3: 0,0397 %/s) und auch optisch ähneln sich die Kurven der Grafiken des OFs an den drei Tagen mit einem eher flachen Verlauf, so dass ein Zusammenhang dieser drei Kriterien spekuliert werden kann.

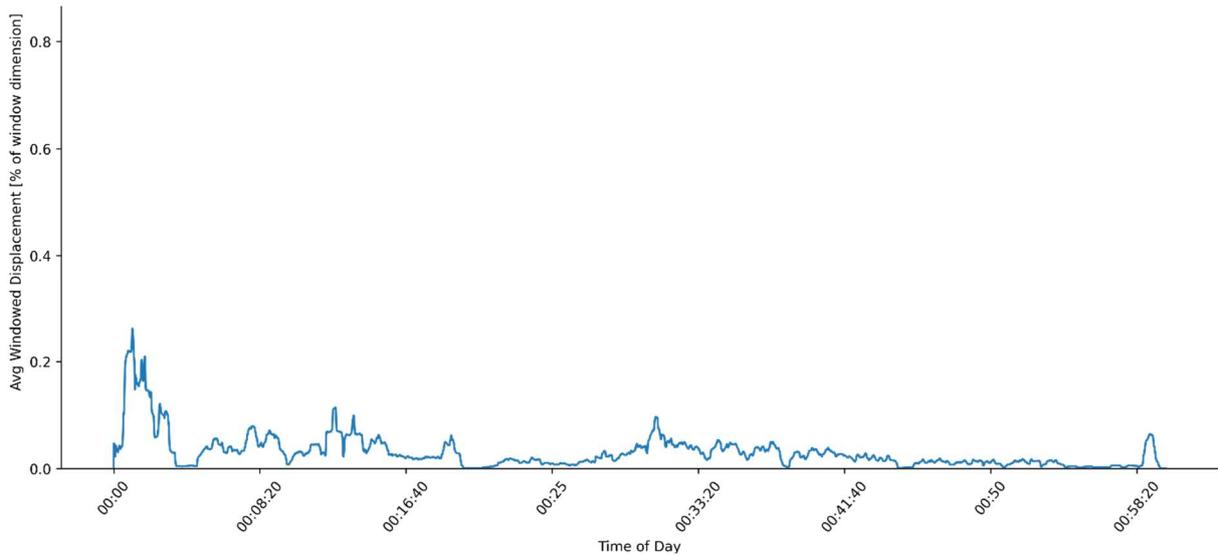


Abbildung 44: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 2 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10.

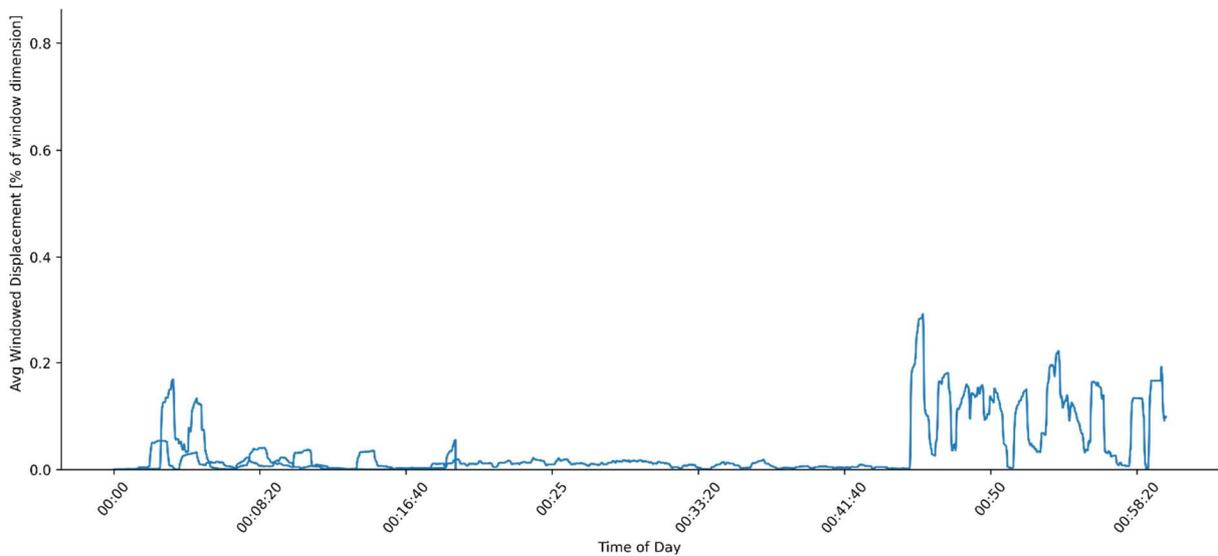


Abbildung 45: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 3 für den Patienten mit der laufenden Nummer 10.

Betrachtet man die Heatmaps des Patienten mit der laufenden Nummer 10, so ähneln sich diese an allen drei Tagen (siehe Abbildung 46). Während der drei Messzeiträume war dieser Patient fast ausschließlich im hinteren Teil der Box zu detektieren, wie an den roten und gelben Arealen zu erkennen ist. Im vorderen Teil der Box war er nicht zu vermerken, was die tiefblauen Areale zum Ausdruck bringen. So sehr sich die Heatmaps ähneln, so ähnlich verhielt sich der Schmerzscore für diesen Patienten, der mit Werten von 0 bis 1 zu allen drei Messzeitpunkten sehr ähnlich war. Vergleicht man die Heatmap des Patienten mit der laufenden Nummer 10 von Tag 1 (siehe Abbildung 46) mit der Heatmap des Patienten mit



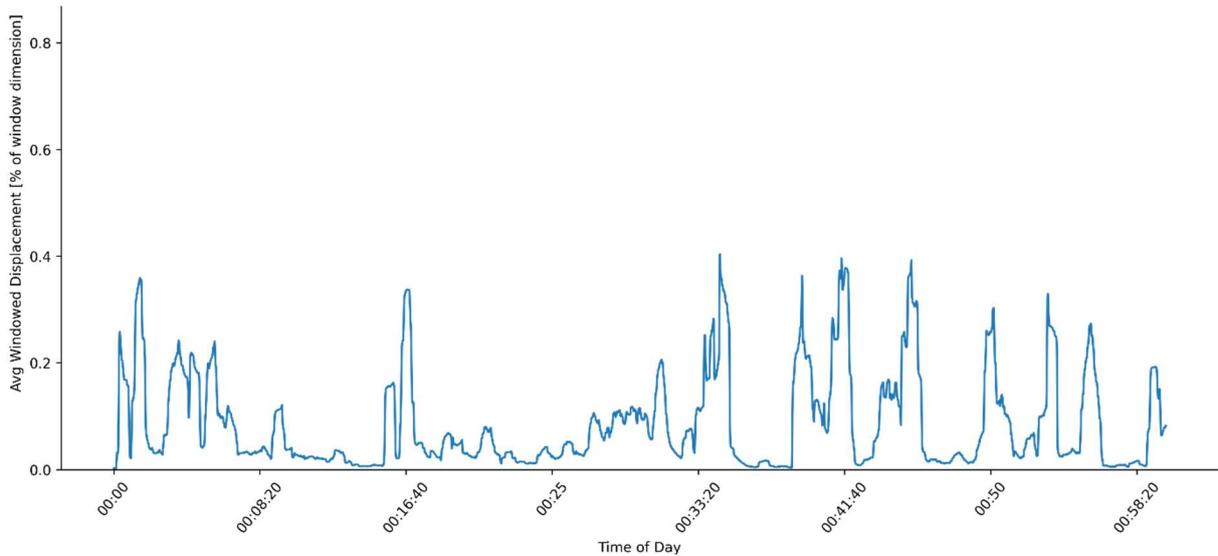


Abbildung 47: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 1 für den Patienten mit der laufenden Nummer 3.

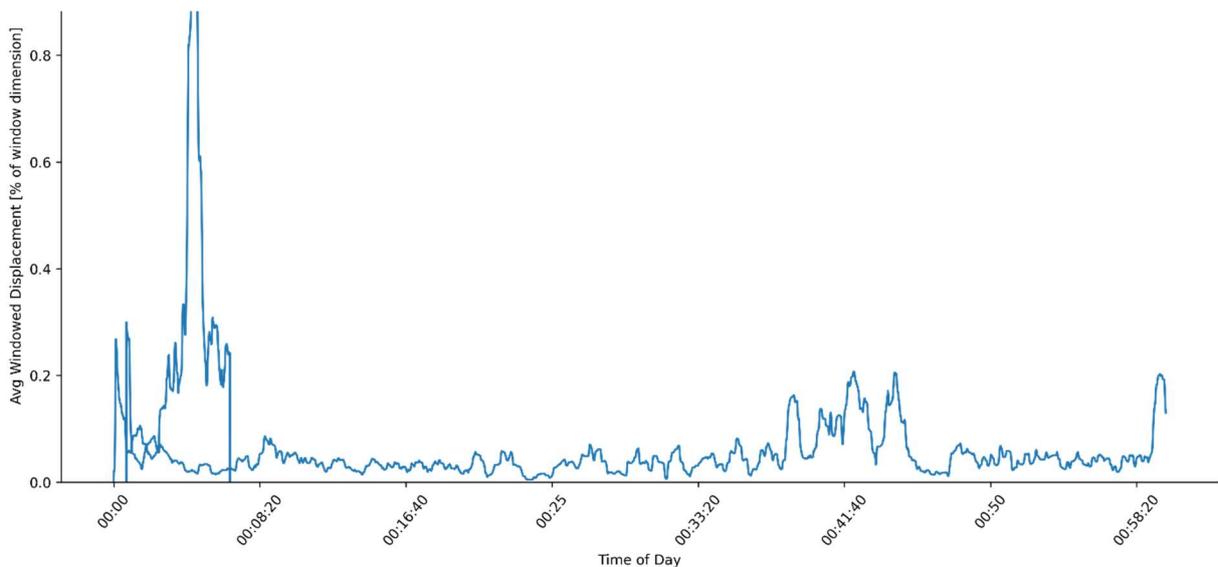


Abbildung 48: Grafische Darstellung des Verlaufs des Optical Flows in %/s über den Zeitraum von einer Stunde an Tag 3 für den Patienten mit der laufenden Nummer 3.

Betrachtet man die Heatmaps des Patienten mit der laufenden Nummer 3, so zeigt sich dieser Patient zum größten Teil der Zeit im hinteren Teil der Box zu beiden Messzeiträumen, gekennzeichnet durch die roten und gelben Areale (siehe Abbildung 49). Zu dem Zeitraum größerer Schmerzhaftigkeit (Tag 1) wurde das Pferd zudem für kürzere Zeiten auch im vorderen Teil der Box lokalisiert, gekennzeichnet durch die hellblauen Areale. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Beobachtungen von dem Patienten mit der laufenden Nummer 8 (siehe oben), der sich in einem schmerzhaften Zustand ebenfalls nicht nur im hinteren Teil der Box aufhielt. An Tag 3, an dem der Patient mit der laufenden



## **6 Diskussion**

Teil A dieser Studie diente der Überprüfung der HRV und Blutdruckparameter im Hinblick auf die Eignung als Schmerzparameter. Zudem wurden verschiedene Schmerzscores, ein Gravity Score und ein Sepsis-Score miteinander verglichen.

Teil B der hier vorliegende Studie hatte das Ziel, die automatisierte Videodatenanalyse beim Pferd weiter zu etablieren und die Eignung der Bewegungsintensität und Position in der Box als Schmerzparameter bei Pferden mit akuter Kolik zu überprüfen. Besonders die Messung der Bewegungsintensität mittels Optical Flow bei Pferden mit akuter Kolik wurde hier das erste Mal untersucht.

### **Teil A**

#### **6.1 Diskussion der Beeinflussung der Messwerte aus Teil A durch verschiedene Faktoren**

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie einordnen zu können, war es zunächst notwendig, Faktoren zu identifizieren, die die Ergebnisse beeinflusst haben können. Dazu gehörten äußere Faktoren wie Stress oder verabreichte Medikamente, aber auch Merkmale des Pferdes, wie Rasse, Alter oder Geschlecht des Tieres.

##### **6.1.1 Mögliche Beeinflussung der Messergebnisse aus Teil A durch Stress**

Es gibt unterschiedliche Faktoren, die Stress beim Pferd auslösen können. Die Patienten dieser Studie wurden in die Klinik transportiert und einer neuen Umgebung ausgesetzt. Diese zwei Faktoren konnten als Stressoren für die Patienten angenommen werden (Schmidt et al. 2010b; Irvine und Alexander, 1994). Ein weiterer Stressfaktor ist die akute Kolik selbst (Ayala et al. 2012). Auch die Behandlung des Pferdes und Probennahmen sowie anderweitige Manipulationen am Patient können Stress auslösen (Irvine und Alexander 1994). Inwieweit der Stress die Messergebnisse beeinflusste, soll genauer betrachtet werden:

Stress hat Einfluss auf das autonome Nervensystem und bewirkt eine erhöhte Sympathikusaktivität (Gunnar und Quevedo 2007). Snow et al. (1992) und Jimenez et al. (1998) zeigten eine erhöhte Katecholaminfreisetzung bei Pferden mit Stress unter Belastung. Transport und die Wettbewerbssituation lösten bei Pferden eine Steigerung des Stresslevels aus, auch gekennzeichnet durch erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen (Fazio et al. 2008). Die erhöhte Katecholaminfreisetzung bewirkt wiederum eine Steigerung des Blutdrucks (Keck 1965) und somit auch des SVR-Index. Katecholamine führen zu einer

gesteigerten Herzfrequenz (Kaumann et al. 1989). Als Schlussfolgerung war also nicht auszuschließen, dass der Stress, dem die Patienten in dieser Studie ausgesetzt waren, die Parameter der Blutdruckmessung beeinflusste. Gleiches galt für die HRV: Während eines Transports sank die HRV nach mehreren Studien (Ohmura et al., 2006; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c). Auch nach Ishizaka et al. (2017) kam es zu einem Abfall von SDRR und RMSDD bei Shetlandponys während und auch noch eine Stunde nach dem Transport. Mohr et al. (2000) konnten keinen Unterschied zwischen Pferden feststellen, die neu in eine Klinik gebracht wurden, im Gegensatz zu Pferden, die dort schon seit längerer Zeit standen.

### **6.1.2 Mögliche Beeinflussung der Messergebnisse aus Teil A durch Medikamente**

Die aufgrund von Koliksymptomatik in die Klinik eingelieferten Patienten wurden durch verschiedene Medikamente vorbehandelt und erhielten zum Teil auch vor oder während der Untersuchungen Medikamente. Häufig wurden die Pferde mit Metamizol, Butylscopolamin, Flunixin-Meglumin und / oder mit  $\alpha$ 2-Agonisten, zum Teil in Kombinationen mit Opioiden, behandelt. Eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die Medikation wird im Folgenden näher betrachtet.

$\alpha$ 2-Agonisten wie Xylazin, Detomidin und Romifidin werden zur Sedierung und Analgesie häufiger in der Pferdemedizin eingesetzt (Daunt und Steffey 2002). Sie binden an präsynaptische Adrenozeptoren und führen über ein negatives Feedback zu einer reduzierten Ausschüttung von Noradrenalin und hemmen somit den Sympathikus (Daunt und Steffey 2002; Wagner et al. 1991). Sedativa wie Detomidin und Xylazin besitzen neben dem Effekt der Verhaltensänderung kardiovaskuläre Effekte (Valverde und Gunkel 2005; Wagner et al. 1991). Es kommt zu einem erhöhten vaskulären Widerstand durch Vasokonstriktion, einer initialen Hypertonie, gefolgt von einer Hypotonie und einer anschließenden Bradyarrhythmie in Form von einer Sinusarrhythmie und AV-Blöcken ersten und zweiten Grades (Congdon et al. 2011; Kuusela et al. 2000; Wagner et al. 1991). Nach Gent et al. (2015) wird die nichtinvasive Blutdruckmessung allerdings nicht durch die Verabreichung von Dexmedetomidin beeinflusst. Nach Morton et al. (2011) verschwindet die Bradyarrhythmie nach der Verabreichung von Xylazin nach 10 Minuten wieder. Die anfängliche Hypertonie verschwand in der eben genannten Studie nach zwei Minuten, die folgende Hypertonie blieb über den gesamten folgenden Messzeitraum von 60 Minuten bestehen. Xylazin hat eine Wirkungsdauer von ca. 30 Minuten bei einer Halbwertszeit von ca. 50 Minuten (Ebert et al. 2007; Garcia-Villard et al. 1981). Detomidin wirkt dosisabhängig sedierend für bis zu drei Stunden und analgetisch für 30 – 75 Minuten (Ebert et al. 2007; Salonen et al. 1989). Romifidin wirkt bis zu 160 Minuten (England 1992). Von den Kolikpatienten, die in der

Pferdeklinik Wahlstedt untersucht wurden, erhielten 4 Patienten Xylazin und 7 Patienten Detomidin vom Haustierarzt (siehe Tabelle 2). Während der speziellen Kolikuntersuchung dieser Patienten erhielten 7 Patienten Xylazin (siehe Tabelle 3). Um den Einfluss der Sedativa auf die Messwerte möglichst gering zu halten, wurde die Datenerhebung erst zwei Stunden nach Verabreichung von Xylazin gestartet. Die Daten von den Patienten, die vom Haustierarzt mit Detomidin behandelt wurden, wurden erst ca. 4 Stunden nach Verabreichung erhoben. Es war also davon auszugehen, dass die Messwerte zum Messzeitpunkt nicht mehr durch Xylazin oder Detomidin beeinflusst wurden. Romifidin wurde den operierten Patienten nach der OP für eine bessere Aufstehphase verabreicht. Da die nachfolgende Datenerhebung erst nach mindestens 6 Stunden begann, war eine Beeinflussung der Messwerte durch Romifidin auszuschließen.

Butorphanol und Levomethadon sind vollsynthetische Opioid-Derivate und zählen zu den starken Analgetika (Kristensen et al. 1994; Dobkin et al. 1974). Butorphanol besitzt eine analgetische Wirkung von bis zu drei Stunden (Love et al. 2012; Kalpravidh et al. 1984a). Die Dauer der analgetischen Wirkung für Levomethadon beträgt 60 Minuten (Dönselmann Im Sande et al. 2017). Besonders in Kombination mit  $\alpha$ 2-Agonisten kann die analgetische Wirkung durch Opioide um 60 Minuten verlängert und die Sedierung vertieft werden (Taylor et al. 2014; Solano et al. 2009; Schatzmann et al. 2001). Butorphanol zeigt bei Patienten mit viszeralem Schmerz gute analgetische Eigenschaften (Kohn und Muir 1988). Levomethadon zeigt eine dosisabhängige Analgesie (Dönselmann Im Sande et al. 2017). Mit dem Opioid Butorphanol in Kombination mit Xylazin wurde Patient 13 vom Haustierarzt vorbehandelt. Ein genauer Zeitabstand zwischen der Medikation und der Datenerhebung war für Patient 13 nicht genau zu definieren. Der zeitliche Abstand wurde auf 2,5 – 3 Stunden geschätzt. Da von einer Wirkung von Butorphanol in Kombination mit Xylazin von bis zu 4 Stunden ausgegangen werden musste, war es naheliegend, dass die Messwerte dieses Patienten durch Butorphanol beeinflusst wurden. Vom Haustierarzt wurden die Patienten 14 und 48 mit dem Opioid Levomethadon vorbehandelt, während der speziellen Kolikuntersuchung erhielt Patient 24 das Medikament Levomethadon in Kombination mit Xylazin. Bei allen diesen Patienten war der zeitliche Abstand zwischen dieser Medikation und Erhebung der HRV- und Blutdruckparameter größer als zwei Stunden, so dass durch die Medikamente veränderte Messwerte nahezu auszuschließen waren. Opioide nehmen einen geringen Einfluss auf das kardiovaskuläre System beim Pferd (Kalpravidh et al. 1984b; Love et al. 2012). Nach Robertson et al. (1981) hat Butorphanol keinen Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter wie die Herzfrequenz oder den Blutdruck. Nolan et al. (1991) kamen zu dem gleichen Schluss, sowohl für Butorphanol als auch Morphin. In anderen Studien kam es im Gegensatz dazu zu einem Anstieg der Herzfrequenz über einen Zeitraum von 30 Minuten und zu einem

transienten Anstieg des diastolischen, systolischen und mittleren Blutdrucks (Clutton 2010; Dönselmann Im Sande 2017). Glaubte man den Studien, nach denen Butorphanol keine kardiovaskulären Eigenschaften hat, so sollten die HRV- und Blutdruckparameter nicht durch die Medikation beeinflusst worden sein. Bei den Pferden, die mit Levomethadon behandelt wurden, war der zeitliche Abstand ausreichend groß, so dass auch hier eine Beeinflussung der Parameter unwahrscheinlich war.

Viele Pferde dieser Studie wurden durch den Haustierarzt oder während der speziellen Kolikuntersuchung mit N-Butylscopolamin behandelt (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). N-Butylscopolamin ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist und gehört zu den Parasympatholytika. Es wirkt nicht selektiv und hat daher mehrere dosisabhängige Effekte auf das autonome Nervensystem (Dyde et al. 2008). Es hat eine Halbwertszeit von 2-3 Stunden (Löscher 2007). Morton et al. (2011) stellten einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz nach Verabreichung von N-Butylscopolamin allein oder in Kombination mit Xylazin bei Pferden fest. Dieser Anstieg folgte 5 Minuten nach der Applikation und blieb für 50 Minuten bestehen. Auch in anderen Studien wurde ein Anstieg der Herzfrequenz nach Applikation von N-Butylscopolamin festgestellt (Sundra et al. 2012; Sanchez et al. 2008; Valadao et al. 2000; Geimer et al. 1995). Zudem stiegen in der Studie von Morton et al. (2011) der SBD, MBD und DBD nach 1-2 Minuten nach Applikation von N-Butylscopolamin für 25 Minuten, wobei der Anstieg durch Xylazin verstärkt wurde. In anderen Studien hingegen wurde kein signifikant erhöhter MBD oder eine veränderte SVR nach der Applikation festgestellt (Geimer et al. 1995; Valadao et al. 2000). Ein analgetischer Effekt von N-Butylscopolamin wurde für 20 Minuten festgestellt (Roelvink et al. 1991). Katoh et al. (2003) stellten nach Verabreichung von N-Butylscopolamin einen signifikanten Abfall der HF-Leistung fest, sowie einen Anstieg der LF/HF-Ration. Auch Sundra et al. (2012) stellten ein Absinken der HF-Leistung über 30 Minuten fest. Aufgrund der kurzen Wirkdauer konnte die Verabreichung von N-Butylscopolamin durch den Haustierarzt keinen Einfluss mehr auf die Messwerte gehabt haben. Allerdings konnte es auf die Messwerte der HRV- und Blutdruckanalyse zu Messzeitpunkt 1 der Pferde, die während der speziellen Kolikuntersuchung mit diesem Medikament behandelt wurden (siehe Tabelle 3), Einfluss gehabt haben. Die Messwerte wurden rund 30-60 Minuten nach der Applikation erhoben, so dass die Wirkungszeit noch nicht vorüber war. Eine Beeinflussung der Schmerzscores war auszuschließen, da die analgetische Wirkung nur 20 Minuten beträgt.

Die meisten Pferde in dieser Studie wurden durch den Haustierarzt analgetisch vorbehandelt, und einigen Pferden wurden auch während der speziellen Kolikuntersuchung Analgetika verabreicht (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Die verabreichten Medikamente

waren in erster Linie Metamizol und Flunixin-Meglumin. Der Wirkungseintritt beginnt 10-15 Minuten nach intravenöser Applikation von Metamizol und hält für 3-5 Stunden an (Tacke et al. 2008). Bei Flunixin-Meglumin führt die intravenöse Verabreichung nach 5-10 Minuten zur Analgesie. Die Eliminationshalbwertszeit von Flunixin-Meglumin beträgt ca. zwei Stunden (Coakley et al. 1999; Lees et al. 1987). Seine Wirkdauer ist allerdings als wesentlich länger anzusehen aufgrund des offenen 3-Kompartiment-Modells (Soma et al. 1988; Chay et al. 1982). Es sind für diese Medikamente keine direkten kardiovaskulären Effekte bekannt (Adam et al. 2017). Allerdings wurde in einer Studie von Rietmann et al. (2004b) anhand der Verabreichung eines NSAIDs gezeigt, dass 30 Minuten nach Gabe des NSAIDs die LF/HF-Ratio leicht sank, wobei dies auch auf den analgetischen Effekt zurückzuführen sein kann und nicht als direkter Einfluss auf die HRV angenommen werden kann. Es war also nicht davon auszugehen, dass die in dieser Studie verwendeten NSAIDs direkten Einfluss auf die Messwerte hatten, abgesehen von den Schmerzscores und dem Gravity-Score.

Die in dieser Studie an die Pferde verabreichten Analgetika beeinflussten in logischer Konsequenz den Schmerzgrad und damit die Werte der Schmerzscores und des Gravity Scores, solange die analgetische Wirksamkeit nicht durch den Zeitfaktor aufgehoben war. Eine vollständige Analgesie wurde in den wenigsten Fällen erreicht. Die Erhebung der HRV- und Blutdruckparameter erfolgte ebenso wie die Erhebung der Schmerzscores unter den verabreichten Analgetika. Auch wenn den Patienten ohne Analgesie höhere Werte für die Schmerzscores zugeteilt worden wären, spielte dies eine unbedeutende Rolle, da die gemessenen Daten trotzdem dem zu diesem Zeitpunkt entsprechenden Schmerzgrad zugeordnet werden konnten.

Weitere Medikamente, die innerhalb dieser Studie an die Kolikpatienten verabreicht wurden, waren Medikamente zur Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung, Antibiotika post OP, Medikamente zur Förderung der Darmmotilität, der Protonenpumpenblocker Omeprazol und Lidocain als Dauertropfinfusion.

Einige Pferde erhielten zur Behandlung oder Vorbeugung von Magengeschwüren den Protonenpumpenblocker Omeprazol. Es fehlen bis heute klinische Studien, die den Einfluss von Omeprazol auf das kardiovaskuläre System beim Pferd genauer betrachten, so dass der Einfluss auf die in dieser Studie erhobenen Parameter unklar blieb.

Die Pferde 14 und 33 wurden nach der OP alle zwei Stunden zur Förderung der Darmmotilität mit Metoclopramid (MCP) und Neostigmin behandelt. Die Patienten 2, 18 und 48 wurden nach der ersten Messung im Abstand zwei Stunden ebenfalls mit diesen Medikamenten behandelt, die bei allen Patienten subkutan injiziert wurden. Neostigmin gehört zu den Parasympathomimetika und wirkt durch Hemmung der Cholinesterase

(Löscher 1996). Die prokinetische Wirkungsdauer beträgt bis zu 120 Minuten (Uhlig und Schusser 2002; Beder et al. 2020). MCP ist ein Dopaminantagonist und wirkt an Magenwand, Pylorus und der Muskulatur des Duodenums prokinetisch (Ungemach 1997). Uhlig und Schusser (2002) stellten auch für MCP eine Wirkdauer von mindestens 60 Minuten fest, was durch Beder et al. (2020) unterstützt wurde, die eine prokinetische Wirkung von MCP für bis zu 180 Minuten feststellen konnten. Studien zu kardiovaskulären Effekten von MCP fehlen bis heute, so dass eine Beeinflussung der Messergebnisse unklar blieb. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die HRV- und Blutdruckparameter durch die Behandlung mit Neostigmin beeinflusst wurden. Da es sich um ein Parasympathomimetikum handelt, war zu erwarten, dass die HRV durch die Medikation anstieg und die Blutdruckparameter sanken.

Den Pferden, die aufgrund der Kolik operiert werden mussten (siehe Tabelle 4), wurden zur Narkoseeinleitung Midazolam und Ketamin verabreicht. Ketamin besitzt eine Eliminationshalbwertszeit von 42 – 65 Minuten (Kaka et al. 1979; Waterman et al. 1987). Midazolam ist ein Benzodiazepin-Derivat (Roncada et al. 2003). Es besitzt je nach Dosierung eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von 216 - 408 Minuten (Hubbell et al. 2013). Nach Roncada et al. (2003) beträgt sie sogar 496 Minuten. Trotz einer langen Halbwertszeit besitzen Benzodiazepine eine nur kurze Wirkungsdauer von 10 – 20 Minuten, da sie aus dem Gehirn schnell umverteilt werden (Ebert et al. 2007). Isofluran wurde zur Aufrechterhaltung als Inhalationsanästhetikum verwendet. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit durch die Eliminierung über die Lunge und somit eine kurze Wirkungsdauer (Yasuda et al. 1991; Carpenter et al. 1986). Ketamin und Isofluran besitzen das Potential, Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter zu nehmen (Fielding et al. 2006; Boscan et al. 2005; (Picker et al. 2001; Galletly et al. 1994; White et al. 1982). Für Ketamin und Isofluran konnte trotzdem eine Beeinflussung der in dieser Studie ermittelten Parameter nach der Kolikoperation aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit und der kurzen Wirkungsdauer ausgeschlossen werden. In mehreren Studien blieben kardiorespiratorische Parameter unter Midazolam stabil (Hubbell et al. 2013; Bettschart-Wolfensberger et al. 1996; Muir und Mason 1993). Aus diesem Grund und der kurzen Wirkungsdauer von Midazolam war die Beeinflussung der Messwerte ebenfalls ausgeschlossen.

Lidocain wurde den Pferden 4, 14 und 33 während der Kolikoperation und über 3 Tage nach der Kolikoperation als Dauertropfinfusion verabreicht, so dass diese drei Patienten zu Messzeitpunkt 2 unter dessen Einfluss standen. Lidocain besitzt antiinflammatorische Eigenschaften (Hollmann et al. 2000) und wurde zu diesem Zweck und der Vorbeugung eines operativen Ileus den Patienten verabreicht. Es wirkt bei Pferden bei intravenöser Verabreichung analgetisch bei somatischen Schmerzen, bei viszerale Schmerzen bleibt der

analgetische Effekt unklar (Murrell et al. 2005; Robertson et al. 2005). Es hat antiarrhythmische Eigenschaften und wird der Klasse 1B der Antiarrhythmika zugeordnet (Harrison 1985). Lidocain kann die Herzfrequenz beeinflussen, so dass diese ansteigt (Abramovich-Sivan et al. 1996) und somit die HRV beeinflussen. In einer Studie, bei der die toxische Dosis für Lidocain nach intravenöser Applikation ermittelt wurde, wurde zu keinem Zeitpunkt ein Anstieg oder Abfall des Blutdrucks beobachtet (Meyer et al. 2001). Somit war anzunehmen, dass Lidocain Einfluss auf die HRV in dieser Studie bei diesen drei Patienten gehabt haben kann. Ein Einfluss auf den Blutdruck war unwahrscheinlich.

Die operierten Pferde 4,14 und 33 wurden kurz vor der OP mit Procain-Penicillin und Gentamicin behandelt. Penicillin ist ein  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum, Gentamicin gehört zu den Aminoglykosiden (Haggett und Wilson 2008). Die Behandlungsdauer für Gentamicin betrug insgesamt 3 Tage, die für Penicillin 5 Tage, so dass die Pferde am Tag der Entlassung nicht mehr unter dieser Medikation standen. Ob die antibiotische Therapie Einfluss auf die Messwerte von den drei oben genannten Patienten hatte, blieb unklar, da nur wenige Studien existieren, ob Penicillin oder Gentamicin Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter beim Tier haben. Hubbell et al. (1987) registrierten zwar einen Abfall des arteriellen Blutdrucks nach der intravenösen Verabreichung von Penicillin, in der hier vorliegenden Studie wurde allerdings dieses Antibiotikum intramuskulär verabreicht. Adams (1975) zeigte unter anderem einen Abfalls des Blutdrucks, des Herzauswurfs und der Herzfrequenz nach intravenöser Verabreichung von Gentamicin und Neomycin bei Rhesusaffen. Dabei hielt die depressive Wirkung für bis zu 80 Minuten an. Da den Pferden an Tag 2 erst nach Erhebung der HRV und der Blutdruckparameter das Gentamicin verabreicht wurde und der Abstand der Operation zur Messung weitaus mehr als 80 Minuten betrug, war der Einfluss von Gentamicin eher unwahrscheinlich.

Nach der ersten Messung bis zum folgenden Morgen wurden alle Patienten mit Ringerlösung (einer isotonischen Elektrolytlösung) infundiert. Auch die operierten Patienten standen an Tag 2 unter Dauertropfinfusion mittels Ringerlösung. Durch Infusion von Flüssigkeit wird das Blutvolumen erhöht und führt somit zu einem vaskulären Effekt (Bertone und Shoemaker 1992). Fielding et al. (2012) stellten fest, dass nach Infusion von 20 Litern physiologischer Kochsalzlösung bei Pferden, die aufgrund akuter Erkrankungen in eine Klinik gebracht wurden, die Herzfrequenz sank. Einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks registrierten Dyson und Pascoe (1990) bei Pferden in Allgemeinanästhesie unter Infusion von Ringerlösung. Allerdings stellten Muir et al. (2011) und Gaynor et al. (1996) bei gesunden Hunden in Allgemeinanästhesie keine Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Puls unter Dauertropfinfusion mit Ringerlösung fest, die SVR sank dabei.

Es war also nicht auszuschließen, dass die Infusionstherapie zur Erhöhung der Blutdruckparameter und einer Veränderung der Herzfrequenz führte.

Zweifelsohne wäre eine einheitliche Medikation zum Vergleich der Messergebnisse besser gewesen. Dies ließ sich in dieser Studie nicht gewährleisten, da die Pferde zur Therapie in die Kliniken gebracht wurden. Zudem ist es nach deutschem Tierschutzgesetz die Pflicht eines jeden Menschen, Schmerzen des Tieres zu verhindern, was nur mit derartigen Medikationen möglich war.

### **6.1.3 Einfluss von Alter, Rasse, Geschlecht, Temperament auf die Ergebnisse aus Teil A**

Inwieweit Alter, Rasse, Geschlecht und Temperament Einfluss auf die erhobenen Parameter hatte, wurde in dieser Studie nicht genauer untersucht. Frühere Studien waren sich nicht immer einig.

Grundsätzlich gelten Ponys als stoischer im Gegensatz zu Warmblütern oder Vollblütern, so dass sie weniger Schmerzverhalten zeigen (Taylor et al. 2002). In dieser Studie wurden insgesamt 7 Ponys untersucht, so dass dieser Umstand vermutlich einen eher geringen Einfluss auf die Messwerte hatte. Die Äußerung des Schmerzes ist auch je nach Individuum unterschiedlich (Wagner 2010). Ebenso kann je nach Individuum die HRV variieren (Schmidt et al. 2010a). Sie scheint allerdings bei jedem Individuum über Jahre hinweg konstant zu sein und in erster Linie von dem Temperament abhängig zu sein, ebenso wie die Herzfrequenz (König von Borstel et al. 2011; von Borell et al. 2007; Visser et al. 2003; Visser et al. 2002). Bezüglich der Rasse stellten Nagel et al. (2011) bei der HRV keine Unterschiede zwischen Ponys und Warmblütern fest. Rietmann et al. (2004a) stellten bei der HRV keine altersbedingten Unterschiede fest, im Gegensatz zu Clément und Barrey (1995), die bei Stuten und jungen Pferden eine größere HRV feststellten. Auch Ohmura und Jones (2017) erkannten altersbedingte Unterschiede bei der HRV. Dabei stellten sie einen Anstieg der LF- und HF-Leistung mit zunehmendem Alter fest, sowie eine niedrigere LF/HF-Ratio ab einem Alter von 25 Jahren. Parry et al. (1984) stellten keine Unterschiede bei der Blutdruckmessung zwischen der Größe der Pferde oder dem Geschlecht fest, jedoch zeigten sie altersbedingte Unterschiede auf. Inwieweit also die HRV und der Blutdruck von diesen Gegebenheiten abhängen, muss noch genauer untersucht werden, so dass der Einfluss für diese Studie nicht genauer zu verifizieren war.

#### **6.1.4 Einfluss des zirkadianen und saisonalen Rhythmus auf die Ergebnisse aus Teil A**

Der Blutdruck unterliegt beim adulten Pferd zirkadianen Schwankungen. Nachmittags ist der SBD beim adulten Pferd 20 mmHg höher als morgens, für den DBD zeigt sich eine Differenz von 21 mmHg (Piccione et al. 2009). Auch die Herzfrequenz unterliegt zirkadianen Schwankungen. Sie ist am Abend 4-5 bpm höher als morgens (Piccione et al. 2009; Piccione et al. 2005; Evans et al. 1976). In mehreren Studien wurde bewiesen, dass die HRV einen diurnalen Rhythmus aufweist, wobei sie tagsüber geringer ist als nachts (Uhlendorf et al. 2013; Gehrke et al. 2011; Kuwahara et al. 1999). Die Patienten wurden bei der zweiten und dritten Messung zwar zur selben Uhrzeit gemessen, allerdings wich die erste Messung uhrzeitlich deutlich davon ab. Somit konnten Differenzen von Messung 1 zu Tag 2 und 3 durch den diurnalen Rhythmus entstanden sein.

#### **6.1.5 Einfluss von Sepsis und Schockzustand auf die Messergebnisse aus Teil A**

Pferde, die an einer Kolik erkranken, entwickeln häufig eine Sepsis (King und Gerring 1988). Auch post OP tritt bei 12% der Pferde ein Endotoxin-bedingter Schock auf (Mair und Smith 2005). Bei einem septischen Schock werden massiv Zytokine in die Blutbahn freigesetzt, die wiederum zu einer Dysfunktion der Blutgefäße führen und damit zu einem Abfall des Blutdrucks (Kern 2020) sowie zu Tachykardie (Moore und Vandenplas 2014). Es war also wahrscheinlich, dass bei den Pferden, die eine Sepsis entwickelten, eine erhöhte Herzfrequenz, ein niedrigerer Blutdruck und ein niedrigerer SVR-Index zu registrieren war, im Vergleich zu den Pferden, die keine Sepsis entwickelten. Betrachtet man Tabelle 18, so sieht man, dass einige Patienten an Tag 1 in einem septischen Zustand waren. Daher sollte dieser Aspekt bei der Interpretation nicht außer Acht gelassen werden.

### **6.2 Diskussion der Untersuchungsmethoden aus Teil A**

Nach Möglichkeit sollten einheitliche Bedingungen zu jedem Zeitpunkt der Messung gegeben sein. Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie einordnen zu können, werden im Folgenden Vor- und Nachteile der Untersuchungsmethoden diskutiert, sowie auf mögliche Fehler oder Verbesserungen aufmerksam gemacht.

#### **6.2.1 Anwendung der Scores**

Eine Schmerzevaluierung sollte möglichst spezifisch für die Art des Schmerzes sein (Gleerup und Lindegaard 2016; Van Loon et al. 2014). Der EQUUS-FAP, EQUUS-FAPW, EQUUS-COMPASS und EQUUS-COMPASSW wurden ausgewählt, da diese speziell für Pferde mit akuter Kolik entwickelt wurden und eine hohe Übereinstimmung zwischen Beobachtern aufwiesen sowie gute Sensitivitäten und Spezifitäten (van Dierendonck und van

Loon 2016; van Loon und Van Dierendonck 2015). Im Gegensatz dazu wurde der HGS nicht speziell für Kolikpatienten entwickelt (Costa et al. 2014). Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse des HGS bei dieser Patientengruppe wurde noch nicht untersucht, so dass die Ergebnisse vorsichtig zu beurteilen sind.

Die Ergebnisse für den Gravity Score konnten durch die analgetische Wirkung verabreichter Medikamente beeinflusst worden sein (s.o.). Ähnliches galt für den Sepsis Score. Medikamente mit kardiovaskulären und pulmonalen Eigenschaften konnten die entsprechenden Werte des Sepsis Scores beeinflusst haben, solange die Wirksamkeit nicht durch den Zeitfaktor aufgehoben war. Anders als bei den Schmerzscores gilt für den Gravity Score und den Sepsis Score, dass durch die verabreichten Medikamente die Schwere der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Kolik und die Schwere der Sepsis nicht verändert wurden, sondern nur die Symptome gelindert wurden. Somit war es möglich, dass der Schweregrad der Kolik und die Sepsis unterschätzt wurden.

Der Sepsis Score von Grulke et al. (2001) musste modifiziert werden, da der Blutharnstoffstickstoff nicht zur Verfügung stand. In der Studie von Grulke et al. (2001) standen auch nicht für jedes Pferd alle Parameter zur Verfügung, so dass der Umstand zu vertreten war.

Der akute Kolikschmerz ist als ein anderer Schmerz zu interpretieren als der postoperative Schmerz. Somit wurden bei den Pferden, die aufgrund der Kolik operiert wurden, zwei verschiedene Arten des Schmerzes miteinander verglichen. Zwar wurde die Anwendung des EQUUS-FAP bei Pferden nach Laparotomie noch nicht genauer untersucht, allerdings ist der EQUUS-FAP auch geeignet, um postoperativen Schmerz nach Operationen im Bereich der Orthopädie und Schmerzen ausgehend vom Kopf zu erfassen (van Loon und van Dierendonck 2019; van Loon und van Dierendonck 2017), so dass von einer zuverlässigen Einschätzung des Schmerzgrads auch bei den Pferden post OP mit Hilfe des EQUUS-FAP auszugehen war.

### **6.2.2 Herzfrequenzvariabilitätsmessung**

Das Anlegen des EKGs kann als Stressor gesehen werden (s.o.), so dass hierdurch die Messungen beeinflusst sein konnten. Allerdings tolerierten alle Pferde das Anlegen des EKGs gut. Es wurde die modifizierte bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung zur Aufnahme des EKGs gewählt, da so die Position der Elektroden während der Messung besser zu kontrollieren war, was bei der nicht modifizierten Ableitung schwieriger gewesen wäre.

Durch Unruhe der Patienten, schlecht sitzende Elektroden und Aktionspotentiale der Muskulatur können Artefakte entstehen. Schon ein einziger Artefakt reicht aus, um die Werte

zu verändern, was besonders bei Kurzzeit-EKGs zum Tragen kommt (von Borell et al. 2007). In dieser Studie waren die EKGs 5 Minuten lang und es wurde darauf geachtet, möglichst störungsfreie EKGs zu erhalten. Allerdings zeigten besonders die hochgradig schmerzhaften Patienten größere Unruhe. Es wurde zwar eine Artefaktkorrektur vorgenommen, allerdings verlieren die Werte dadurch an Genauigkeit (von Borell et al. 2007), so dass die Anwendung der Artefaktkorrektur die Werte beeinflusst haben konnte. Eine möglichst konstante Umgebung bei der Messung der HRV wird von Malik et al. (1996a) empfohlen, was eingehalten werden konnte.

### **6.2.3 Blutdruckmessung**

Obwohl die invasive Blutdruckmessung bis heute als Goldstandard angesehen wird, ist die nichtinvasive Blutdruckmessung an der Arteria coccygea nach Gent et al. (2015) eine zuverlässige Alternative. An den Metatarsalarterien und der Arteria facialis hingegen ist nach Gent et al. (2015) die Messung ungenauer. Somit wurde die Platzierung der Manschette in dieser Studie am Schweif der Pferde günstig gewählt. Hatz et al. (2015) und MacFarlane et al. (2010) hingegen sehen die nichtinvasive Blutdruckmessung beim Pferd bzw. Hund als weniger genau als die invasive Methode an. Tümsmeyer et al. (2015) sehen im normotensiven Bereich gute Übereinstimmungen zwischen invasiver Blutdruckmessung und HDO bei Pferden in Allgemeinanästhesie, allerdings sehen sie zu große Differenzen zwischen den beiden Messmethoden im hypo- und hypertensiven Bereich. Auch Branson (1997) stellte eine zufriedenstellende Korrelation zwischen der HDO und der invasiven Blutdruckmessung im normotensiven Bereich fest. Bei Fohlen zeigten Giguère et al. (2005), dass die nichtinvasive Oszillometrie geeignet ist, um den MBD zu bestimmen. Nout et al. (2002) postulierten bei Fohlen das Gleiche und beschrieben ähnliche Ergebnisse auch für den DBD, allerdings gab es signifikante Differenzen zwischen den Messmethoden für den SBD. Somit war es möglich aber nicht bewiesen, dass sich durch die nichtinvasive Blutdruckmessung veränderte Werte in dieser Studie ergaben, im Vergleich zur Bestimmung entsprechender Parameter mittels invasiver Technik. Besonders kritisiert wird die Methode der Oszillometrie wegen ihrer Anfälligkeit für Artefakte durch Muskelkontraktionen bei Bewegungen des wachen Tieres (Vachon et al. 2014; Geddes et al. 1980), allerdings werden diese Artefakte bei der HDO automatisch herausgerechnet, so dass diese Anfälligkeit deutlich geringer ist. Zudem sind Artefakte bei der graphischen Darstellung der Pulswelle optisch sichtbar, so dass die Messungen bei Bedarf wiederholt werden konnten. Somit konnte gewährleistet werden, dass Artefakten wenig bis keine Bedeutung in dieser Studie zukam. Nach Erhardt et al. (2007) ist es ein Nachteil der HDO-Messung, dass auch unerfahrene Anwender die Ablassgeschwindigkeit und die Verstärkung selbst einstellen können, so dass es dadurch zu Ungenauigkeiten kommen kann. Da bei allen Pferden die

gleichen Einstellungen vorgenommen wurden, spielte dies zumindest bei dem Vergleich untereinander und über die Messzeitpunkte hinweg eine untergeordnete Rolle. Eine geeignete Manschettengröße ist entscheidend für die Blutdruckmessung, da zu breite Manschetten in einer Unterschätzung des Blutdrucks resultieren können, zu schmale Manschetten führen zu einer Überschätzung des Blutdrucks (Sparkes et al. 1999; Iyriboz et al. 1994; Geddes und Whistler 1978). Beim Pferd sollte die Manschettenbreite etwa 1/5 des Schweifumfangs ausmachen (Latshaw et al. 1979). Die Breite der in dieser Studie verwendeten Manschette entsprach in etwa dieser Vorgabe, so dass hierdurch keine Unter- oder Überschätzung der Messergebnisse zu erwarten war. Das Anlegen der Blutdruckmanschette stellte eine Manipulation der Pferde da, was zu Stress führen kann (s.o.). Allerdings tolerierten ausnahmslos alle Pferde das Anbringen der Manschette sehr gut, sowie auch das Aufblasen und Ablassen des Drucks, so dass nicht der Eindruck entstand, dass dies beim Pferd Stress auslöste und somit veränderte Messwerte hervorgerufen wurden. Die Schweifhöhe liegt ca. 35 cm über dem Herz. Idealerweise wird der Blutdruck auf Herzhöhe gemessen. Pro abweichendem Zentimeter wird ein Umrechnungsfaktor von 0,769 angenommen, so dass der SBD, MBD und DBD um 27 mmHg höher anzusehen ist als gemessen (Fritsch und Hausmann 1988). Da der Umrechnungsfaktor in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde, wurde bei den Werten für SBD, MBD, DBD und SVR-Index von zu niedrigen Werten ausgegangen. Allerdings bleiben die Differenzen zwischen den Patienten und den Messzeitpunkten die gleichen. Ein weiterer beeinflussender Faktor auf die Blutdruckmessung ist die Kopfhöhe der Pferde, so dass eine mittlere Kopfhöhe und Entspannungshaltung zu bevorzugen sind (Parry et al. 1980). In dieser Studie wurde auf eine entsprechende Kopfhaltung geachtet und diese weitestgehend eingehalten. Die Werte für den SVR-Index sind vorsichtig zu beurteilen, da es sich bei den Messungen um Schätzungen handelt, da eine genaue Berechnung der SVR aufgrund des in dieser Studie nicht messbaren zentralen Venendrucks nicht möglich war. Der ZVD ist beim Pferd eher gering mit 12 cm H<sub>2</sub>O (Hall und Nigam 1975). Dieser Wert entspricht ca. 8,827 mmHg, so dass die Werte aber eine gute Annäherung an die tatsächliche SVR liefern.

### **6.3 Diskussion der Ergebnisse aus Teil A**

#### **6.3.1 Vergleich der Scores**

Bei dem Vergleich der Scores untereinander galt es zu beachten, dass bei dem Vergleich des FAP und des FAPW allein aufgrund ihrer Erhebung eine gute Korrelation (Wert für Tag 1: 0,605 bzw. 0,833 für Tag 2) zu erwarten war, da der FAPW von dem FAP abgeleitet wurde. Gleiches gilt für den COMPASS und den COMPASSW (Wert für Tag 1: 0,847 bzw. 0,371 für Tag 2). Auch der Vergleich des HGS mit dem FAP oder dem FAPW legte schon

von vornherein gute Übereinstimmungen (Werte Tag 1: 0,618 und 0,703 bzw. Werte Tag 2: 0,706 und 0,728) aufgrund der Erhebung des Schmerzgrads anhand der Mimik bei den drei Scores nahe.

Die geringe Korrelation zwischen den Schmerzscores verglichen mit dem Gravity Score (maximaler r-Wert = 0,283) oder Sepsis Score (maximaler r-Wert = 0,141) zeigte, dass der Grad der Schwere der Kolik oder der Sepsis nicht unbedingt mit einem erhöhten Schmerzgrad verbunden war, so dass der Schmerzgrad allein nicht als geeignet erschien, um prognostische Aussagen in Bezug auf den Ausgang der Kolik zu treffen. Obwohl der HGS bei Pferden mit Schmerzen aufgrund der Kastration entwickelt wurde und die Anwendung bisher nur bei Pferden mit Laminitis überprüft wurde (Costa et al. 2016; Costa et al. 2014), zeigte er gute Korrelation mit dem FAP ( $r = 0,618$ ) und dem FAPW ( $r = 0,703$ ), die bei Pferden mit Schmerzen aufgrund von akuter Kolik entwickelt wurden, so dass die Schmerzerfassung solcher Patienten mit dem HGS auch als geeignet erscheint. Auffällig ist auch, dass der FAP und FAPW bessere Korrelationen mit dem HGS zeigten als mit dem COMPASS ( $r = 0,371$  und  $r = 0,155$ ) oder COMPASSW ( $r = 0,417$  und  $r = 0,195$ ), obwohl COMPASS und COMPASSW für Patienten mit Kolik entwickelt wurden. Somit schien es doch einen entscheidenden Unterschied zu machen, ob physiologische Parameter und verhaltensbasierte Parameter erfasst wurden oder ob der Schmerzgrad anhand der Mimik beurteilt wurde. Somit scheint die Wahl einer geeigneten Methode den Schmerz zu erfassen als wichtiges Kriterium, um den Schmerzgrad zuverlässig zu definieren.

### **6.3.2 Herzfrequenz**

In dieser Studie zeigte die Herzfrequenz einen signifikant linearen Zusammenhang mit dem FAP an Tag 1 ( $p < 0,001$ ) und Tag 2 ( $p = 0,006$ ), so dass mit fallendem FAP auch die Herzfrequenz fiel. Sie zeigte signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 2 ( $p = 0,004$ ), zwischen Tag 1 und Tag 3 ( $p < 0,001$ ) und auch zwischen Tag 2 und Tag 3 ( $p = 0,047$ ). Der FAP fiel ebenfalls über den gesamten Messverlauf, wobei der Unterschied für den FAP zwischen Tag 1 und Tag 2 signifikant war ( $p = 0,006$ ), sowie von Tag 1 zu Tag 3 ( $p < 0,001$ ). Somit erschien in dieser Studie die Herzfrequenz als ein gut geeigneter Parameter, um zwischen Schmerzgraden zu unterscheiden. Die Ergebnisse dieser Studie deckten sich mit vielen anderen Studien, wenn auch die Korrelation häufig nur als moderat angegeben wurde (Dujardin und Loon 2011; Bussi eres et al. 2008; Hood 1999). Allerdings gibt es auch widersprüchliche Studien über die Herzfrequenz als Schmerzparameter. Zum Beispiel erkannten Price et al. (2003) und Raekallio et al. (1997a) keine Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen schmerzhaften und nichtschmerzhaften Pferden, allerdings handelte es sich in diesen Studien nicht um Kolikpatienten. Auch die Autoren, die eine Korrelation

zwischen Schmerz und Herzfrequenz feststellten, empfehlen keine alleinige Bewertung des Schmerzzustands anhand dieses Parameters, da die Herzfrequenz von vielen weiteren Faktoren beeinflusst wird (de Grauw und van Loon 2016; Graubner et al. 2011; Bussi eres et al. 2008).

### **6.3.3 Herzfrequenzvariabilität**

Da es große individuelle Unterschiede bei der HRV gibt, sollten immer nur Werte des gleichen Patienten miteinander verglichen werden (Halmer et al. 2014; von Borell et al. 2007). Dieser Umstand wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt, da die Ergebnisse aller Patienten mit dem FAP aller Patienten und über den gesamten Messzeitraum ausgewertet wurden. Daher waren die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Schmerz löst beim Pferd Stress aus (Gunnar und Quevedo 2007), somit wäre bei der HRV zu erwarten, dass die Parameter, die die sympathische Aktivität widerspiegeln, unter Schmerzen ansteigen und die Parameter, die den Parasympathikus widerspiegeln, mit steigendem Schmerz sinken.

### **6.3.4 MeanRR**

MeanRR korreliert von vornherein stark mit der Herzfrequenz aufgrund der Ableitung der beiden Parameter, denn je höher die Herzfrequenz pro Minute ist, desto kürzer ist der Zeitabstand zwischen den aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Der lineare Zusammenhang mit dem FAP an Tag 1 war, wie auch bei der Herzfrequenz, signifikant mit  $p < 0,001$ . Auch an Tag 2 war der lineare Zusammenhang signifikant mit  $p = 0,018$ . Der Unterschied war zwischen allen drei Tagen signifikant mit gleichen Werten wie auch für die Herzfrequenz. Somit konnte MeanRR gleichermaßen interpretiert werden wie die Herzfrequenz.

### **6.3.5 SDNN**

Bei SDNN ist eine Unterscheidung zwischen geregelten Prozessen und zufallsbedingten Schwankungen nicht möglich, was SDNN schon von vorn herein als ungenauen Parameter charakterisiert (Malik et al. 1996a). An Tag 1 und Tag 2 gab es keinen signifikant linearen Zusammenhang zwischen SDNN und FAP ( $p = 0,130$  und  $p = 0,668$ ). Allerdings gab es signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten der SDNN von Tag 1 zu Tag 3 ( $p = 0,004$ ) und Tag 2 zu Tag 3 ( $p < 0,001$ ), wobei SDNN an Tag 3 signifikant höher war als an den anderen beiden Tagen. Gleichzeitig fiel der FAP über den gesamten Messverlauf, und an Tag 3 war keines der Pferde als schmerzhaft einzustufen. Insgesamt konnte also geschlussfolgert werden, dass ein direkter Zusammenhang von SDNN und dem Schmerzgrad nicht bestand, aber eine Differenzierung zwischen schmerzhaft und schmerzfrei möglich war.

### 6.3.6 RMSSD

RMSSD ist die Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle und gibt die parasympathische Aktivität wieder. Halmer et al. (2014) stellten bereits eine Korrelation des Schmerzgrads mit RMSSD fest. Auch in dieser Studie konnte ein signifikant linearer Zusammenhang zwischen RMSSD und FAP an Tag 1 festgestellt werden ( $p = 0,004$ ), allerdings nicht an Tag 2 ( $p = 0,948$ ). Je höher der FAP an Tag 1 war, desto niedriger war RMSSD, womit eine geringere parasympathische Aktivität erkannt wurde. An Tag 1 und Tag 2 war RMSSD signifikant niedriger als an Tag 3 mit einem jeweiligen p-Wert von  $<0,001$ . An Tag 1 war RMSSD kleiner als an Tag 2, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant mit  $p > 0,999$ . Dies könnte bedeuten, dass RMSSD zur Unterscheidung zwischen schmerzfrei und schmerzhaft dienlich war. Für eine Differenzierung in Schmerzgrade schien RMSSD nicht geeignet.

### 6.3.7 NN50 und pNN50

An Tag 1 fielen NN50 und pNN50 signifikant mit steigendem FAP mit  $p = 0,016$  und  $p < 0,001$ . An Tag 2 war dieser Zusammenhang für beide Parameter nicht nachzuweisen. An Tag 1 und Tag 2 waren NN50 und pNN50 signifikant niedriger als an Tag 3 mit  $p = 0,001$  und  $p < 0,001$ , der Unterschied von NN50 und pNN50 zwischen Tag 1 und Tag 2 war sehr gering. Im Vergleich dazu nahm der FAP zwar über den Messverlauf ab, allerdings war nur der Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 2 signifikant. Auch bei diesen Parametern ließ sich daraus ableiten, dass NN50 und pNN50 hilfreich sein könnten, um zu unterscheiden zwischen nichtschmerzhaften Pferden und Pferden mit Schmerz, allerdings erlaubten diese Parameter keine Einschätzung des Schmerzgrads.

### 6.3.8 HF-Leistung, LF-Leistung, LF/HF-Ratio

Die HF-Leistung der frequenzbezogenen Analyse entspricht RMSSD aus der zeitbezogenen Analyse (Malik et al. 1996a) und gibt die parasympathische Aktivität wieder. Allerdings konnte im Gegensatz zu RMSSD für die HF-Leistung weder an Tag 1 noch an Tag 2 ein linearer Zusammenhang mit dem FAP gezeigt werden ( $p = 0,827$  und  $p = 0,954$ ). Auch über den Messverlauf war keine klare Veränderung der HF-Leistung zu erkennen ( $p = 0,748$ ). Erstaunlich ist vor allem ein niedrigerer Wert an Tag 3 (Mittelwert  $32,67 \pm 14,12$  n.u.) im Vergleich zu Tag 1 und Tag 2 (Mittelwert  $37,67 \pm 20,23$  n.u. bzw.  $38,57 \pm 17,44$  n.u.). Da die HF-Leistung die parasympathische Aktivität widerspiegelt, wäre am Tag der Entlassung und einem schmerzfreien Zustand aller Pferde eher ein Anstieg zu erwarten gewesen. Einen Anstieg der HF-Leistung bemerkten Gehlen et al. (2020b) zwar nach Rückgang eines schmerzhaften Zustandes, allerdings war auch in dieser Studie der Unterschied nicht signifikant. Vergleichend dazu stellten Rietmann et al. (2004b) eine Korrelation zwischen

Schmerzgrad und HF-Leistung fest, allerdings auch ohne signifikante Ergebnisse. Eine Korrelationen mit dem Schmerzgrad wurde in derselben Studie auch für die LF-Leistung und die LF/HF-Ratio bemerkt. Gehlen et al. (2020b) stellten für die LF-Leistung höhere Werte unter Schmerzen fest als in einem schmerzfreien Zustand, allerdings ohne Signifikanzen. Auch eine gesicherte Korrelation der LF/HF-Ratio mit der Schmerzintensität konnte nicht angenommen werden, obwohl dieser Parameter bei Pferden mit Schmerzen signifikant höher war als bei nichtschmerzhaften Pferden. Oel et al. (2010) konnten beim Zug an den Samensträngen einen Anstieg der LF-Leistung als Ausdruck des aktivierten Sympathikus durch dieses schmerzhafte Ereignis feststellen. In der hier vorliegenden Studie kam es eher zu einem Anstieg der LF-Leistung, also der sympathischen Aktivität, von Tag 1 zu Tag 3, wenn auch dieser Unterschied nicht besonders groß war (Tag 1:  $62,34 \pm 20,23$  n.u.; Tag 3:  $67,32 \pm 14,14$  n.u.). Ein signifikant linearer Zusammenhang konnte für die LF-Leistung mit dem FAP weder an Tag 1 noch an Tag 2 festgestellt werden. Die LF/HF-Ratio, die die sympathovagale Balance widerspiegelt, zeigte keine wesentlichen Unterschiede von Tag 1 zu Tag 3 (Tag 1:  $2,99 \pm 3,24$ ; Tag 3  $2,77 \pm 1,82$ ). Somit konnte nach dieser Studie nicht angenommen werden, dass HF-Leistung, LF-Leistung oder LF/HF-Ratio geeignet waren, um bei Pferden mit Kolik den Schmerzgrad zu evaluieren oder zwischen schmerzhaften und nichtschmerzhaften Pferden zu unterscheiden.

Im Allgemeinen eignete sich nach dieser Studie die HRV zur Bestimmung des Schmerzgrads nicht, auch die Aussagekraft der HRV, ob Schmerzen vorlagen oder nicht, war nicht eindeutig. Am ehesten dazu geeignet erschien MeanRR, allerdings hatte dieser Parameter in dieser Studie die gleiche Aussagekraft wie die Herzfrequenz. Somit konnte übereinstimmend mit Halmer et al. (2014) postuliert werden, dass der Aufwand der HRV-Analyse nicht gerechtfertigt war, da die deutlich einfacher zu bestimmende Herzfrequenz ebenso gute Aussage traf.

### **6.3.9 SBD, MBD, DBD**

Beim Pferd fand die Blutdruckmessung zur Schmerzevaluierung bis heute kaum Anwendung. Bussi eres et al. (2008) stellten eine Korrelation von MBD und dem Schmerzgrad fest, Glerup et al. (2015) stellten unter Schmerzen einen Anstieg des Blutdrucks fest. In der hier vorliegenden Studie sind die Ergebnisse nicht eindeutig. An Tag 1 konnte kein signifikant linearer Zusammenhang zwischen SBD und FAP festgestellt werden, was allerdings an Tag 2 der Fall war ( $p < 0,001$ ). Es kann spekuliert werden, dass die Folgen einer Sepsis zur Verminderung des Blutdrucks an Tag 1 geführt haben (s.o.), zumal 33 Pferde der Gruppe 3 bezüglich des Sepsis Scores zugewiesen wurden und 2 Pferde der Gruppe 2 zugeteilt wurden. über den Messverlauf sank der SBD, wie auch der FAP, wenn

auch der Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 2 für den SBD nicht signifikant war, was ebenfalls mit einer Sepsis an Tag 1 zu tun gehabt haben kann. Wie bereits erwähnt, sank auch der FAP über den gesamten Messverlauf. Zu den gleichen Ergebnissen kam diese Studie für den MBD. Der DBD zeigte ebenfalls eine ähnliche Aussage, allerdings war hier auch der lineare Zusammenhang an Tag 2 mit dem FAP nicht signifikant. Es fiel also schwer, die Ergebnisse bei diesen zwei unterschiedlichen statistischen Auswertungen in Einklang zu bringen. Zum einen korrelierte der Blutdruck an einem Tag nicht mit dem Schmerzgrad, zum anderen fiel der Blutdruck mit fallendem FAP über mehrere Tage. Somit war eine klare Aussage nach dieser Studie bezüglich des Blutdrucks als Schmerzparameter nicht möglich. Griff man erneut die Sepsis als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse auf, so war der Blutdruck durch diese Beeinflussung, besonders beim akut erkrankten Pferd mit Kolik, eher ungeeignet, um Schmerzen zu evaluieren.

#### **6.3.10 SVR-Index**

Als geeigneter erscheint der SVR-Index. Dieser zeigte einen signifikant linearen Zusammenhang an Tag 1 und Tag 2 mit dem FAP mit  $p = 0,007$  und  $p = 0,046$ , sowie einen signifikanten Abfall über den gesamten Messverlauf mit signifikanten Ergebnissen zwischen Tag 1 und Tag 2 zu Tag 3 mit  $p = 0,019$  und  $p = 0,001$ . Setzt man auch hier den Verlauf des SVR-Index in Bezug zu dem FAP, so verhalten sich die beiden Parameter ähnlich mit dem einzigen Unterschied, dass der Abfall des FAP zwischen Tag 2 und 3 nicht signifikant war, bei dem SVR-Index war es der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2, der nicht signifikant war. Bisher existieren nach meiner Kenntnis keine Studien, die den SVR-Index als Schmerzparameter überprüften, so dass ein Vergleich mit anderen Studien nicht möglich war. Gleichzeitig ergibt sich daraus der Bedarf nach weiterer Forschung auf diesem Gebiet, da nach der hier vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen Schmerzgrad und SVR-Index naheliegend war. Sherwood et al. (2019) und Thayer et al. (2009) sind der Auffassung, dass die SVR mit steigender Sympathikusaktivität steigt. Da Schmerz zu Stress führt, was zu einer erhöhten sympathischen Aktivität führt (Gunnar und Quevedo 2007), war eine Zunahme des SVR-Index mit steigendem Schmerzlevel zu erwarten. Die Ergebnisse entsprachen der Erwartung.

#### **6.3.11 Diskussion der Ergebnisse der Kontrollen**

Die Untersuchung der Kontrollgruppe hatte den Sinn, dass näher untersucht werden sollte, inwieweit Stressoren wie die neue Umgebung und der Transport die Messwerte beeinflussten. Es gab bei keinem Parameter der HRV-Analyse oder Blutdruckmessung signifikante Unterschiede zwischen dem Tag der Einlieferung und dem folgendem Tag, an dem sich die Pferde bereits an die neue Umgebung gewöhnt hatten und zuvor keinem Stress

durch den Transport ausgesetzt waren. Dies deckt sich mit den Angaben von Mohr et al. (2000), die bei der HRV-Analyse keine erhöhte Sympathikusaktivität feststellen konnten bei Pferden, die nach Transport frisch in einer Klinik aufgestellt wurden. Es widerspricht wiederum den Ergebnissen von Ishizaka et al. (2017), die eine erhöhte HRV auch noch eine Stunde nach Transport feststellten. Auch die Manipulationen durch das Anlegen des EKGs oder bei der Blutdruckmessung schienen keine ausreichenden Stressoren gewesen zu sein, um die Werte signifikant zu verändern, entgegen der Annahme von Irvine und Alexander (1994).

Zu beachten war der Vergleich der Messwerte der Patienten mit denen der Kontrollen an Tag 1. Zwar gab es Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den Patienten und den Kontrollen, allerdings waren diese nur für RMSSD und SVR-Index an Tag 1 signifikant mit  $p = 0,004$  und  $p = 0,014$ . Dies unterstrich die Aussagekraft als Schmerzparameter für RMSSD und SVR-Index. Gleichzeitig relativierte es die Aussagekraft aller anderen Parameter. Ein weiterer Grund der Untersuchung der Kontrollpferde war der Vergleich der Parameter an Tag 3 bzw. Tag 2 (für die Kontrollen), um zu sehen, inwieweit eine vorangegangene Kolik die Messwerte noch beeinflusst haben kann. In dieser Studie wurden bei keinem Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Patienten und den Werten der Kontrollen am Tag der Entlassung bzw. bei den Kontrollen an Tag 2 festgestellt, so dass eine Beeinflussung der Messwerte durch eine vorangegangene Kolik nicht anzunehmen war.

## **Teil B**

### **6.4 Diskussion der Beeinflussung der Messergebnisse aus Teil B durch verschiedene Faktoren**

Für die Interpretation der Ergebnisse aus Teil B der hier vorliegenden Studie war es ebenso notwendig, Faktoren zu identifizieren, die die Bewegungsintensität und Lokalisation in der Box beeinflusst haben können.

#### **6.4.1 Mögliche Beeinflussung der Messergebnisse aus Teil B durch Medikamente**

Von den Pferden, die zur Videodatenanalyse gefilmt wurden, wurde keines der Pferde vom Haustierarzt mit einem  $\alpha 2$ -Agonisten vorbehandelt, allerdings wurde zwei Pferden Detomidin und einem Pferd Xylazin im Rahmen der speziellen Kolikuntersuchung verabreicht (siehe Tabelle 8). Klinisch zeigt sich die Wirkung von  $\alpha 2$ -Agonisten in Somnolenz, abgesenktem Kopf, schlaffer Unterlippe und Ataxie (Daunt und Steffey 2002; Freeman und England 2000; Wagner et al. 1991; England et al. 1992). Zudem besitzen sie muskelrelaxierende Eigenschaften, so dass es unter anderem zur Relaxation der Nüstern kommt (Daunt und

Steffey 2002). Würde man also den Schmerzgrad anhand des Verhaltens oder der Mimik unter der Wirkung von  $\alpha$ 2-Agonisten beurteilen, würde man vermutlich zu einem deutlich erniedrigten Schmerzscore finden und den Schmerzgrad der Pferde unterschätzen. Um den Einfluss der Sedativa auf die Messwerte der Videodatenanalyse und auf den FAP möglichst gering zu halten, wurde die Datenerhebung erst zwei Stunden nach Verabreichung von Xylazin gestartet, da es eine Wirkungsdauer von ca. 30 Minuten bei einer Halbwertszeit von ca. 50 Minuten hat (Ebert et al. 2007; Garcia-Villard et al. 1981). Es ist also davon auszugehen, dass die Messwerte zum Messzeitpunkt nicht mehr durch Xylazin beeinflusst wurden. Die Patienten 1 und 4 erhielten während der speziellen Kolikuntersuchung Detomidin in Kombination mit dem Opioid Butorphanol (siehe Tabelle 8). Aufgrund der analgetischen Wirkung von Butorphanol von bis zu drei Stunden (Love et al. 2012; Kalpravidh et al. 1984a) und der verlängerten analgetischen und sedativen Wirkung um 60 Minuten durch die kombinierte Verabreichung mit Detomidin (Taylor et al. 2014; Solano et al. 2009; Schatzmann et al. 2001), wurde ein zeitlicher Abstand zur Datenerhebung von 4 Stunden für Patient 4 herangezogen, um den Einfluss dieser Medikamente möglichst gering zu halten. Für Patient 1 war dies nicht möglich, da dieser Patient mehrfach mit Detomidin behandelt wurde, so dass die Messwerte unter dem Einfluss von Detomidin und Butorphanol erhoben wurden, und zwar 30 Minuten nach Verabreichung von Detomidin. Als Nebenwirkungen von Opioiden werden häufig Exzitationen, Drangwandern und Vorwärtsdrängen beschrieben, was aber durch eine Sedierung vermindert werden kann (Mama et al. 1993; Robertson et al. 1981; Combie et al. 1981; Clarke und Paton 1988). Somit könnten die Bewegungsintensität und die Position in der Box durch Opioide beeinflusst worden sein. Dieser Fall ist in erster Linie bei Patient 1 möglich, da, wie oben beschrieben, der zeitliche Abstand der Videodatenerhebung zur Medikation zu kurz war, um die Wirkungsdauer von Butorphanol zu überschreiten. Allerdings wurden während der Videodatenaufnahme keine Exzitationen, Drangwandern oder Vorwärtsdrängen beobachtet, was allerdings auch mit der Verabreichung in Kombination mit Detomidin zusammenhängen könnte. Patient 4 zeigte während der Videodatenanalyse ebenfalls keine Verhaltensauffälligkeiten und einen ausreichenden Zeitabstand zwischen Medikation und Datenerhebung, so dass die Werte von Patient 4 eher nicht von diesen Nebenwirkungen beeinflusst wurden. Bei Pferden mit Schmerzen treten nach der Verabreichung von Opioiden die Nebenwirkungen (Exzitationen, Drangwandern, kardiovaskuläre Eigenschaften) deutlich seltener auf (Mircica et al. 2003), was unterstreicht, dass die Beeinflussung der Messwerte von Patient 4 aus der Videodatenanalyse durch Opioide als gering bis nicht vorhanden einzuschätzen ist.

Auch die meisten Pferde aus Teil B dieser Studie wurden vom Haustierarzt und/oder während der speziellen Kolikuntersuchung mit N-Butylscopolamin behandelt (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8). Untersuchungen, ob sich N-Butylscopolamin auf verhaltensbasierte Parameter auswirkt, existieren bisher nicht.

Die meisten Pferde wurden außerdem analgetisch mit einem NSAID vom Haustierarzt vorbehandelt. Dabei handelte es sich Metamizol, Flunixin-Meglumin oder Meloxicam. Veränderungen von physiologischen Verhaltensparametern sind nach Gabe von NSAIDs bisher nicht beschrieben worden. Auch für Teil B dieser Studie galt, dass verabreichte Analgetika den Schmerzgrad und damit den FAP beeinflussten, solange die Wirkung nicht durch den Zeitfaktor aufgehoben war. Metamizol wirkt analgetisch für 3-5 Stunden (Tacke et al. 2008). Die Wirkung von Flunixin-Meglumin ist deutlich länger als 2 Stunden aufgrund des offenen 3-Kompartiment-Modells (Soma et al. 1988; Chay et al. 1982). Für Meloxicam gilt eine Eliminationshalbwertszeit von 2-3 Stunden, wobei auch hier von einer längeren Wirkungszeit auszugehen ist (Lees et al. 1991), so dass die mittlere Verweilzeit beim Pferd knapp 10 Stunden beträgt (Mahmood und Ashraf 2010; Sinclair et al. 2006). Auch hier galt: Auch wenn den Patienten ohne Analgesie höhere Werte für den Schmerzscore zugeteilt worden wären, spielte dies eine unbedeutende Rolle, da die gemessenen Daten trotzdem dem zu diesem Zeitpunkt entsprechenden Schmerzgrad zugeordnet werden konnten.

Die Patienten 4 und 8 erhielten während der speziellen Kolikuntersuchung das Glucocorticoid Dexamethason aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung. Dexamethason hat beim Pferd eine Halbwertszeit von 180–200 Minuten, allerdings ist die biologische Halbwertszeit als deutlich länger zusehen (Ungemach 2002). Im ZNS führen sie zu erhöhter Erregbarkeit und einer verminderten Reizschwelle (Fichtl et al. 2001). Inwieweit dieses Medikament die Bewegungsdaten beeinflusste, ist unklar, da spezifische Untersuchungen hinsichtlich Verhaltensänderungen in Zusammenhang mit der Verabreichung von Dexamethason fehlen.

Patient 3 stand an Tag 2 und am Tag der Entlassung unter Omeprazol wegen des Verdachts auf Magenzulzera. Es fehlen bis heute klinische Studien, die den Einfluss von Omeprazol auf verhaltensbasierte Parameter beim Pferd genauer betrachten, so dass der Einfluss auf die in dieser Studie erhobenen Parameter unklar bleibt.

### **6.4.2 Einfluss von Alter, Rasse und Geschlecht auf die Messergebnisse aus Teil B**

Fohlen zeigten in einer Studie von Kurvers et al. (2006) mit zunehmendem Alter weniger Bewegungsaktivität und Hengste waren aktiver als Stuten. Nach Boyd (1988) zeigen Hengste in freier Wildbahn mehr Bewegungsaktivität als Stuten. Ob dies auch auf Pferde in Boxenhaltung zutrifft, ist unklar. Inwieweit Wallache mehr Bewegungsaktivität in der Box

zeigen als Stuten ist bis heute nicht untersucht. Es kommt hinzu, dass in der hier vorliegenden Studie kein Hengst vertreten war und alle Patienten mindestens 3 Jahre alt waren. Somit blieb die Beeinflussung des Optical Flows oder der Heatmaps durch das Geschlecht und das Alter unklar. Ponys zeigen laut Taylor et al. (2002) weniger Schmerzverhalten als Warmblüter oder Vollblüter aufgrund ihres eher stoischen Charakters. Dieser Faktor sollte eine eher untergeordnete Rolle als Einfluss auf den Optical Flow oder die Heatmaps genommen haben, ebenso wie auf die Erfassung des FAP, da nur 1 Pony in dieser Studie vertreten war.

#### **6.4.3 Einfluss des zirkadianen und saisonalen Rhythmus auf die Ergebnisse aus Teil B**

Piccione et al. (2005) untersuchten verschiedene Variablen bei Pferden in Hinsicht auf zirkadiane Schwankungen. Besonders große Schwankungen stellten sie fest bei der Bewegungsaktivität, wobei die Pferde im Freien in der Mitte der Lichtphase die größte Bewegungsaktivität zeigten. Bei Pferden, die in einem Stall gehalten wurden, wurde die Bewegungsaktivität ebenfalls gemessen. Es zeigte sich unter Lichteinfluss am Tag eine deutlich höhere Bewegungsaktivität als in Dunkelheit (Martin et al. 2010). Auch jahreszeitliche Schwankungen bei der Bewegungsaktivität treten auf, so dass Pferde zum Frühlingsanfang deutlich höhere Bewegungsaktivitäten zeigen als im Winter und unabhängig von der Jahreszeit ein Bewegungsmaximum in der Mitte der Lichtperiode, also um die Mittagszeit (Bertolucci et al. 2008). Obwohl die Videodaten an Tag 2 und am Tag der Entlassung zu ähnlichen Uhrzeiten erhoben wurden, wichen die Zeiten der Videodatenerhebung für die erste Erhebung deutlich davon ab. Somit war ein Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf den Optical Flow und die Heatmaps nicht auszuschließen. Die Videodaten wurden von Januar bis April erhoben, also von Winter bis Frühling, so dass die Bewegungsdaten in dieser Studie im Vergleich zu einer möglichen Erhebung im Sommer oder Herbst erhöht sein konnten

#### **6.5 Diskussion der Untersuchungsmethoden aus Teil B**

Lebelt et al. (2017) beschreiben die ideale Schmerzerfassung beim Pferd als nicht störanfällig, nicht invasiv, direkt am Pferd durchführbar, mit sofortigem Ergebnis und kostengünstig. Die in dieser Studie angewandte Videodatenerhebung ist bedingt störanfällig. Sie setzt funktionierende Kameras und einen laufenden Videorekorder voraus, sowie ein funktionierendes Internet für eine Direktauswertung und einen funktionierenden Computer für die Auswertung. Sie ist nicht invasiv, da die Kameras keinen Kontakt zu den Pferden hatten, dennoch ist die Auswertung für das Pferd direkt möglich. Die Kosten halten sich in Grenzen, wobei der Computer für die Auswertung den größten Kostenfaktor darstellt. Allerdings ist

dies mit PCs, die im privaten Gebrauch genutzt werden, ohne besondere Anforderungen an das Gerät möglich. Sobald die entsprechenden Einstellungen am PC vorgenommen wurden, ist eine Auswertung in Echtzeit möglich und auch durch Laien ohne besondere IT-Kenntnisse leicht anzuwenden. Zudem ist die Anwesenheit von fremden Menschen nicht gegeben, was nach Gleerup und Lindegaard (2016) ein entscheidender Vorteil ist, da Pferde Fluchttiere sind und versuchen, Schmerz in Anwesenheit von möglichen Gefahren zu kaschieren.

Nach Rueß et al. (2019) steigert sich die Aussagekraft der Bewegungsinformationen mit zunehmender Länge der Videodaten. Mit Hilfe der in dieser Studie verwendeten Kameras war es nicht möglich, Videodaten auszuwerten, die bei Dunkelheit erhoben wurden. Da die meisten Pferde an Tag 1 gegen Abend untersucht wurden, folgte eine dunkle Phase im Stall, während der die Videodaten nicht erhoben werden konnten. Somit beschränkte sich diese Studie auf Aufnahmen für eine Stunde nach Erhebung des FAP, in der ausreichende Lichtverhältnisse gegeben waren. Ursprüngliches Ziel dieser Studie war es, auch die Mimik der Pferde zu erfassen. Da die Kamera zur Erfassung der Mimik fest angebracht war, die Pferde sich aber bewegten, gelang es nicht, die Mimik zu erfassen. Je nach Perspektive der Kamera, wurde das dreidimensionale Pferd in zweidimensionalen Graphiken unterschiedlich erfasst und dargestellt, so dass die Aufhängung der Kameras bei der Videodatenanalyse eine wichtige Rolle spielte. Bei den Aufnahmen der Kamera mittig unter der Decke und auch bei der Kamera an der Seite unter der Decke entstanden tote Winkel, so dass die Pferde nicht immer in vollem Umfang zu sehen waren. Bei der Kamera an der Seite unter der Decke waren die toten Winkel so groß, dass eine zuverlässige Ermittlung des Optical Flows nicht möglich war und auf diese Auswertung verzichtet wurde. Gleiches galt für die Heatmaps. Aufgrund der toten Winkel konnte auch die Richtungsorientierung mit Hilfe der Key-Points nicht analysiert werden. Somit sollte über Alternativen des Kameramodells nachgedacht werden, obwohl die Bildqualität (Schärfe, Helligkeit) bei Licht ausreichend war. Beispielsweise könnten Kameras mit Nachtsicht verwendet werden oder Actionkameras anderweitig montiert werden, um die Videodaten auch bei Dunkelheit zu erfassen und die Mimik aufzuzeichnen. In anderen Studien erwiesen sich Zeitraffer-Kameras, 3d-Kameras und Infrarot-Kameras als hilfreich (Bonneau et al. 2020; Nath et al. 2019; Zhou et al., 2017). Kil et al. (2020) konnten mit einem Winkel der Kamera von 60 Grad das Pferd in der Box zum größten Teil gut darstellen. Eventuell stellt auch die Implementierung eines „Face Finders“, wie von Sotocinal et al. (2011) beschrieben, eine Alternative dar, um die Mimik von den Pferden zu erfassen.

Mit Hilfe der gesetzten Key-Points ist es möglich, auch die Ausrichtung der Pferde in der Box zu bestimmen. Somit bietet die hier angewendete Videodatenanalyse noch weiteres

Potential, das Verhalten in der Box von Pferden zu analysieren, ähnlich wie es Kil et al. (2020) gelang, die die Richtungsorientierung des Pferdes automatisiert erkennen konnten.

Um die Bewegungsintensität mit Zahlen zu belegen, wurde in dieser Studie der Optical Flow in %/s angegeben. Diese Einheit ist bis heute kein gebräuchliches Maß. Zudem hängt dieses Maß auch von der Größe des Pferdes ab, da die Maske mit zunehmender Größe/Breite des Pferdes auch mehr Pixel beansprucht. Daher sind die Zahlen immer in Relation zur Pferdegröße und dem Bildausschnitt zusehen. Auch in den Heatmaps hängen die beanspruchten Pixel und damit die durch das Pferd genutzten Areale von der Größe des Pferdes ab. Je größer/breiter das Pferd, desto größer die Areale mit dem angegebenen Aufenthalt des Pferdes.

Nach meinem Wissen war diese Studie die erste, die den Optical Flow zur Bestimmung der Bewegungsintensität beim Pferd mit akuter Kolik nutzte. Eine heute immer beliebter werdende alternative Methode ist die Akzelerometrie. Beispielsweise zeigten Burla et al. (2014) auf, dass dieses Verfahren geeignet ist, um die Bewegungsaktivität beim Pferd zu messen. Eine weitere Möglichkeit um die Bewegungsintensität zu erfassen ist das Tracking per GPS, wie beispielsweise von Hampson et al. (2010) beschrieben. Im Vergleich dazu hatte die Bestimmung des Optical Flows den Vorteil, dass keine Geräte direkt am Pferd angebracht werden mussten.

Alle Messungen wurden zu einem Zeitpunkt größtmöglicher Ruhe im Stall vorgenommen. Dennoch konnte besonders während der Videodatenerhebung nicht immer gewährleistet werden, dass kein Personal den Stall betrat. So war es möglich, dass Pferde eine veränderte Position in der Box einnahmen oder eine erhöhte Bewegungsintensität in der Box als Reaktion auf menschliche Handlungen im Stall zeigten. Auch die Interaktion mit Artgenossen während der Videoaufnahmen konnte zu gesteigerter Bewegungsaktivität und veränderter Position in der Box führen (Gleerup und Lindegaard 2016). Allerdings ist auf den Videoaufnahmen kein näherer Kontakt zu den Boxennachbarn zu sehen, zudem wurde bei jedem Pferd ein zeitlicher Abstand zwischen Aufstallung und Datenerhebung zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die Pferde hatten während der Videoaufnahmen kein Futter zur Verfügung. Jedoch stand allen Pferden Wasser zur Verfügung, so dass die Wasseraufnahme ebenfalls hätte zu erhöhter Bewegungsaktivität durch die Bewegung zur Tränke führen können, allerdings wurde die Handlung auf den Videoaufnahmen nicht beobachtet.

## 6.6 Diskussion der Ergebnisse aus Teil B

Es wurde untersucht, welche Aussagekraft der Optical Flow und die Heatmaps bezüglich des Schmerzgrads bei Pferden mit akuter Kolik hatten. Im Folgenden wird dieser Zusammenhang genauer diskutiert.

### 6.6.1 Optical Flow

Der OF zeigte an Tag 1 eine gute Korrelation mit dem FAP bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,471. Je höher der Schmerzgrad war, desto höher war an Tag 1 also auch die Bewegungsintensität. An Tag 2 zeigte sich der gleiche Zusammenhang, allerdings war dieser nicht mehr so ausgeprägt wie an Tag 1 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,224. An Tag 3 war der OF sogar negativ korreliert mit dem FAP (-0,354), wobei nur ein Pferd einen FAP von 1 hatte, die anderen einen FAP von 0. Dadurch war für diesen Tag die Korrelation nicht sehr aussagekräftig. Es konnte nach dieser Studie also eine höhere Bewegungsintensität angenommen werden, je höher der Schmerzgrad bei Pferden mit Kolik war. Die Bewegungsintensität nahm über den Messverlauf von Tag 1 zu Tag 2 und Tag 3 ab, allerdings unterschieden sich die Messergebnisse nicht signifikant voneinander ( $p = 0,891$ ). Zu bemerken ist trotzdem, dass der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 und 3 deutlich größer war als von Tag 2 zu Tag 3 (Mittelwert Tag 1:  $0,08099 \pm 0,04161$  %/s; Mittelwert Tag 2:  $0,05917 \pm 0,03690$  %/s Mittelwert Tag 3:  $0,05751 \pm 0,05146$  %/s.). Ähnlich verhielt sich der FAP. Der FAP sank über den gesamten Messverlauf, wobei der Unterschied von Tag 1 zu Tag 3 signifikant war mit  $p = 0,022$ , der Unterschied von Tag 1 zu Tag 2 und von Tag 2 zu Tag 3 war nicht signifikant (Tag 1: Median 5,5, Minimum 1, Maximum 15; Tag 2: Median 2, Minimum 1, Maximum 3; Tag 3: Median 0, Minimum 0, Maximum 1). Nach van Loon und van Dierendonck (2015) waren alle Pferde an Tag 2 und 3 als gesund einzustufen, da der maximale FAP an diesen Tagen bei 3 lag und sie einen Cut-off- Wert von 4 angeben. An Tag 1 waren die Patienten nach van Loon und van Dierendonck (2015) zum größten Teil als nicht gesund einzustufen. Betrachtet man die Werte des Optical Flows zu den verschiedenen Messzeitpunkten, so fällt auf, dass an Tag 1, an dem die meisten Pferde als erkrankt einzustufen waren, der Mittelwert des Optical Flows höher war als an den folgenden Tagen, an denen die Pferde als gesund einzustufen waren. Es gab also Hinweise, dass es eventuell möglich ist, mit Hilfe des Optical Flows zu unterscheiden zwischen kranken und gesunden Pferde. Auffällig war die große Standardabweichung für Tag 3. Dies lag daran, dass zum einen nur noch 5 Patienten zur Verfügung standen, zum anderen fiel besonders der Patient mit der laufenden Nummer 2 auf. Bei diesem Patienten war der Optical Flow deutlich höher als bei den anderen Patienten. Im Unterschied zu den anderen Pferden, die an Tag 3 noch zur Verfügung standen, war

dieser Patient der Einzige, der im Sport eingesetzt wurde und zeigte ein eher geringeres Alter von 8 Jahren. Ob diese Faktoren den Optical Flow beeinflusst haben, kann an dieser Stelle nur spekuliert werden.

Der Optical Flow zeigte höhere Werte für die chirurgisch zu behandelnden oder euthanasierten Patienten (Mittelwert  $0,0992 \pm 0,0401$  %/s) im Vergleich zu den konservativ zu behandelnden Patienten (Mittelwert  $0,0628 \pm 0,0382$  %/s). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant mit  $p = 0,180$ , was möglicherweise an der geringen Patientenzahl von 10 Pferden lag. Van Loon und van Dierendonck (2015) definieren einen Cut-off-Wert von 6 für den FAP, um eine Entscheidung bezüglich konservativer oder chirurgischer Behandlung zu treffen. Dieser Wert konnte in dieser Studie bestätigt werden, da an Tag 1 die euthanasierten und chirurgisch zu behandelnden Pferde einen FAP größer 6 aufwiesen, die konservativ zu behandelnden Pferde lagen unterhalb eines FAPs von 6 (siehe Tabelle 9 und Tabelle 19Tabelle 19). An Tag 2 und 3 waren alle Pferde konservativ zu behandeln und lagen ebenfalls unterhalb von 6 bezüglich des FAPs (siehe Tabelle 21 und Tabelle 23).

Die Ergebnisse des Optical Flows widersprachen den Ergebnissen von Price et al. (2003) und Pritchett et al. (2003) sowie von Reulke et al. (2019) und Rueß et al. (2019). Sie stellten eine geringere Bewegungsintensität bei Pferden nach schmerzhaftem chirurgischen Eingriff fest, ebenso wie Roughan und Flecknell (2003) das Gleiche für Mäuse beobachteten. Zu beachten ist hierbei, dass es sich um eine andere Art des Schmerzes in den oben genannten Studien handelt. Wie bereits mehrfach erwähnt, spielt bei der Schmerzäußerung die Art des Schmerzes eine entscheidende Rolle, so dass die Ergebnisse der gerade genannten Studien nur bedingt mit denen dieser Studie verglichen werden können. Bei einem Pferd, dessen Verhalten nach Laparotomie mittels automatisierter Videodatenanalyse untersucht wurde, wurde am Tag 2 post OP eine höhere Bewegungsintensität registriert als am Tag 8 post OP, an dem vermutlich der Schmerzgrad geringer war (Kil et al. 2020). Auch Jourdan et al. (1997) verzeichneten eine positive Korrelation zwischen Bewegungsintensität und Schmerz bei Mäusen. Diese Beobachtungen entsprachen der in dieser Studie aufgezeigten Beobachtungen. Im Gesamten wäre es wünschenswert, die hier angewandte Methode zur Erfassung der Bewegungsintensität weiter zu standardisieren, um in weiteren Studien die Ergebnisse besser vergleichen zu können. Zudem wäre eine größere Zahl an Probanden wünschenswert gewesen.

### **6.6.2 Heatmaps**

Bei den Heatmaps an Tag 1 waren alle Pferde eher im hinteren Teil der Box zu sehen, die stärker schmerzhaften Pferde auch in der Mitte der Box. An Tag 2 und 3 hielten sich nach den Graphiken der Heatmaps die Patienten ebenfalls eher im hinteren Teil der Box auf,

wobei die Patienten keine bis minimale Schmerzhaftigkeit zeigten ( $FAP \leq 3$ ). Dies entspricht nicht den Beobachtungen von Price et al. (2003), die bei gesunden und weniger schmerzhaften Pferden die Patienten eher vorne oder in der Mitte der Box wiederfanden und die stärker schmerzhaften Pferde eher hinten standen. Auch nach Jones et al. (2007) stehen Pferde mit Schmerzen aufgrund von Laminitis eher im hinteren Teil der Box. Kil et al. (2020) zeigten die Ausrichtung eines Pferdes in Richtung Seitenwand deutlich häufiger auf bei einem Pferd am 2. Tag post OP im Gegensatz zu dem 8. Tag post OP. In dieser Studie schien die Position in der Box den Schmerzzustand von Pferden wiedergeben zu können. Zu beachten ist auch hier, dass es sich bei den eben genannten Studien um eine andere Art des Schmerzes bei den Pferden handelt, so dass die Ergebnisse dieser Studie nicht direkt mit den oben genannten Ergebnissen verglichen werden können. Nach Price et al. (2003) und Pritchett et al. (2003) verfolgen gesunde Pferde das Geschehen im Stall, interagieren mit Artgenossen. Je weniger schmerzhaft die Pferde in dieser Studie waren, desto häufiger wurden sie für kürzere Zeiten an unterschiedlichen Orten in der Box detektiert. Dies könnte ein Hinweis sein, dass mehr Interesse an der Umgebung bestand, was wiederum in Einklang mit den eben genannten Studien steht. Es wäre wünschenswert, die Pixelfarben mit genauen Zeitangaben zu hinterlegen, was eine genauere Interpretation und einen besseren Vergleich ermöglichen würde. Ebenfalls wäre eine größere Zahl an Patienten wünschenswert gewesen.

### **6.7 Fazit und Schlussfolgerung**

In der hier vorliegenden Studie wurde eine Methode der automatisierten Videodatenanalyse für Pferde angewendet. Mit Hilfe der Videodaten gelangen das Tracking und die Klassifizierung des Objekts (dem Pferd), sowie die Angabe und Darstellung der Bewegungsintensität und die zeitliche Darstellung der Lokalisation in der Box der untersuchten, an akuter Kolik erkrankten Pferde. Da in dieser Studie bei Pferden mit akuter Kolik die Bewegungsintensität, die mittels Optical Flow gemessen wurde, eine gute Korrelation mit dem Schmerzgrad an Tag 1 zeigte, schien sie als Indikator für Schmerz geeignet. Auch die Heatmaps erschienen aussagekräftig in Hinsicht auf das Vorhandensein von Schmerz. Damit zeigte die Studie, dass eine halbautomatisierte Schmerzerkennung anhand von Videodaten möglich war. Die Videodatenanalyse hatte im Vergleich zur manuellen Erhebung von Schmerzscores einige Vorteile. Beispielsweise beanspruchte sie keine Zeit von Personal, sie konnte objektiv, nicht invasiv und in Echtzeit durchgeführt werden. Sollte sich auch in weiteren Studien die Bewegungsintensität als Schmerzindikator bei Pferden mit akuter Kolik als geeignet erweisen, wäre es aufbauend auf dieser Arbeit wünschenswert, der Bewegungsintensität einen Schmerzgrad zuzuordnen und somit eine vollautomatisierte Messung der Schmerzintensität anhand von Videodaten zu etablieren.

Die Messung der HRV scheint in dieser Studie als eher ungeeignet, die Schmerzintensität beim Pferd mit akuter Kolik wiederzugeben. Obwohl andere Studien die HRV als Schmerzparameter für geeignet beschreiben, kann dies nach dieser Studie nicht unterstrichen werden, da die Parameter der frequenzbezogenen Analyse keine Differenzierung zwischen den Schmerzgraden erlaubten. Auch die Parameter der zeitbezogenen Analyse waren nur bedingt aussagekräftig. Zudem ist die in Anspruch genommene Zeit für das Personal im Verhältnis zur Videodatenanalyse deutlich größer. Das Anlegen des Messgeräts, das Schreiben des EKGs und dessen Überprüfung, sowie die Analyse der HRV beanspruchten zusammen mindestens 30 Minuten.

Die nichtinvasive Blutdruckmessung mittels HDO ist nach dieser Studie in Hinblick auf die Eignung als Schmerzparameter bei Pferden mit akuter Kolik ebenfalls fraglich. SBD, MBD und DBD zeigten keine eindeutigen Ergebnisse bei der Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Schmerzgraden. Am ehesten geeignet erschien der SVR-Index, der aber schon allein durch die Art der Ermittlung ein ungenauer Parameter ist, da aufgrund der fehlenden Bestimmung des zentralen Venendrucks der SVR-Index nur einen geschätzten Wert für die SVR darstellt.

Betrachtet man alle Parameter vergleichend, so zeigen die Herzfrequenz und MeanRR in dieser Studie die größten Signifikanzen bei dem linearen Zusammenhang mit dem Schmerzgrad und bei dem Vergleich der Werte über den Messverlauf. Die Herzfrequenz bleibt auch nach dieser Studie ein wichtiger Parameter zur Erkennung des Schmerzgrads.

## 7 Zusammenfassung

### Korrelation der Bewegungsintensität und Position in der Box mit Schmerz unter Nutzung automatisierter Videodatenanalyse bei Pferden mit akuter Kolik

Die Schmerzerkennung und Beurteilung des Schmerzgrads beim Pferd stellt eine große Herausforderung dar, da Pferde sich nicht verbal äußern können und Fluchttiere sind, die als Schutzmechanismus versuchen, den Schmerz zu kaschieren. Insbesondere bei Pferden mit akuter Koliksymptomatik ist die frühzeitige Erkennung und Einschätzung des Schmerzes essenziell, um frühzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten und damit die Prognose zu verbessern. Bis heute gibt es keinen Goldstandard zur Erfassung des Schmerzes beim Pferd. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Eignung verschiedener Parameter zur Schmerzerkennung und Graduierung bei Pferden mit akuter Koliksymptomatik untersucht.

In Teil A dieser Studie, einer Vorstudie, wurden 49 Pferde untersucht, die aufgrund von Koliksymptomen in die Klinik überwiesen wurden. Die Pferde wurden nach Einlieferung in die Klinik, am darauffolgenden Tag und am Tag der Entlassung untersucht, so dass die Pferde als ihre eigenen Kontrollen dienten. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe untersucht, die ohne Schmerzen in die Klinik transportiert wurde. Zunächst wurden bei den Patienten verschiedene Schmerzscores, ein Score zur Einschätzung der Schwere der Kolik und ein Score zur Einschätzung der Sepsis erhoben. Im Anschluss wurden die Scores miteinander verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Schwere der Kolik und die Schwere der Sepsis nicht zwangsläufig mit dem Schmerzgrad korrelierten. Zudem zeigte sich, dass verschiedene Schmerzscores basierend auf der Mimik gute Übereinstimmungen untereinander zeigten. Im Gegensatz dazu zeigte ein Vergleich dieser Schmerzscores mit Schmerzscores, die anhand von verhaltensbasierenden und physiologischen Parametern erhoben wurden, nur moderate Übereinstimmungen.

Weiterhin wurden die Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckparameter untersucht. Bei der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse (HRV-Analyse) wurden das mittlere RR-Intervall (MeanRR), die Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle (SDNN), die Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle (RMSSD = root mean square of successive differences between adjacent NN-Intervals), die absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden (NN50), der Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden (pNN50), die Low-Frequency-Leistung (LF-Leistung), die High-Frequency-Leistung (HF-Leistung) und das Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance (LF/HF-Ratio) bestimmt, sowie die

mittlere Herzfrequenz (MeanHR) aus dem EKG ermittelt. Bei der Blutdruckmessung wurden der systolisch arterielle Blutdruck (SBD), der mittlere arterielle Blutdruck (MBD), der diastolisch arterielle Blutdruck (DBD) und der systemisch-vaskuläre-Widerstands-Index (SVR-Index) gemessen. Hinsichtlich der Eignung als Schmerzparameter erwiesen sich in dieser Studie die Herzfrequenz, MeanRR und SVR-Index als nützlich mit signifikanten Unterschieden zwischen den Patienten mit unterschiedlichen Schmerzgraden. Ob SBD, MBD, DBD, RMSSD, NN50 und pNN50 nützlich sein könnten, konnte in dieser Studie nicht klar definiert werden, da die Auswertung zu unterschiedlichen Ergebnissen führte. Für die übrigen Parameter konnte kein Zusammenhang mit Schmerz erkannt werden.

Die Auswertung einer Kontrollgruppe, bestehend aus 12 schmerzfreien Pferden, die in die Klinik überwiesen wurden, zeigte, dass nicht anzunehmen ist, dass Stress durch Transport oder die neue Umgebung die Messwerte der HRV-Analyse und Blutdruckmessung beeinflusste, da es keine signifikanten Unterschiede bei den Messwerten der Kontrollen von Tag 1 zu Tag 2 gab. Es gab Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den Patienten und den Kontrollen, allerdings waren diese nur für RMSSD und SVR-Index signifikant, so dass die Untersuchung der Kontrollgruppe die Bedeutung von RMSSD und dem SVR-Index unterstrich, alle anderen Parameter allerdings relativierte.

In Teil B dieser Studie, dem Hauptteil, wurde ein Verfahren zur automatisierten Videodatenanalyse genutzt, mit dessen Hilfe es möglich war, Pferde in Videodaten automatisiert zu erkennen und Bewegungsparameter in Echtzeit abzuleiten. Dazu wurden 10 Pferde, die aufgrund von Koliksymptomatik in die Klinik überwiesen wurden, am Tag der Einlieferung, am folgenden Tag und am Tag der Entlassung für eine Stunde gefilmt. Mittels automatisierten Videodatenanalyse wurde die Bewegungsintensität mittels Optical Flow (OF) bestimmt und dem Schmerzgrad gegenüber gestellt, der mit Hilfe eines Schmerzscores (EQUUS-FAP) basierend auf der Mimik ermittelt wurde. Zudem konnten mit dieser Methode der automatisierten Videodatenanalyse Heatmaps erstellt werden, die den überwiegenden Aufenthalt der Pferde in der Box wiedergaben. Auch hierfür wurde ein Zusammenhang mit dem Schmerzgrad untersucht. Am Tag der Einlieferung war die Bewegungsaktivität der Patienten höher als am folgenden Tag sowie am Tag der Entlassung, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Ähnlich verhielt sich der Schmerzgrad der Patienten. Der Schmerzgrad war am Tag der Einlieferung signifikant höher als am Tag der Entlassung. Am Tag der Einlieferung und am folgenden Tag zeigte sich eine Korrelation zwischen Schmerzgrad und Bewegungsintensität. Je höher der Schmerzgrad war, desto höher war auch die Bewegungsintensität. Zudem zeigten Pferde, die euthanasiert oder chirurgisch behandelt wurden, eine höhere Bewegungsintensität als Pferde, die konservativ behandelt

werden konnten. Die Heatmaps zeigten an allen drei Tagen für alle Pferde einen bevorzugten Standort im hinteren Teil der Box. Am Tag der Einlieferung zeigten sich die hochgradig schmerzhaften Pferde zusätzlich häufig in der Mitte der Box. Je weniger schmerzhaft die Pferde waren, desto häufiger wurden sie für kurze Zeiten an verschiedenen Lokalisationen innerhalb der Box gesehen, so dass der Verdacht nahe lag, dass mit abnehmendem Schmerzgrad mehr Interesse an der Umgebung vorlag. Sollte sich in weiteren Studien zeigen, dass die Bewegungsintensität und Position in der Box mit dem Schmerzgrad bei Pferden mit Kolik korreliert, steht auch Laien durch diese Studie ein Verfahren zur Verfügung, mit dem man in Echtzeit den Schmerzgrad anhand von Graphiken einfach und schnell ablesen kann.

## 8 Summary

### Correlation of motion intensity and position in the box with pain using automated video data analysis in horses with acute colic

Pain recognition and pain estimation in horses are great challenges, because horses can't express their pain verbally. In addition, as horses are flight animals, they try to hide their pain as a protection mechanism. Especially for horses with acute colic the early recognition and estimation of pain is important to be able to initiate adequate therapy to improve prognosis. However, until today there is no gold standard for pain recognition in horses. The reason for this study was to improve knowledge about suitability of different parameters for pain recognition and estimation in horses with acute colic.

In part A of this study, a pre study, 49 horses were examined, which were admitted to hospital because of signs of acute colic. Therefore, horses were examined on the day of admission to hospital, on the following day and on the day of discharge. In this way, these horses were their own controls. In addition, an additional control group was examined, which was admitted to hospital without any signs of pain. First, different pain scores, a gravity score and a sepsis score were assessed. Afterwards, these scores were compared to each other. It turned out, that gravity of colic or gravity of sepsis did not correlate inevitably with degree of pain. In addition, the study shows that pain scores based on facial expressions had high correlation among themselves. In contrast, these pain scores and pain scores based on behaviour and physiological parameters showed only moderate correlation.

In addition, heart rate variability and blood pressure were measured. Mean RR-Interval (MeanRR), standard deviation of NN intervals (SDNN), root mean square of successive RR interval differences (RMSSD), number of adjacent NN intervals that differ from each other by more than 50 ms (NN50), percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms (pNN50), high-frequency-power (HF-power), low-frequency-Power (LF-power) and low-frequency/high-frequency-ratio (LF/HF-ratio) were calculated as parameters of heart rate variability and heartrate was defined by the use of ECG. Systolic arterial bloodpressure (SBD), mean arterial bloodpressure (MBD), diastolic arterial bloodpressure (DBD) and systemic vascular resistance index (SVR-Index) were calculated by blood pressure measurement. In this study, only heartrate, MeanRR and SVR-Index turned out to be useful suitable parameters for recognition of pain by showing significant differences between patients with different degree of pain. Based on the results of this study, it is not possible to make a clear statement regarding the suitability of SBD, MBD, DBD, RMSSD, NN50 and

pNN50, because of different results of the evaluation. All the other parameters did not seem to be useful for estimation of pain.

Evaluation of the control group, consisting of 12 painless horses send to hospital, showed that stress caused by transport or new surrounding did not change measurement of HRV-analysis or measurement of blood pressure, because there were no significant differences between measurement of day 1 or day 2. There were differences between averages of patients and controls, being significant only for RMSSD and SVR-index. This fact underlines the meaning of RMSSD and SVR for pain evaluation but questions the suitability of all other parameters for this suppose assessed in this study.

In part B, the main study, a procedure for automated video data analysis was used to automatically recognize horses in videos and to derive motion parameters in real time. Therefore, 10 horses of different age, sex and breed were examined on the day of admission to hospital, on the following day and on the day of discharge. With this automated video data analysis, the motion intensity was determined by optical flow (OF) and compared to intensity of pain measured by a pain score (EQUUS-FAP). Furthermore, this method allows for the creation of heatmaps which demonstrate the preferred location of the horse in his box. Also, for these heatmaps, correlation with degree of pain was examined. I observed differences of motion intensity between different pain scores on day 1 and 2, although the results were not significant. The higher the degree of pain the higher was the motion intensity. On the day of admission, the pain score was significantly higher than on the day of discharge. On the day of admission and on the following day the results showed correlation between pain score and motion intensity. The higher the pain score, the higher was the motion intensity. In addition, horses being euthanized or treated surgically show higher motion intensity than horses being treated conservatively. The heatmaps showed preferred localization in the back part of the box for all horses at every time of measurement. On the day of admission, patients with high degree of pain where additionally often seen in the middle of the box. The less painful the patients were the more frequently they were seen in different locations in the box. Apparently, with decrease of pain intensity the horses had more interest in their surroundings. If further studies show high correlation between motion intensity or localisation in the box and degree of pain, this would be a very useful tool to detect and estimate pain in horses with acute colic in real time, which is also easy to use for layman and easy and fast to read.

## 9 Literaturverzeichnis

- Abadi, M., P. Barham, J. Chen, Z. Chen, A. Davis, J. Dean, M. Devin (2016). "TensorFlow: A system for large-scale machine learning." *Proceedings - 12th Symposium on Operating Systems Design and Implementation*, 2016: 265-283.
- Abedi, W. M. S., A. T. Sadiq, I. Nadher (2020). "Modified CNN-LSTM for pain facial expressions recognition." *International Journal of Advanced Science and Technology* 29 (3): 304-312.
- Abramovich-Sivan, S., Y. Bitton, J. Karin, D. David, S. Akselrod (1996). "The effects of lidocaine on cardiac parasympathetic control in normal subjects and in subjects after myocardial infarction." *Clinical Autonomic Research* 6 (6): 313–319.
- Adam, M. I., G. Köller, C. Arnold, G. F. Schusser (2017). "Effects of using flunixin meglumine, metamizole, and phenylbutazone on equine kidney functions, urinary mucus, and secretory immunoglobulin A (IgA) concentrations." *Pferdeheilkunde* 33 (3): 263–270.
- Adams, H. R. (1975). "Cardiovascular depressant effects of neomycin and gentamicin in rhesus monkeys." *British Journal of Pharmacology* 54 (4): 453–462.
- Andresen, N., M. Wöllhaf, K. Hohlbaum, L. Lewejohann, O. Hellwich, C. Thöne-Reineke, V. Belik (2020). "Towards a fully automated surveillance of well-being status in laboratory mice using deep learning: Starting with facial expression analysis." *PLoS ONE* 15 (4): 1–23.
- Arras, M., A. Rettich, P. Cinelli, H. P. Kasermann, K. Burki (2007). "Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability." *BMC Veterinary Research* 3 (1): 16.
- Ashley, F. H., A. E. Waterman-Person, H. R. Whay (2010). "Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: Application to clinical practice and future studies." *Equine Veterinary Journal* 37 (6): 565–575.
- Ashraf, A., S. Lucey, J. F. Cohn, T. Chen, Z. Ambadar, K. M. Prkachin, P. E. Solomon (2009). "The painful face - Pain expression recognition using active appearance models." *Image and Vision Computing* 27 (12): 1788–1796.
- Ashraf, A., A. Yang, B. Taati (2019). "Pain expression recognition using occluded faces." *Proceedings - 14th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2019: 1–5.
- Aung, M. S. H., S. Kaltwang, B. Romera-Paredes, B. Martinez, A. Singh, M. Cella, M. Valstar (2016). "The automatic detection of chronic pain-related expression: Requirements, challenges and the Multimodal EmoPain Dataset." *IEEE Transactions on Affective Computing* 7 (4): 4350–4351.
- Ayala, I., N. F. Martos, G. Silvan, C. Gutierrez-Panizo, J. G. Clavel, J. C. Illera (2012). "Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse." *Research in Veterinary Science* 93 (1): 103–107.
- Aydin, A., O. Cangar, S. E. Ozcan, C. Bahr, D. Berckmans (2010). "Application of a fully automatic analysis tool to assess the activity of broiler chickens with different gait scores." *Computers and Electronics in Agriculture* 73 (2): 194–199.
- Bailey, B., J. Gravel, R. Daoust (2012). "Reliability of the visual analog scale in children with

- acute pain in the emergency department." *Pain* 153 (4): 839–842.
- Banchi, P., G. Quaranta, A. Ricci, M. M. von Degerfeld (2020). "Reliability and construct validity of a composite pain scale for rabbit (CANCRS) in a clinical environment." *PLoS ONE* 15 (4): 1–12.
- Bargshady, G., J. Soar, X. Zhou, R. C. Deo, F. Whittaker, H. Wang (2019). "A joint deep neural network model for pain recognition from face." *Proceedings - 4th International Conference on Computer and Communication Systems, ICCCS, 2019*: 52–56.
- Barker, I. and S. L. Freeman (2019). "Assessment of costs and insurance policies for referral treatment of equine colic." *Veterinary Record* 185 (16): 508.
- Bars, D. Le, M. Gozariu, S. W. Cadden (2001). "Animal models of nociception." *Pharmacological Reviews* 53 (4): 597–652.
- Bartlett, M. S., G. C. Littlewort, M. G. Frank, K. Lee (2014). "Automatic decoding of facial movements reveals deceptive pain expressions." *Current Biology* 24 (7): 738–743.
- Bateson, P. (1991). "Assessment of pain in animals." *Animal Behaviour* 42 (5): 827–839.
- Beder, N. A., A. A. Mourad, M. A. Aly (2020). "Ultrasonographic evaluation of the effects of the administration of neostigmine and metoclopramide on duodenal, cecal, and colonic contractility in arabian horses: A comparative study." *Veterinary World* 13 (11): 2447–2451.
- Bellantonio, M., M. A. Haque, P. Rodriguez, K. Nasrollahi, T. Telve, S. Escalera, J. Gonzalez, T. B. Moesl, P. Rasti, G. Anbarjafari (2017). "Spatio-temporal pain recognition in cnn-based super-resolved facial images." *Video Analytics. Face and Facial Expression Recognition and Audience Measurement*, Springer International Publishing, Basel, Schweiz: 151–162.
- Berntson, G. G., J. T. Bigger, D. L. Eckberg, P. Grossmann, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja (1997). "Heart rate variability: Origins, methods and interpretive caveats." *Psychophysiology* 34 (6): 623-648.
- Bertolucci, C., C. Giannetto, F. Fazio, G. Piccione (2008). "Seasonal variations in daily rhythms of activity in athletic horses." *Animal* 2 (7): 1055-1060.
- Bertone, J. J. and K. E. Shoemaker (1992). "Effect of hypertonic and isotonic saline solutions on plasma constituents of conscious horses." *American Journal of Veterinary Research* 53 (10): 1844-1849.
- Bettschart-Wolfensberger, R., P. M. Taylor, J. W. Sear, M. R. Bloomfield, K. Rentsch, S. Dawling (1996). "Physiologic effects of anesthesia induced and maintained by intravenous administration of a clomazepam-ketamine combination in ponies re-medicated with acepromazine and xylazine." *American Journal of Veterinary Research* 57 (10): 1472-1477.
- Bishop, J. B., M. Szpalski, S. K. Ananthraman, D. R. McIntyre, M. H. Pope (1997). "Classification of low back pain from dynamic motion characteristics using an artificial neural network." *Spine* 22 (24): 2991-2998.
- Bloemen, H., J. M. Aerts, D. Berckmans, V. Goedseels (1997). "Image analysis to measure activity index of animals." *Equine Veterinary Journal* 29 (23): 16-19.
- Bonneau, M., J. A. Vayssade, W. Troupe, R. Arquet (2020). "Outdoor animal tracking combining neural network and time-lapse cameras." *Computers and Electronics in Agriculture* 168: 105-150.

- Borell, E. von, J. Langbein, G. Després, S. Hansen, C. Leterrier, J. Marchant-Forde, R. Marchant-Forde (2007). "Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals - A review." *Physiology and Behavior* 92 (3): 293–316.
- Borges, P. V. K., N. Conci, A. Cavallaro (2013). "Video-based human behavior understanding: A survey." *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology* 23 (11): 1993–2008.
- Boscan, P., B. H. Pypendop, A. M. Solano, J. E. Ilkiw (2005). "Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation." *American Journal of Veterinary Research* 66 (12): 2122–2129.
- Bowden, A., M. L. Brennan, G. C. W. England, J. H. Burford, S. L. Freeman (2015). "Colic: Horse owner knowledge and experience." *Equine Veterinary Journal* 47 (48): 4.
- Bowen, M. (1998). "The effects of glycopyrolate and propranolol on frequency domain analysis of heart rate variability in the horse." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12 (2): 255-264.
- Boyd, L. E. (1988). "Time budgets of adult przewalski horses: Effects of sex, reproductive status and enclosure." *Applied Animal Behaviour Science* 21 (1-2): 19-39.
- Bradski, G. (2000). "The OpenCV Library." *Dr. Dobbs Journal of Software Tools* 25: 122-125.
- Brahnam, S., C. F. Chuang, F. Y. Shih, M. R. Slack (2006a). "Machine recognition and representation of neonatal facial displays of acute pain." *Artificial Intelligence in Medicine* 36 (3): 211-222.
- Brahnam, S., C. F. Chuang, F. Y. Shih, M. R. Slack (2006b). "SVM Classification of Neonatal Facial Images of Pain." *Fuzzy Logic and Applications*:121-128.
- Brahnam, S., C. F. Chuang, R. S. Sexton, F. Y. Shih (2007). "Machine assessment of neonatal facial expressions of acute pain." *Decision Support Systems* 43 (4): 1242-1254.
- Brahnam, S., L. Nanni, R. Sexton (2008). "Neonatal facial pain detection using NNSOA and LSVM." *Proceedings - International Conference on Image Processing, Computer Vision, and Pattern Recognition, IPCV, 2008*: 352-357.
- Branson, K. R. (1997). "A clinical evaluation of an oscillometric blood pressure monitor on anesthetized horses." *Journal of Equine Veterinary Science* 17 (10): 537-540.
- Broom, D. M. (2001). "The Evolution of Pain." *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 70 (1): 17-21.
- Broomé, S., K. B. Glerup, P. H. Andersen, H. Kjellström (2019). "Dynamics are important for the recognition of equine pain in video." *Proceedings - IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR, 2019*: 12659-12668.
- Brownlow, B. N., D. Williams, G. Kapuku, M. W. Vasey, N. B. Anderson, J. Koenig, J. F. Thayer, L. K. Hill (2020). "Ethnic differences in resting total peripheral resistance: A systematic review and meta-analysis." *Psychosomatic Medicine* 82 (6): 548-560.
- Bufalari, A., C. Adami, G. Angeli, C. E. Short (2007). "Pain assessment in animals." *Veterinary Research Communications* 31 (1): 55-58.
- Buisman, M., M. Hasiuk, M. Gunn, D. S. J. Pang (2017). "The Influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44 (3): 646-655.

- Burla, J., A. Ostertag, H. Schulze-Westerath, Edna Hillmann (2014). "Gait determination and activity measurement in horses using an accelerometer." *Computers and Electronics in Agriculture* 102: 127–133.
- Bussi eres, G., C. Jacque, O. Lainay, G. Beauchamp, A. Leblond, J. L. Cador e, L. M. Desmaizi eres, S. G. Cuvelliez, E. Troncy (2008). "Development of a composite orthopaedic pain scale in horses." *Research in Veterinary Science* 85 (2): 294-306.
- Cao, Z., G. Hidalgo, T. Simon, S. E. Wei, Y. Sheikh (2019). "OpenPose: Realtime multi-person 2D pose estimation using part affinity fields." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 43 (1): 172-186.
- Carpenter, R. L., E. I. Eger, B. H. Johnson, J. D. Unadkat, L. B. Sheiner (1986). "Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: Measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide." *Anesthesia and Analgesia* 65 (6): 575-582.
- Chay, S., W. E. Woods, T. Nugent, J.M. Blake, T. Tobin (1982). "The pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the horse: Flunixin meglumine (banamine)." *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 4 (10): 16-23.
- Chen, J., X. Liu, P. Tu, A. Aragon es (2012). "Person-specific expression recognition with transfer learning." *Proceedings - 19th IEEE International Conference on Image Processing, 2012*: 2621-2624.
- Chen, J., Z. Chi, H. Fu (2015). "A new approach for pain event detection in video." *Proceedings - International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction, 2015*: 250-254.
- Chen, L., G. Papandreou, I. Kokkinos, K. Murphy, A. L. Yuille (2018). "DeepLab: Semantic image segmentation with deep convolutional nets, atrous convolution, and fully connected crfs." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 40 (4): 834-848.
- Cheng, D., D. Liu, L. Philpotts, D. P. Turner, T. Houle, L. Chen, M. Zhang, J. Yang, W. Zhang, H. Deng (2019). "Current state of science in machine learning methods for automatic infant pain evaluation using facial expression information: Study protocol of a systematic review and meta-analysis." *BMJ Open* 9 (12): e030482.
- Christophersen, M. T., A. Tnibar, T. H. Pihl, P. H. Andersen, and C. T. Ekström (2011). "Sporting activity following colic surgery in horses: A retrospective study." *Equine Veterinary Journal* 43 (40): 3-6.
- Christophersen, M. T., N. Dupont, K. S. Berg-S orensen, C. Konnerup, T. H. Pihl, P. H. Andersen (2014). "Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 danish horses." *Acta Veterinaria Scandinavica* 56 (1): 20.
- Chung, Y., H. Kim, H. Lee, D. Park, T. Jeon, H. Chang (2014). "A cost-effective pigsty monitoring system based on a video sensor." *KSII Transactions on Internet and Information Systems* 8 (4): 1481-1498.
- Clarke, K. W. and B. S. Paton (1988). "Combined use of detomidine with opiates in the horse." *Equine Veterinary Journal* 20 (5): 331-334.
- Clément, F. and E. Barrey (1995). "Heart rate fluctuations in the horse at rest: 2 biological variation factors related to behavioural profile." *Sciences de La Vie* 318 (8): 867-872.
- Clutton, R. (2010). "Opioid analgesia in horses." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 26 (3): 493-514.

- Coakley, M., K. E. Peck, T. S. Taylor, N. S. Matthews, K. L. Mealey (1999). "Pharmacokinetics of flunixin meglumine in donkeys, mules, and horses." *American Journal of Veterinary Research* 60 (11): 1441-1444.
- Collins, R. T. and T. Kanade (2000). "Introduction to the special section on video surveillance". *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 22 (8): 745-746.
- Combie, J., T. Shults, E. C. Nugent, J. Dougherty, T. Tobin (1981). "Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity." *American Journal of Veterinary Research* 42 (5): 716-721.
- Congdon, J. M., M. Marquez, S. Niyom, P. Boscan (2011). "Effects of intramuscular administration concurrent atropine administration in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239 (1): 81-89.
- Costa, E. D., M. Minero, D. Lebelt, D. Stucke, E. Canali, M. C. Leach (2014). "Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration." *PLoS ONE* 9 (3): e92281.
- Costa, E. D., D. Stucke, F. Dai, M. Minero, M. C. Leach, D. Lebelt (2016). "Using the horse grimace scale (HGS) to assess pain associated with acute laminitis in horses (*equus caballus*)." *Animals* 6 (8): 47.
- Costa, E. D., R. Pascuzzo, M. C. Leach, F. Dai, D. Lebelt, S. Vantini, M. Minero (2018). "Can grimace scales estimate the pain status in horses and mice? A statistical approach to identify a classifier." *PLoS ONE* 13 (8): e0200339.
- Craig, K. D., S. A. Hyde, C. J. Patrick (1991). "Genuine, suppressed and faked facial behavior during exacerbation of chronic low back pain." *Pain* 46 (2): 161-171.
- Curtis, L., J. H. Burford, J. S. M. Thomas, M. L. Curran, T. C. Bayes, G. C. W. England, S. L. Freeman (2015). "Prospective study of the primary evaluation of 1016 horses with clinical signs of abdominal pain by veterinary practitioners, and the differentiation of critical and non-critical cases." *Acta Veterinaria Scandinavica* 57 (1): 1-12.
- Curtis, L., J. H. Burford, G. C.W. England, S. L. Freeman (2019). "Risk factors for acute abdominal pain (colic) in the adult horse: A scoping review of risk factors, and a systematic review of the effect of management-related changes". *PLoS ONE* 14 (7): 1-32.
- Daunt, D. A and E. P. Steffey (2002). "Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 18 (1): 39-46.
- DeLoach, L. J., M. S. Higgins, A. B. Caplan, J. L. Stiff (1998). "The visual analog scale in the immediate postoperative period: Intrasubject variability and correlation with a numeric scale." *Anesthesia and Analgesia* 86 (1): 102-106.
- Dickey, J. P., M. R. Pierrynows, D. A. Bednar, S. X. Yang (2002). "Relationship between pain and vertebral motion in chronic low-back pain subjects." *Clinical Biomechanics* 17 (5): 345-352.
- Dierendonck, M. C. van and J. P. A. M. van Loon (2016). "Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A validation study." *Veterinary Journal* 216: 175-177.
- Dijk, M. van, H. M. Koot, H. H. A. Saad, D. Tibboel, J. Passchier (2002). "Observational visual analog scale in pediatric pain assessment: Useful tool or good riddance?" *Clinical*

- Journal of Pain 18 (5): 310-316.
- Dobkin, A. B., S. Eamkaow, S. Zak, F. S. Caruso (1974). "Butorphanol: A double-blind evaluation in postoperative patients with moderate or severe pain." *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 21 (6): 600-610.
- Dönselmann Im Sande, P., K. Hopster, S. Kästner (2017). "Effects of morphine, butorphanol and levomethadone in different doses on thermal nociceptive thresholds in horses." *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Grosstiere - Nutztiere* 45 (2): 98-106.
- Doubell, T., R. Mannion, C. Wolf (1999). "The dorsal horn: State dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain." *Textbook of Pain*, 4. Auflage, Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, Schottland: 165-182.
- Driessen, B. (2007). "Pain: from sign to disease." *Equine Practice* 6 (2): 120-125.
- Dubuisson, D. and S. G. Dennis (1977). "The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats." *Pain* 4 (2): 161-174.
- Dujardin, C. L. L. and J. P. A. M. van Loon (2011). "Pain recognition and treatments in the horse: a survey of equine veterinarians in the netherlands and belgium." *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 136 (10): 715-724.
- Dukti, S. and N. A. White (2009). "Prognosticating equine colic." *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 25 (2): 217-231.
- Dutton, D. W., K. J. Lashnits, K. Wegner (2009). "Managing severe hoof pain in a horse using multimodal analgesia and a modified composite pain score." *Equine Veterinary Education* 21 (1): 37-43.
- Dyde, R, A. H. Chapman, R. Gale, A. Mackintosh, D. J. M. Tolan (2008). "Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing Hyoscine-N-Butylbromide." *Clinical radiology* 63 (7): 739-743.
- Dyson, D. H. and P. J. Pascoe (1990). "Influence of preinduction methoxamine, lactated ringer solution, or hypertonic saline solution infusion or postinduction dobutamine infusion on anesthetic-induced hypotension in horses." *American Journal of Veterinary Research* 51 (1): 17-21.
- Dzikiti, T. B., L. J. Hellebrekers, P. Van Dijk (2003). "Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery." *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine* 50 (4): 190-195.
- Eager, R. (2010). "Equine pain assessment for the VN." *Veterinary Nursing Journal* 25 (7): 14-17.
- Ebert, U. and H.-H. Frey (2007). "Pharmakologie des Zentralen Nervensystems (ZNS)." Frey, H. H. und Löscher, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, Deutschland: 87-138.
- Egede, J. and M. Valstar (2017). "Cumulative attributes for pain intensity estimation." *Proceedings - 19th ACM International Conference on Multimodal Interaction, ICMI, 2017*: 146-153.
- Egede, J., M. Valstar, B. Martinez (2017). "Fusing deep learned and hand-crafted features of appearance, shape, and dynamics for automatic pain estimation." *Proceedings - 12th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition, 2017*: 689-696.

- Egede, J., M. Valstar, M. T. Torres, D. Sharkey (2019). "Automatic neonatal pain estimation: an acute pain in neonates database." Proceedings - 8th International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction, ACII, 2019: 475-481.
- Egner, B. (2006a). "Blutdruckmessung Teil 1: Technologie und Vermeidung von Messfehlern." Kleintier Konkret 4: 1-6.
- Egner, B. (2006b). "Blutdruckmessung Teil 2: Interpretation der Messergebnisse und Behandlungsstrategien." Kleintier Konkret 6: 18-25.
- Egner, B. (2007). "Blutdruckmessung - Grundlagen und praktische Umsetzung." Egner B., Carr, A. und Brown, S. (Hrsg.): Blutdruck auf den Punkt gebracht, 4. Auflage, VBS Vet-Verlag, Babenhausen, Deutschland: 5, 6, 13.
- Ekman, P. and W. V. Friesen (1976). "Measuring Facial Movement." Environmental Psychology and Nonverbal Behavior 1 (1): 56-75.
- Ekman, P. and W. V. Friesen (1978). "Facial Action Coding System." Consulting Psychologists Press, Palo Alto, California, USA.
- Ekman, P. (2009). "Darwin's contributions to our understanding of emotional expressions." Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 364 (1535): 3449-3451.
- England, G. C. W., K. W. Clarke, L. Goosens (1992). "A comparison of the sedative effects of three  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 15 (2): 194-201.
- Erber, R., M. Wulf, S. Rose-Meierhöfer, M. Becker-Birck, E. Möstl, J. Aurich, G. Hoffmann, C. Aurich (2012). "Behavioral and physiological responses of young horses to different weaning protocols: A pilot study." Stress 15 (2): 184-194.
- Erhardt, W., J. Henke, A. Carr, B. Egner (2007). "Über die Bedeutung der Blutdruckmessung-Technik." Egner, B., Carr, A., Brown, S. (Hrsg.): Blutdruck auf den Punkt gebracht. 4. Aufl., VBS Vet-Verlag, Babenhausen, Deutschland: 28-65.
- Evangelista, M. C., R. Watanabe, V. S.Y. Leung, B. P. Monteiro, E. O'Toole, D. S.J. Pang, P. V. Steagall (2019). "Facial expressions of pain in cats: The development and validation of a feline grimace scale." Scientific Reports 9 (1): 1-11.
- Evans, J. W., C. M. Winget, C. de Roshia, D. C. Holley (1976). "Ovulation and equine body temperature and heart rate circadian rhythms." Journal of Interdisciplinary Cycle Research 7 (1): 25-37.
- Fazio, E., P. Medica, C. Cravana, A. Ferlazzo (2008). "Effects of competition experience and transportation on the adrenocortical and thyroid responses of horses." Veterinary Record 163 (24): 713-716.
- Fichtl, B., G. Füllgraf, H.-G. Neumann, P. Wollenberg, W. Forth (2001). "Relative Wirkungsstärken von Nebennierenrindenhormonen." Forth, W., Henschler, D., Rummel W. und Starke K. (Hrsg.): Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl., Verlag Urban & Fischer, München, Jena, Deutschland: 704-720.
- Fielding, C. Langdon, K. G. Magdesian, C. A. Meier, D. M. Rhodes (2012). "Clinical, hematologic, and electrolyte changes with 0.9% sodium chloride or acetated fluids in endurance horses." Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 22 (3): 327-331.
- Finka, L. R., S. P. Luna, J. T. Brondani, Y. Tzimiropoulos, J. McDonagh, M. J. Farnworth, M. Ruta, D. S. Mills (2019). "Geometric morphometrics for the study of facial expressions in

- non-human animals, using the domestic cat as an exemplar." *Scientific Reports* 9 (1): 1-12.
- Firouzian, I., N. Firouzian, S. M. R. Hashemi, E. Kozegar (2020). "Pain facial expression recognition from video sequences using spatio-temporal local binary patterns and tracking fiducial points." *International Journal of Engineering* 33 (5): 1038-1047.
- Fleet D. and Y. Weiss (2006). "Optical flow estimation." Fleet, D. and Weiss, Y. (eds.): *Handbook of Mathematical Models in Computer Vision*, Springer Verlag, Boston, USA: 237-257.
- Florea, C., L. Florea, R. Butnaru, A. Bandrabur, C. Vertan (2016). "Pain intensity estimation by a self-taught selection of histograms of topographical features." *Image and Vision Computing* 56: 13-27.
- Freeman, S. L. and G. C. W. England (2000). "Investigation of Romifidine and Detomidine for the clinical sedation of horses." *Veterinary Record* 147 (18): 507-511.
- Fritsch, R. and R. Hausmann (1988). "Indirect blood pressure determination in the horse with the Dinamap 1255 research monitor." *Tierärztliche Praxis* 16 (4): 373-376.
- Fureix, C., H. Menguy, M. Hausberger (2010). "Partners with bad temper: Reject or cure? A study of chronic pain and aggression in horses." *PLoS ONE* 5 (8): e12438.
- Galletly, D. C., A. M. Westenberg, B. J. Robinson, T. Corfiatis (1994). "Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability." *British Journal of Anaesthesia* 72 (2): 177-180.
- Garcia-Villar, R., P. L. Toutain, M. Alvinerie, Y. Ruckebusch (1981). "The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: An interspecific Study." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 4 (2): 87-92.
- Gaynor, J. S., E. M. Wertz, L. M. Kesel, G. E. Baker, C. Cecchini, K. Rice, C. M. Mallinckrodt (1996). "Effect of intravenous administration of fluids on packed cell volume, blood pressure, and total protein and blood glucose concentrations in healthy halothane-anesthetized dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208 (12): 2013-2015.
- Geddes, L. A. and S. J. Whistler (1978). "The error in indirect blood pressure measurement with the incorrect size of cuff." *American Heart Journal* 96 (1): 4-8.
- Geddes, L. A., W. Combs, W. Denton (1980). "Indirect mean arterial pressure in the anesthetized dog." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 7 (5): 664-666.
- Gehlen, H., M. D. Faust, R. M. Grzeskowiak, D. S. Trachsel (2020a). "Association between disease severity, heart rate variability (HRV) and serum cortisol concentrations in horses with acute abdominal pain." *Animals* 10 (9): 1-14.
- Gehlen, H., N. Jaburg, R. Merle, J. Winter (2020b). "Welchen Beitrag leistet die Messung der Herzfrequenzvariabilität zur Beurteilung von Schmerzzuständen beim Pferd?" *Pferdeheilkunde* 36(5): 422-429.
- Gehlenborg, N. and B. Wong (2012). "Points of View: Heat Maps." *Nature Methods* 9 (3): 213.
- Gehrke, E. K., A. Baldwin, P. M. Schiltz (2011). "Heart rate variability in horses engaged in equine-assisted activities." *Journal of Equine Veterinary Science* 31 (2): 78-84.
- Geimer, T. R., P. M. Ekström, J. W. Ludders, D. F. Erichsen, R. D. Gleed (1995). "Haemodynamic effects of hyoscine-n-butylbromide in ponies." *Journal of Veterinary*

Pharmacology and Therapeutics 18 (1): 13-16.

- Geneen, L. J., R. A. More, C. Clarke, D. Martin, L. A. Colvin, B. H. Smith (2017). "Physical activity and exercise for chronic pain in adults." *Journal of Sociology* 1 (1): 135-139.
- Gent, T. C., A. Schwarz, L. A. Hatz, M. Gozalo-Marcilla, S. Schauvliege, F. Gasthuys, R. Bettschart-Wolfensberger (2015). "Evaluation of accuracy of invasive and non-invasive blood pressure monitoring in relation to carotid artery pressure in anaesthetised ponies." *Pferdeheilkunde* 31 (1): 33-38.
- Ghasemi, A., X. Wei, P. Lucey, S. Sridharan, C. Fookes (2014). "Social signal processing for pain monitoring using a hidden conditional random field." *Proceedings - IEEE Workshop on Statistical Signal Processing Proceedings, 2014*: 61-64.
- Gholami, B., W. M. Haddad, A. R. Tannenbaum (2010a). "Relevance vector machine learning for neonate pain intensity assessment using digital imaging." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (6): 1457-1466.
- Giguère, S., H. A. Knowles, A. Valverde, E. Bucki, L. Young (2005). "Accuracy of indirect measurement of blood pressure in neonatal foals." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19 (4): 571-576.
- Gioftsos, G. and D. W. Grieve (1996). "The use of artificial neural networks to identify patients with chronic low-back pain conditions from patterns of sit-to-stand manoeuvres." *Clinical Biomechanics* 11 (5): 275-280.
- Gleerup, K. B., B. Forkman, C. Lindegaard, P. H. Andersen (2015). "An equine pain face." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42 (1): 103-114.
- Gleerup, K. B. and C. Lindegaard (2016). "Recognition and quantification of pain in horses: A tutorial review." *Equine Veterinary Education* 28 (1): 47-57.
- Gleerup, K. B. (2018). "Assessing pain in horses." *In Practice* 40 (10): 457-463.
- Golynski, M., W. Krumrych, K. Lutnicki (2011). "The role of beta-endorphin in horses: A review." *Veterinarni Medicina* 56 (9): 423-429.
- Graubner, C., V. Gerber, M. Doherr, C. Spadavecchia (2011). "Clinical application and reliability of a Post Abdominal Surgery Pain Assessment Scale (PASPAS) in horses." *Veterinary Journal* 188 (2): 178-183.
- Grauw, J. C. de, C. H. A. van De Lest, R. van Weeren, H. Brommer, P. A. J. Brama (2006). "Arthrogenic lameness of the fetlock: Synovial fluid markers of inflammation and cartilage turnover in relation to clinical joint pain." *Equine Veterinary Journal* 38 (4): 305-311.
- Grauw, J. C. de and J. P. A. M. van Loon (2016). "Systematic pain assessment in horses." *Veterinary Journal* 209: 14-22.
- Grip, H., F. Ohberg, U. Wiklund, Y. Sterner, J. S. Karlsson, B. Gerdle (2003). "Classification of neck movement patterns related to whiplash-associated disorders using neural networks." *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 7 (4): 412-418.
- Grulke, S., E. Olle, J. Dettleux, M. Gangl, I. Caudron, D. Serteyn (2001). "Determination of a gravity and shock score for prognosis in equine surgical colic." *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine* 48 (8): 465-473.
- Grunau, R. V.E. and K. D. Craig (1987). "Pain expression in neonates: Facial action and cry." *Pain* 28 (3): 395-410.
- Gunnar, M. and K. Quevedo (2007). "The neurobiology of stress and development." *Annual*

- Review of Psychology 58 (1): 145-173.
- Guo, Y., L. Chai, S. E. Aggrey, A. Oladeinde, J. Johnson, G Zock (2020). "A machine vision-based method for monitoring broiler chicken floor distribution." *Sensors* 20 (11): 3179.
- Guzhva, O., H. Ardö, M. Nilsson, A. Herlin, L. Tufvesson (2018). "Now you see me: Convolutional neural network based tracker for dairy cows." *Frontiers Robotics AI* 5: 107.
- Hadjistavropoulos, T., D. L. LaChapelle, H. D. Hadjistavropoulos, S. Green, G. J. G. Asmundson (2002). "Using facial expressions to assess musculoskeletal pain in older persons." *European Journal of Pain* 6 (3): 179-187.
- Haggett, E. F. and W. D. Wilson (2008). "Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses." *Equine Veterinary Education* 20 (8): 433-48.
- Hall, L. W. and J. M. Nigam (1975). "Papers and articles measurement of central venous pressure in horses." *The Veterinary Record* 97 (4): 66-69.
- Halmer, C., K. Franken, T. Licka (2014). "Correlation of electrocardiographic parameters (heart rate variability and heart rate) with obel grading of pain of horses with laminitis." *Pferdeheilkunde* 30 (2): 140-152.
- Hammal, Z., M. Kunz, M. Arguin, F. Gosselin (2008). "Spontaneous pain expression recognition in video sequences" *Proceedings - International Academic Conference, Visions of Computer Science, 2008*: 191-210.
- Hammal, Z. and M. Kunz (2012). "Pain monitoring: A dynamic and context-sensitive system." *Pattern Recognition* 45 (4): 1265-1280.
- Hammal, Z. and J. F. Cohn (2012). "Automatic detection of pain intensity." *Proceedings - ACM International Conference on Multimodal Interaction, ICMI, 2012*: 47-52.
- Hampson, B. A., J. M. Morton, P. C. Mills, M. G. Trotter, D. W. Lamb, C. C. Pollitt (2010). "Monitoring distances travelled by horses using gps tracking collars." *Australian Veterinary Journal* 88 (5): 176-181.
- Han, B., W. Roberts, D. Wu, J. Li (2007). "Robust feature-based object tracking." *Proceedings - The International Society for Optical Engineering Process, SPIE, Algorithms for Synthetic Aperture Radar Imagery 14, 2007*: 656-680.
- Hardie, E.M. (2000). "Recognition of pain behaviour in animals." *Veterinary Research Communications* 31 (1): 55-58.
- Haritaoglu, I., D. Harwood, L. S. Davis (2000). "Real-time surveillance of people and their activities." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 22 (8): 809-830.
- Harrison, D. C. (1985). "Antiarrhythmic drug classification: New science and practical applications." *The American Journal of Cardiology* 56 (1): 185-187.
- Hassan, T., D. Seus, J. Wollenberg, K. Weitz, M. Kunz, S. Lautenbacher, J.-U. Garbas, U. Schmid (2021). "Automatic detection of pain from facial expressions: A survey." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 43 (6): 1815-1831.
- Hatz, L.-A., S. Hartnack, J. Kümmerle, M. Hässig, R. Bettschart-Wolfensberger (2015). "A study of measurement of noninvasive blood pressure with the oscillometric device, sentinel, in isoflurane-anaesthetized horses." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42 (4): 369-376.
- Henderson, L. A., R. Bandler, S. C. Gandevia, V. G. MacEfield (2006). "Distinct forebrain

- activity patterns during deep versus superficial pain." *Pain* 120 (3): 286-296.
- Hill, M. L. and Kenneth D. Craig (2002). "Detecting deception in pain expressions: the structure of genuine and deceptive facial displays." *Pain* 98 (1-2): 135-144.
- Hillyer, M. H., F. G. R. Taylor, N. P. French (2001). "A cross-sectional study of colic in horses on thoroughbred training premises in the british isles in 1997." *Equine Veterinary Journal* 33 (4): 380-385.
- Hochreiter, S. and J. Schmidhuber (1997). "Long Short-Term Memory." *Neural Computation* 9 (8): 1735-1780.
- Hollmann, M. W., M. E. Durieux, D. M. Fisher (2000). "Local anesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication?" *Anesthesiology* 93 (3): 858-875.
- Holton, L. L., E. M. Scott, A. M. Nolan, J. Reid, E. Welsh, D. Flaherty (1998). "Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212 (1): 61-66.
- Holton, L. L., J. Reid, E. M. Scott, P. Pawson, A. Nolan (2001). "Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs." *Veterinary Record* 148 (17): 525-531.
- Hood, D. M. (1999). "Laminitis as a systemic disease." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 15 (2): 481-494.
- Horn, B. K. and B. G. Schunck (1981). "Determining Optical Flow." *Artificial Intelligence* 17 (1-3): 185-203.
- Houle, M. S. and G. E. Billman (1999). "Low-Frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 276: 145-151.
- Hrabal, D. (2013). "Emotion classification in human-computer interaction on the basis of physiological data." *Open Access Repository der Universität Ulm, Deutschland, Dissertation.*
- Hu, W., T. Tan, L. Wang, S. Maybank (2004). "A Survey on visual surveillance of object motion and behaviors." *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C* 34 (3): 334-352.
- Huang, D., Z. Xia, L. Li, K. Wang, X. Feng (2019). "Pain-awareness multistream convolutional neural network for pain estimation." *Journal of Electronic Imaging* 28 (4): e0232412.
- Huang, D., Z. Xia, J. Mwesigye, X. Feng (2020). "Pain-attentive network : A deep spatio-temporal attention model for pain estimation" *Multimedia Tools and Applications* 79 (12): 1-26.
- Hubbell, J. A. E., W. W. Muir, J. T. Robertson, R. A. Sams (1987). "Cardiovascular effects of intravenous sodium penicillin, sodium cefazolin, and sodium citrate in awake and anesthetized horses." *Veterinary Surgery* 16 (3): 245-250.
- Hubbell, J. A. E., E. M. Kelly, T. K. Aarnes, R. M. Bednarski, P. Lerche, Z. Liu, J. Lakritz (2013). "Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses." *Equine Veterinary Journal* 45 (6): 721-725.
- Hümmer, C., D. Rueß, J. Rueß, N. Deckers, A. C. Hofmann, S. M. Bergmann, R. Reulke (2019). "Analysis of motion patterns in video streams for automatic health monitoring in koi ponds." Lee C., Su, Z., Sugimoto, A. (eds.): *Image and Video Technology*, Springer International Publishing, Basel, Schweiz: 27-40.
- Hunter, J. D. (2007). "Matplotlib: A 2D graphics environment." *Computing in Science and*

- Engineering 9 (3): 90-95.
- Husein, A. M., D. Calvin, D. Halim, R. Leo, C. William (2019). "Motion detect application with frame difference method on a surveillance camera." *Journal of Physics: Conference Series* 1230 (1): 012017.
- IASP (1979). "Report of the International Association for the Study of Pain subcommittee on taxonomy." *Pain* 6: 249-252.
- Ijichi, C., L. M. Collins, R. W. Elwood (2014). "Pain expression is linked to personality in horses." *Applied Animal Behaviour Science* 152: 38-43.
- Immonen, I. A. M., N. Karikoski, A. Mykkänen, T. Niemelä, J. Junnila, R. M. Tulamo (2017). "Long-term follow-up on recovery, return to use and sporting activity: a retrospective study of 236 operated colic horses in finland (2006-2012)." *Acta Veterinaria Scandinavica* 59 (1): 1-11.
- Irani, R., K. Nasrollahi, T. B. Moeslund (2015a). "Pain recognition using spatiotemporal oriented energy of facial muscles." *Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*, 2015: 80-87.
- Irani, R., K. Nasrollahi, M. O. Simon, C. A. Corneanu, S. Escalera, C. Bahnsen, D. H. Lundtoft (2015b). "Spatiotemporal analysis of rgb-d-t facial images for multimodal pain level recognition." *Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*, 2015: 88-95.
- Ireland, J. L., P. D. Clegg, C. M. McGowan, L. Platt, G. L. Pinchbeck (2011). "Factors associated with mortality of geriatric horses in the united kingdom." *Preventive Veterinary Medicine* 101 (3-4): 204-218.
- Irvine, C. H. G. and S. L. Alexander (1994). "Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse." *Domestic Animal Endocrinology* 11 (2): 227-238.
- Isard, M. and A. Blake (1996). "Contour tracking by stochastic propagation of conditional density." *Computer Science* 1064: 343-356.
- Ishizaka, S., J. E. Aurich, N. Ille, C. Aurich, C. Nagel (2017). "Acute physiological stress response of horses to different potential short-term stressors." *Journal of Equine Veterinary Science* 54: 81-86.
- Iyriboz, Y., C. M. Hearon, K. Edwards (1994). "Agreement between large and small cuffs in sphygmomanometry: a quantitative assessment." *Journal of Clinical Monitoring* 10 (2): 127-133.
- Jacobsen, K. R., O. Kalliokoski, A. C. Teilmann, J. Hau, K. S. P. Abelson (2012). "Postsurgical food and water consumption, fecal corticosterone metabolites, and behavior assessment as noninvasive measures of pain in vasectomized balb/c mice." *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 51 (1): 69-75.
- Javed, O. and M. Shah (2002). "Tracking and object classification for automated surveillance." Heyden A., Sparr G., Nielsen M., Johansen P. (eds.): *Computer Vision ECCV 2002*, Volume 2353. Springer, Berlin, Heidelberg, Deutschland: 343-357.
- Jiang, Y. G, Q. Dai, X. Xue, W. Liu, C. W. Ngo (2012). "Trajectory-based modeling of human actions with motion reference points." *Computer Science* 7576 (5): 425-438.
- Jimenez, M., K. W. Hinchcliff, J. W. Farris (1998). "Catecholamine and cortisol responses of horses to incremental exertion." *Veterinary Research Communications* 22 (2): 107-118.
- Jones, E., I. Viñuela-Fernandez, R. A. Eager, A. Delaney, H. Anderson, A. Patel, D. C.

- Robertson (2007). "Neuropathic changes in equine laminitis pain." *Pain* 132 (3): 321-331.
- Jones, J. M, W. Foster, C. R. Twomey, J. Burdge, O. M. Ahmed, T. D. Pereira, J. A. Wojick, G. Corder, J. B. Plotkin, I. Abdus-Saboor (2020). "A machine-vision approach for automated pain measurement at millisecond timescales." *ELife* 9: e57258.
- Jourdan, D., D. Ardid, L. Bardin, D. Neuzeret, L. Lanphouthacoul, A. Eschalier (1997). "A new automated method of pain scoring in the formalin test in rats." *Pain* 71 (3): 265-270.
- Jourdan, D., D. Ardid, A. Eschalier (2001). "Automated behavioural analysis in animal pain studies" *Pharmacological Research* 43 (2): 103-110.
- Kächele, M., P. Thiam, M. Amirian, P. Werner, S. Walter, F. Schwenker, G. Palm (2015). "Multimodal data fusion for person-independent, continuous estimation of pain intensity." *Communications in Computer and Information Science* 517: 275-285.
- Kächele, M., M. Amirian, P. Thiam, P. Werner, S. Walter, G. Palm, F. Schwenker (2017). "Adaptive confidence learning for the personalization of pain intensity estimation systems." *Evolving Systems* 8 (1): 71-83.
- Kaka, J. S., P. A. Klavano, W. L. Hayton (1979). "Pharmacokinetics of ketamine in the horse." *American Journal of Veterinary Research* 40 (7): 978-981.
- Kalpravidh, M., W. V. Lumb, M. Wright, R. B. Heath (1984a). "Analgesic effects of butorphanol in horses: Dose-response studies." *American Journal of Veterinary Research* 45 (2): 211-216.
- Kalpravidh, M., W. V. Lumb, M. Wright, R. B. Heath (1984b). "Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies." *American Journal of Veterinary Research* 45 (2): 217-223.
- Kaltwang, S., O. Rudovic, M. Pantic (2012). "Continuous pain intensity estimation from facial expressions." *Computer Science* 7432 (2): 368-377.
- Kaltwang, S., S. Todorovic, M. Pantic (2016). "Doubly sparse relevance vector machine for continuous facial behavior estimation." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 38 (9): 1748-1761.
- Kanade, T., J. F. Cohn, Y. Tian (2000). "Comprehensive database for facial expression analysis." *Proceedings - 4th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2000: 46-53.
- Kaneene, J. B., R. Miller, W. A. Ross, K. Gallagher, J. Marteniuk, J. Rook (1997). "Risk factors for colic in the Michigan (USA) equine population". *Preventive Veterinary Medicine* 30 (1): 23-36.
- Kashiha, M. Amin, C. Bahr, S. Ott, C. P. H. Moons, T. A. Niewold, F. Tuytens, D. Berckmans (2014). "Automatic monitoring of pig locomotion using image analysis." *Livestock Science* 159: 141-148.
- Kästner, S. (2000). "Empfinden Tiere Schmerzen?" *UZH Magazin* 4 (1): 33-35.
- Katoh, K., M. Nomura, A. Iga, A. Hiasa, K. Uehara, K. Harada, Y. Nakaya, S. Ito (2003). "Comparison of gastric peristalsis inhibition by scopolamine butylbromide and glucagon: evaluation by electrogastrography and analysis of heart rate variability." *Journal of Gastroenterology* 38 (7): 629-635.
- Kaumann, A. J., J. A. Hall, K. J. Murray, F. C. Wells, and M. J. Brown (1989). "A comparison of the effects of adrenaline and noradrenaline on human heart: The role of B1- and B2-

- adrenoceptors in the stimulation of adenylate cyclase and contractile force." *European Heart Journal* 10 (2): 29-37.
- Keating, S. C.J., A. A. Thomas, P. A. Flecknell, M. C. Leach (2012). "Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses." *PLoS ONE* 7 (9): 1-11.
- Keck, E. W. (1965). "Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Schlagvolumen, Blutdruck und peripherer Strömungs-Widerstand bei Hunden unter der Einwirkung von körperlicher Arbeit und der Gabe von Katecholaminen und Atropin." *Archiv für Kreislaufforschung* 48 (1-2): 78-118.
- Kern, W. V. (2020). "Sepsis -- Schwere Sepsis -- Septischer Schock." S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann und T. F. Schulz (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Springer-Verlag Berlin, Deutschland, 9.Auflage: 1043-1050.
- Khan, R. A., A. Meyer, H. Konik, S. Bouakaz (2013). "Pain detection through shape and appearance features." *Proceedings - IEEE International Conference on Multimedia and Expo, ICME, 2013*: 1-6.
- Kharghanian, R., A. Peiravi, F. Moradi (2016). "Pain detection from facial images using unsupervised feature learning approach." *Proceedings - 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2016*: 419-422.
- Kil, N., K. Ertelt, U. Auer (2020). "Development and validation of an automated video tracking model for stabled horses." *Animals* 10 (12): 2258.
- King, J. N. and E. L. Gerring (1988). "Detection of endotoxin in cases of equine colic." *The Veterinary Record* 123 (10): 269-271.
- Ko, T. (2011). "A survey on behavior analysis in video surveillance applications." *Proceedings - 37th IEEE Applied Imagery Pattern Recognition Workshop, 2011*: 1-8.
- Kohle, M., D. Merkl, J. Kastner (1997). "Clinical gait analysis by neural networks: issues and experiences." *Proceedings - IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems, 1997*: 138-143.
- Kohn, C. W. and W. W. Muir (1988). "Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2 (2): 85-91.
- Kolen, J. F. and S. C. Kremer (2010). "Gradient flow in recurrent nets: The difficulty of learning longterm dependencies." J.F. Kolen and S.C. Kremer (eds.): *A Field Guide to Dynamical Recurrent Networks*, Wiley-IEEE Press, Hoboken, New Jersey, USA, Volume 1: 237-243.
- König von Borstel, U., S. Euent, P. Graf, S. König, M. Gauly (2011). "Equine behaviour and heart rate in temperament tests with or without rider or handler." *Physiology and Behavior* 104 (3): 454-463.
- Koushik, J. (2016). "Understanding convolutional neural networks." Cornell University, Ithaca, New York, USA, ArXiv: e1605.09081.
- Kristensen, K., C. B. Christensen, L. L. Christrup (1994). "The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine." *Life Sciences* 56 (2): 45-50.
- Kumatani, S., T. Itoh, Y. Motohashi, K. Umezu, M. Takatsuka (2016). "Time-varying data visualization using clustered heatmap and dual scatterplots." *Proceedings - International*

- Conference on Information Visualisation, 2016: 63-68.
- Kunz, M., S. Scharmann, U. Hemmeter, K. Schepelmann, S. Lautenbacher (2007). "The facial expression of pain in patients with dementia." *Pain* 133 (1-3): 221-228.
- Kurvers, C., R. van Weeren, C. W. Rogers, M. C. van Dierendonck (2006). "Quantification of spontaneous locomotion management conditions." *American Journal of Veterinary Research* 67 (7): 1212-1217.
- Kuusela, E., M. Raekallio, M. Anttila, I. Falck, S. Mölsä, O. Vainio (2000). "Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23 (1): 15-20.
- Kuwahara, M., A. Hiraga, M. Kai (1999). "Influence of training on autonomic nervous function in horses: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability." *Equine Veterinary Journal* 31 (30): 178.
- Kuwahara, M., M. D. Huh, H. Hirose, S. Sugano (1986). "Alteration of the intrinsic heart rate and autonomic nervous tone during the growing process of rats and pigs." *The Japanese Journal of Veterinary Science* 48 (4): 703-709.
- Kuwahara, M., S. I. Hashimoto, K. Ishii, Y. Yagi, T. Hada, A. Hiraga, M. Kai (1996). "Assessment of autonomic nervous function by power spectral analysis of heart rate variability in the horse." *Journal of the Autonomic Nervous System* 60 (1-2): 43-48.
- Lai, D. T. H., P. T. Levinger, R. K. Begg, W. L. Gilleard, M. Palaniswami (2009). "Automatic recognition of gait patterns exhibiting patellofemoral pain syndrome using a support vector machine approach." *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 13 (5): 810-817.
- Langford, D. J., A. L. Bailey, M. L. Chanda, S. E. Clarke, T. E. Drummond, S. Echols, S. Glick (2010). "Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse." *Nature Methods* 7 (6): 447-449.
- Latshaw, H., J. F. Fessler, S. J. Whistler, L. A. Geddes (1979). "Indirect measurement of mean blood pressure in the normotensive and hypotensive horse." *Equine Veterinary Journal* 11 (3): 191-194.
- Lawson, A. L., R. R. Opie, K. B. Stevens, E. J. Knowles, T. S. Mair (2020). "Application of an equine composite pain scale and its association with plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations and serum cortisol concentrations in horses with colic." *Equine Veterinary Education* 32 (11): 20-27.
- Lebelt, D., U. Auer, R. Bettschart-Wolfensberger, K. Hopster, J. C. Lonita, S. Kästner, P. Ohnemus, K. Roscher (2017). "Schmerzzerkennung und -messung beim Pferd." *Praktische Tierarzt* 98 (9): 926-934.
- Lee, J. and C. Wang (2019). "Facial pain intensity estimation for icu patient with partial occlusion coming from treatment." *The Third International Conference on Biological Information and Biomedical Engineering*: 1-4.
- Lees, P., C. P. Ewins, J. B.O. Taylor, A. D. Sedgwick (1987). "Serum thromboxane in the horse and its inhibition by aspirin, phenylbutazone and flunixin." *British Veterinary Journal* 143 (5): 462-476.
- Lees, P., A. D. Sedgwick, A. J. Higgins, K. E. Pugh, U. Busch (1991). "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of miloxicam in the horse." *British Veterinary Journal* 147 (2): 97-108.
- LeResche, L. (1982). "Facial expression in pain: A study of candid photographs." *Journal of*

- Nonverbal Behavior 7 (1): 46-56.
- Lesimple, C. (2020). "Indicators of horse welfare: State-of-the-art." *Animals* 10 (2): 294.
- Leung, V., E. Zhang, D. S. J. Pang (2016). "Real-time application of the Rat Grimace Scale as a welfare refinement in laboratory rats." *Scientific Reports* 6 (1): 1-12.
- Lind, N. M., M. Vinther, R. P. Hemmingsen, A. K. Hansen (2005) "Validation of a digital video tracking system for recording pig locomotor behaviour." *Journal of Neuroscience Methods* 143 (2): 123-132.
- Lindegaard, C., M. H. Thomsen, S. Larsen, P. H. Andersen (2010). "Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37 (2): 171-185.
- Linden, M. A. van der, C. M. Laffont, M. M. S. van Oldruitenborgh-Oosterbaan (2003). "Prognosis in equine medical and surgical colic." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17 (3): 343-348.
- Lints-Martindale, A. C., T. Hadjistavropoulos, B. Barber, S. J. Gibson (2007). "A psychophysical investigation of the facial action coding system as an index of pain variability among older adults with and without alzheimer's disease." *Pain Medicine* 8 (8): 678-689.
- Lipton, A. J. (1999). "Local application of optic flow to analyse rigid versus non-rigid motion." Carnegie Mellon University, The Robotics Institute, Pittsburgh, USA. Unter: [https://www.ri.cmu.edu/pub\\_files/pub1/lipton\\_alan\\_1999\\_2/lipton\\_alan\\_1999\\_2.pdf](https://www.ri.cmu.edu/pub_files/pub1/lipton_alan_1999_2/lipton_alan_1999_2.pdf) (abgerufen am 03.01.2020)
- Lipton, Z. C., J. Berkowitz, C. Elkan (2015). "A critical review of recurrent neural networks for sequence learning," Cornell University, New York, Ithaca, USA, ArXiv: e1506.00019.
- Littlewort, G. C., M. S. Bartlett, K. Lee (2007). "Faces of pain: Automated measurement of spontaneous facial expressions of genuine and posed pain." *Proceedings - 9th International Conference on Multimodal Interfaces*, 2007: 15-21.
- Littlewort, G. C., M. S. Bartlett, K. Lee (2009). "Automatic coding of facial expressions displayed during posed and genuine pain." *Image and Vision Computing* 27 (12): 1797-1803.
- Liu, D., F. Peng, A. Shea, O. Rudovic, R. Picard (2017). "DeepFaceLIFT: Interpretable personalized models for automatic estimation of self-reported pain." Cornell University, Ithaca, New York, USA, ArXiv 66: 1-16.
- Lombardi, F., A. Malliani, M. Pagani, S. Cerutti (1996). "Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation." *Cardiovascular Research* 32 (2): 208-216.
- Lombardi, F., T. H. Mäkikallio, R. J. Myerburg, H. V. Huikuri (2001). "Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk." *Cardiovascular Research* 50 (2): 210-217.
- Loon, J. P. A. M. van, W. Back, L. J. Hellebrekers, P. R. van Weeren (2010). "Application of a composite pain scale to objectively monitor horses with somatic and visceral pain under hospital conditions." *Journal of Equine Veterinary Science* 30 (11): 641-649.
- Loon, J. P. A. M. van, V. S. M. Jonckheer-Sheehy, W. Back, P. R. van Weeren, L. J. Hellebrekers (2014). "Monitoring equine visceral pain with a composite pain scale score and correlation with survival after emergency gastrointestinal surgery." *Veterinary Journal* 200 (1): 109-115.

- Loon, J. P.A.M. van and M. C. van Dierendonck (2015). "Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A scale-construction study." *Veterinary Journal* 206 (3): 356-364.
- Loon, J. P. A. M. van and M. C. van Dierendonck (2017). "Monitoring equine head-related pain with the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP)." *Veterinary Journal* 220: 88-90.
- Loon, J. P. A. M. van and M. C. van Dierendonck (2019). "Pain assessment in horses after orthopaedic surgery and with orthopaedic trauma." *The Veterinary Journal* 246: 85-91.
- Loon, J. P. A. M. van, E. M. S. Visser, M. de Mik-van Mourik, P. Kerbert, T. Huppes, E. S. Menke (2020). "Colic surgery in horses: A retrospective study into short- and long-term survival rate, complications and rehabilitation toward sporting activity." *Journal of Equine Veterinary Science* 90: 103012.
- Lopez-Martinez, D., O. Rudovic, R. Picard (2017). "Physiological and behavioral profiling for nociceptive pain estimation using personalized multitask learning." Cornell University, Ithaca, New York, USA, ArXiv: e1711.04036.
- Löscher, W. (1996). "Pharmakologie des vegetativen Nervensystems." Frey, H. H. und Löscher, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, Deutschland: 79-87.
- Löscher, W. (2007). "Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems." Frey, H. H. und Löscher, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, Deutschland: 33-86.
- Love, E. J., J. Murrell, H. R. Whay (2011). "Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: A review." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38 (1): 3-14.
- Love, E. J., P. M. Taylor, J. Murrell, H. R. Whay (2012). "Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses." *Equine Veterinary Journal* 44 (2): 221-225.
- Lu, G., X. Li, H. Li (2008). "Facial expression recognition for neonatal pain assessment." *Processings - International Conference on Neural Networks and Signal Processing*, 2008: 456-460.
- Lu, Y., M. Mahmoud, P. Robinson (2017). "Estimating sheep pain level using facial action unit detection." *Proceedings - 12th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2017: 394-399.
- Lucey, P., J. Cohn, S. Lucey, I. Matthews, S. Sridharan, K. M. Prkachin (2009). "Automatically detecting pain using facial actions." *Proceedings - Third International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction and Workshops*, 2009: 1-8.
- Lucey, P., J. F. Cohn, T. Kanade, J. Saragih, Z. Ambadar, I. Matthews (2010). "The extended cohn-kanade dataset (CK+): A complete dataset for action unit and emotion-specified expression." *Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2010: 94-101.
- Lucey, P., J. F. Cohn, K. M. Prkachin, P. E. Solomon, I. Matthews (2011). "Painful data: The UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database." *Proceedings - IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition and Workshops*, 2011: 57-64.

- Lucey, P., J. F. Cohn, K. M. Prkachin, P. E. Solomon, S. Chew, I. Matthews (2012). "Painful monitoring: automatic pain monitoring using the UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database." *Image and Vision Computing* 30 (3): 197-205.
- MacFarlane, P. D., N. Grint, A. Dugdale (2010). "Comparison of invasive and non-invasive blood pressure monitoring during clinical anaesthesia in dogs." *Veterinary Research Communications* 34 (3): 217-227.
- Mahmood, K. T. and M. Ashraf (2010). "Pharmacokinetics of ecofriendly meloxicam in healthy horses." *Science* 62 (3): 2008-2211.
- Mair, T. S. and L. J. Smith (2005). "Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 2: Short-term complications." *Equine Veterinary Journal* 37 (4): 303-309.
- Malik, M. and A. J. Camm (1990). "Heart Rate Variability." *Clinical Cardiology* 13 (8): 570-576.
- Malik, M., A. J. Camm, J. T. Bigger, G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, P. Coumel (1996a). "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." *European Heart Journal* 17 (3): 354-381.
- Malik, M. (1996b). "Heart rate variability." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1 (2): 151-181.
- Mama, K. R., P. J. Pascoe, E. P. Steffey (1993). "Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse." *Canadian Journal of Veterinary Research* 57 (2): 106-109.
- Mansor, M. N., S. H. F. Syam, M. N. Rejab, A. H. F. Syam (2012). "Clinical infant pain trial based on k-nn algorithm." *Proceedings - International Symposium on Instrumentation and Measurement, Sensor Network and Automation, IMSNA 2, 2012*: 371-373.
- Martin, A. M., J. A. Elliott, P. Duffy, C. M. Blake, S. B. Attia, L. M. Katz, J. A. Browne (2010). "Circadian regulation of locomotor activity and skeletal muscle gene expression in the horse." *Journal of Applied Physiology* 109 (5): 1328-1336.
- Martinez, D. L., O. Rudovic, R. Picard (2017). "Personalized automatic estimation of self-reported pain intensity from facial expressions." *Cornell University, Ithaca, New York, USA, ArXiv: e1706.07154*.
- Mathews, K. A. (2000). "Pain assessment and general approach to management." *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 30 (4): 729-755.
- Matthews, S. G., A. L. Miller, T. Plötz, I. Kyriazakis (2017). "Automated tracking to measure behavioural changes in pigs for health and welfare monitoring." *Scientific Reports* 7 (1): 1-12.
- Matuszewski, B. J., W. Quan, L. Shark (2011). "High-resolution comprehensive 3-D dynamic database for facial articulation analysis." *Proceedings - IEEE International Conference on Computer Vision Workshops, ICCV, 2011*: 2128-2135.
- Mauricio, A., F. Cappabianco, A. Veloso, G. Cámara (2019). "A sequential approach for pain recognition based on facial representations." *Computer Science* 11754: 295-304.
- Mauricio, A., J. Peña, E. Dianderas, L. Mauricio, J. Díaz, A. Morán (2020). "Chronic pain estimation through deep facial descriptors analysis." *Juan Antonio Lossio-Ventura J. A., Condori-Fernandez N., Carlos Valverde-Rebaza J. (eds): Information Management and Big Data, Springer International Publishing, Basel, Schweiz*: 173-185.

- McCarthy, R. N., L. B. Jeffcott, and I. J. Clarke (1993). "Preliminary studies on the use of plasma  $\beta$ -endorphin in horses as an indicator of stress and pain." *Journal of Equine Veterinary Science* 13 (4): 216-219.
- McDonnell, S. M. (2008). "Practical review of self-mutilation in horses." *Animal Reproduction Science* 107 (3-4): 219-228.
- McLennan, K. M., C. J. B. Rebelo, M. J. Corke, M. A. Holmes, M. C. Leach, F. Constantino-Casas (2016). "Development of a facial expression scale using footrot and mastitis as models of pain in sheep." *Applied Animal Behaviour Science* 176: 19-26.
- Meawad, F., S. Y. Yang, F. L. Loy (2017). "Automatic detection of pain from spontaneous facial expressions." *Proceedings - 19th ACM International Conference on Multimodal Interaction, ICMI, 2017*: 397-401.
- Meintjes, R. A. (2012). "An overview of the physiology of pain for the veterinarian." *Veterinary Journal* 193 (2): 344-348.
- Meng, H. and N Bianchi-Berthouze (2014). "Affective state level recognition in naturalistic facial and vocal expressions." *IEEE Transactions on Cybernetics* 44 (3): 315-328.
- Merl, S., S. Scherzer, R. Palme, E. Möstl (2000). "Pain causes increased concentrations of glucocorticoid metabolites in horse feces." *Journal of Equine Veterinary Science* 20 (9): 586-590.
- Meyer, F. and P. Bouthemy (1992). "Region-based tracking in an image sequence." *Computer Vision — ECCV'92, Volume 588, Springer, Berlin, Heidelberg*: 476-484.
- Meyer, G. A., H. C. Lin, R. R. Hanson, T. L. Hayes (2001). "Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse." *Equine Veterinary Journal* 33 (5): 434-437.
- Mills, P. C., J. C. Ng, H. Kramer, D. E. Auer (1997). "Stress Response to Chronic Inflammation in the Horse." *Equine Veterinary Journal* 29 (6): 483-486.
- Minghella, E. and A. Auckburally (2014). "A preventive multimodal analgesic strategy for bilateral rostral mandibulectomy in a horse." *Equine Veterinary Education* 26 (2): 66-71.
- Mircica, E., R. E. Clutton, K. W. Kyles, K. J. Blissitt (2003). "Problems associated with perioperative morphine in horses: A retrospective case analysis." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30 (3): 147-155.
- Mohr, E., E. Witte, B Voss (2000). "Heart rate variability as stress indicator." *Archiv für Tierzucht* 43 (3): 171-176.
- Molony, V. and J. E. Kent (1997). "Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements." *Journal of Animal Science* 75 (1): 266-272.
- Montano, N., T. G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, A. Malliani (1994). "Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt." *Circulation* 90 (4): 1826-1831.
- Montúfar, G., R. Pascanu, K. Cho, Y. Bengio (2014). "On the number of linear regions of deep neural networks." *Advances in Neural Information Processing Systems* 4: 2924-2932.
- Monwar, M. M. and S. Rezaei (2006). "Pain recognition using artificial neural network." *Proceedings - IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology, 2006*: 28-33.

- Monwar, M. M. and S. Rezaei (2009). "Support vector machine for automatic pain recognition." *Computational Imaging* 7: 724613.
- Moore, J. N. and M. L. Vandenplas (2014). "Is it the systemic inflammatory response syndrome or endotoxemia in horses with colic?" *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 30 (2): 337-351.
- Morton, A. J., C. R. Varney, A. B. Ekiri, A. Grosche (2011a). "Cardiovascular effects of n-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses." *Equine Veterinary Journal* 43 (39): 117-122.
- Muir, W. W. and D E Mason (1993). "Effects of diazepam, acepromazine, detomidine, and xylazine on thiamylal anesthesia in horses." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203 (7): 1031-1038.
- Muir, W. W., A. Kijawornrat, Y. Ueyama, S. V Radecki, R. L. Hamlin (2011). "Effects of intravenous administration of lactated ringer's solution on hematologic, serum biochemical, rheological, hemodynamic, and renal measurements in healthy isoflurane-anesthetized dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239 (5): 630-637.
- Murrell, J. C., K. L. White, C. B. Johnson, P. M. Taylor, T. J. Doherty, A. E. Waterman-Pearson (2005). "Investigation of the eeg effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32 (4): 212-221.
- Nagel, C., J. Aurich, C. Aurich (2011). "Heart rate and heart rate variability in the pregnant mare and its foetus." *Reproduction in Domestic Animals* 46 (6): 990-993.
- Nanni, L., S. Brahmam, A. Lumini (2010). "A local approach based on a local binary patterns variant texture descriptor for classifying pain states." *Expert Systems with Applications* 37 (12): 7888-7894.
- Nath, T., A. Mathis, A. C. C., A. Patel, M. Bethge, M. W. Mathis (2019). "Using deeplabcut for 3d markerless pose estimation across species and behaviors." *Nature Protocols* 14 (7): 2152-2176.
- Neshov, N. and A. Manolova (2015). "Pain detection from facial characteristics using supervised descent method." *Proceedings - IEEE 8th International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, IDAACS, 2015*: 251-256.
- Ness, T. J., and G. F. Gebhart (1990). "Visceral pain: A review of experimental studies." *Pain* 41 (2): 167-234.
- Niese R., A. Al-Hamadi, A. Panning, D. Brammen, U. Ebmeyer, B. Michaelis (2009). "Towards Pain Recognition in Post-Operative Phases Using 3D-Based Features From Video and Support Vector Machines." *International Journal of Digital Content Technology and Its Applications* 3 (4): 21-33.
- Niinistö, K. E., R. V. Korolainen, M. R. Raekallio, A. K. Mykkänen, N. M. Koho, M. O. Ruohoniemi, J. Leppäluoto, A. R. Pösö (2010). "Plasma levels of heat shock protein 72 (HSP72) and  $\beta$ -endorphin as indicators of stress, pain and prognosis in horses with colic." *Veterinary Journal* 184 (1): 100-104.
- Noble, W. S. (2006). "What is a support vector machine?" *Nature Biotechnology* 24 (12): 1565-1567.
- Nolan, A. M., J. P. Chambers, G. J. Hale (1991). "The cardiorespiratory effects of morphine

- and butorphanol in horses anaesthetised under clinical conditions." *Journal of Veterinary Anaesthesia* 18 (1): 19-24.
- Nout, Y. S., K. T.T. Corley, L. L. Donaldson, M. O. Furr (2002). "Indirect oscillometric and direct blood pressure measurements in anesthetized and conscious neonatal foals." *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 12 (2): 75–80.
- Oel, C., H. Gerhards, H. Gehlen (2010). "Einfluss von Schmerzstimuli auf die Herzfrequenzvariabilität bei Pferden in Allgemeinanästhesie." *Pferdeheilkunde* 26 (2): 232-238.
- Oel, C., H. Gerhards, H. Gehlen (2014). "Effect of retrobulbar nerve block on heart rate variability during enucleation in horses under general anesthesia." *Veterinary Ophthalmology* 17 (3): 170-174.
- Ohmura, H., A. Hiraga, H. Aida, M. Kuwahara, H. Tsubone, J. H. Jones (2006). "Changes in heart rate and heart rate variability in thoroughbreds during prolonged road transportation." *American Journal of Veterinary Research* 67 (3): 455-462.
- Ohmura, H. and J. H. Jones (2017). "Changes in heart rate and heart rate variability as a function of age in thoroughbred horses." *Journal of Equine Science* 28 (3): 99-103.
- Olugbade, T. A., A. Singh, N. Bianchi-Berthouze, N. Marquardt, M. S.H. Aung, A. C.C. de Williams (2019). "How can affect be detected and represented in technological support for physical rehabilitation?" *ACM Transactions on Computer-Human Interaction* 26 (1): 1-29.
- Őri, Z., G. Monir, J. Weiss, X. Sayhouni, D. H. Singer (1992). "Heart rate variability: frequency domain analysis." *Cardiology Clinics* 10 (3): 499-533.
- Pagani, M., G. Malfatto, S. Pierini, R. Casati, A. M. Masu, M. Poli, S. Guzzetti, F. Lombardi, S. Cerutti, Alberto Malliani (1988). "Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy." *Journal of the Autonomic Nervous System* 23 (2): 143-153.
- Pal, P., A. N. Iyer, R. E. Yantorno (2006). "Emotion detection from infant facial expressions and cries." *Proceedings - IEEE International Conference on Acoustics Speech and Signal Processing, 2006* (2): 721-724.
- Parry, B. W., C. C. Gay, M. A. McCarthy (1980). "Influence of head height on arterial blood pressure in standing horses." *American Journal of Veterinary Research* 41 (10): 1626-1631.
- Parry, B. W., M. A. McCarthy, G. A. Anderson (1984). "Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses." *Equine Veterinary Journal* 16 (1): 53-58.
- Pascoe, P. J., W. N. McDonell, C. M. Trim, J. van Gorder (1983). "Mortality rates and associated factors in equine colic operations - A retrospective study of 341 operations." *The Canadian Veterinary Journal* 24 (3): 76-85.
- Pascoe, P. J. (2000). "Perioperative pain management." *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 30 (4): 917-932.
- Pedersen, H. (2015). "Learning appearance features for pain detection using the unbc-mcmaster shoulder pain expression archive database." *Learning appearance features for pain detection using the unbc-mcmaster shoulder pain expression archive database.* *Computer Vision Systems* 9163: 128-136.
- Peers, A., D. J. Mellor, E. M. Wintour, M. Dodic (2002). "Blood pressure, heart rate, hormonal and other acute responses to rubber-ring castration and tail docking of lambs." *New*

- Zealand Veterinary Journal 50 (2): 56-62.
- Pereira, P. and R. F. Oliveira (1994). "A simple method using a single video camera to determine the three-dimensional position of a fish." *Behavior Research Methods, Instruments & Computers* 26 (4): 443-446.
- Pessanha, F., M. Mahmoud, K. McLennan (2020). "Towards automatic monitoring of disease progression in sheep: A hierarchical model for sheep facial expressions analysis from video." *Proceedings - 15th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2020: 387-393.
- Physick-Sheard, P. W., D. J. Marlin, R. Thornhill, R. C. Schroter (2000). "Frequency domain analysis of heart rate variability in horses at rest and during exercise." *Equine Veterinary Journal* 32 (3): 253-262.
- Piccione, G., G. Caola, R. Refinetti (2005). "Temporal relationships of 21 physiological variables in horse and sheep." *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 142 (4): 389-396.
- Piccione, G., C. Giannetto, A. Assenza, S. Casella, G. Caola (2009). "Influence of time of day on body temperature, heart rate, arterial pressure, and other biological variables in horses during incremental exercise." *Chronobiology International* 26 (1): 47-60.
- Picker, O., T. W. L. Scheeren, and J. O. Arndt (2001). "Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs." *British Journal of Anaesthesia* 87 (5): 748-754.
- Praveen, R. G., E. Granger, P. Cardinal (2020). "Deep weakly supervised domain adaptation for pain localization in videos." *Proceedings - 15th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2020: 473-480.
- Presti, L. L., and M. la Casci (2015). "Using hankel matrices for dynamics-based facial emotion recognition and pain detection." *Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*, 2015: 26-33.
- Presti, L. L., and M. la Casci (2017). "Boosting hankel matrices for face emotion recognition and pain detection." *Computer Vision and Image Understanding* 156: 19-33.
- Price, J., S. Catriona, E. M. Welsh, N. K. Waran (2003). "Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30 (3): 124-137.
- Pritchett, L. C., C. Ulibarri, M. C. Roberts, R. K. Schneider, D. C. Sellon (2003). "Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic." *Applied Animal Behaviour Science* 80 (1): 31-43.
- Prkachin, K. M. (1992). "The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities." *Pain* 51 (3): 297-306.
- Prkachin, K. M. and P. E. Solomon (2008). "The structure, reliability and validity of pain expression: Evidence from patients with shoulder pain." *Pain* 139 (2): 267-274.
- Proudman, C. J., J. E. Smith, G. B. Edwards, N. P. French (2002). "Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 2: Modelling postoperative survival." *Equine Veterinary Journal* 34 (5): 438-443.
- Raekallio, M., P. M. Taylor, M. Bloomfield (1997a). "A comparison of methods for evaluation of pain and distress after orthopaedic surgery in horses." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 24 (2): 17-20.

- Raekallio, M., P. M. Taylor, R. C. Bennett (1997b). "Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery." *Veterinary Surgery* 26 (2): 150-155.
- Rahu, M. A., M. J. Grap, J. F. Cohn, C. L. Munro, D. E. Lyon, C. N. Sessler (2013). "Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning." *American Journal of Critical Care* 22 (5): 412-422.
- Randall, D. C., D. R. Brown, R. M. Raisch, J. D. Yingling, W. C. Randall (1991). "SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 260 (3): 985-988.
- Rathee, N. and D. Ganotra (2015). "A novel approach for pain intensity detection based on facial feature deformations." *Journal of Visual Communication and Image Representation* 33: 247-254.
- Reulke, R., D. Ruess, N. Deckers, D. Barnewitz, A. Wieckert, K. Kienapfel (2019). "Analysis of motion patterns for pain estimation of horses." *Proceedings - 15th IEEE International Conference on Advanced Video and Signal-Based Surveillance*, 2018: 1-6.
- Ridder, C., O. Munkelt, H. Kirchner (1995). "Adaptive background estimation and foreground detection using kalman filtering." *Proceedings - International Conference on Recent Advances in Mechatronics, ICRAM*, 1995: 193-199.
- Rietmann, T. R., A. E. A. Stuart, P. Bernasconi, M. Stauffacher, J. A. Auer, M. A. Weishaupt (2004a). "Assessment of mental stress in warmblood horses: Heart rate variability in comparison to heart rate and selected behavioural parameters." *Applied Animal Behaviour Science* 88 (1-2): 121-136.
- Rietmann, T. R., M. Stauffacher, P. Bernasconi, J. A. Auer, M. A. Weishaupt (2004b). "The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis." *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine* 51 (5): 218-225.
- Ringeval, F., A. Sonderegger, J. Sauer, D. Lalanne (2013). "Introducing the RECOLA multimodal corpus of remote collaborative and affective interactions." *Proceedings - 10th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2013: 1-8.
- Rivas, J. J., F. Orihuela-Espina, L. E. Sucar, L. Palafox, J. Hernandez-Franco, N. Bianchi-Berthouze (2015). "Detecting affective states in virtual rehabilitation." *Proceedings - 9th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, PervasiveHealth*, 2015: 287-292.
- Rivas, J. J., F. Orihuela-Espina, L. E. Sucar, A. Williams, N. Bianchi-Berthouze (2019). "Automatic recognition of multiple affective states in virtual rehabilitation by exploiting the dependency relationships." *Proceedings - 8th International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction, ACII*, 2019, 434867: 655-661.
- Rivas, J. J., F. Orihuela-Espina, L. Palafox, N. Bianchi-Berthouze, M. D. C. Lara, J. Hernandez-Franco, L. Enrique Sucar (2020). "Unobtrusive inference of affective states in virtual rehabilitation from upper limb motions: A feasibility study." *IEEE Transactions on Affective Computing* 11 (3): 470-481.
- Robertson, J. T., W. W. Muir, R. Sams (1981). "Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses." *American Journal of Veterinary Research* 42 (1): 41-44.
- Robertson, S. A., L. C. Sanchez, A. M. Merritt, T. J. Doherty (2005). "Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses." *Equine Veterinary*

Journal 37 (2): 122-127.

- Rocca, G. D., A. Catanzaro, M. B. Conti, A. Bufalari, V. de Monte, A. di Salvo, J. T. Brondani, S. P. L. Luna (2018). "Validation of the italian version of the UNESP-botucatu multidimensional composite pain scale for the assessment of postoperative pain in cats." *Veterinaria Italiana* 54 (1): 49-61.
- Rodriguez, P., G. Cucurull, J. Gonzalez, J. M. Gonfaus, K. Nasrollahi, T. B. Moeslund, F. X. Roca (2017). "Deep pain: Exploiting long short-term memory networks for facial expression classification." *IEEE Transactions on Cybernetics* 99: 1-11.
- Roelvink, M. E., L. Goossens, H. C. Kalsbeek, T. Wensing (1991). "Analgesic and spasmolytic effects of dipyrone, hyoscine-n-butylbromide and a combination of the two in ponies." *The Veterinary Record* 129 (17): 378-380.
- Romera-Paredes, B., M. S.H. Aung, M. Pontil, N. Bianchi-Berthouze, A. C. C. Williams, P. Watson (2013). "Transfer learning to account for idiosyncrasy in face and body expressions." *Proceedings - 10th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition, 2013*: 1-6
- Rompelman, O., A. J. R. M. Coenen, R. I. Kitney (1977). "Measurement of heart-rate variability: Part 1-comparative study of heart-rate variability analysis methods." *Medical & Biological Engineering & Computing* 15 (3): 233-239.
- Roncada, P., N. Romagnoli, A. Spadari, A. Venturini, A. Barbagallo, A. Zaghini (2003). "Kinetic of midazolam in the horse after intravenous administration". *Atti della Società Italiana delle Scienze Veterinarie* 57: 227-228.
- Roughan, J. V. and P. A. Flecknell (2000). "Effects of surgery and analgesic administration on spontaneous behaviour in singly housed rats." *Research in Veterinary Science* 69 (3): 283-288.
- Roughan, J. V. and P. A. Flecknell (2003). "Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats." *European Journal of Pain* 7 (5): 397-406.
- Roy, S., C. Roy, C. Ethier-Majcher, I. Fortin, P. Belin, F. Gosselin (2009). "STOIC: A database of dynamic and static faces expressing highly recognizable emotions." *Computer Science* 7: 944-950.
- Roy, S. Dey, M. K. Bhowmik, P. Saha, A. K. Ghosh (2016). "An approach for automatic pain detection through facial expression." *Computer Science* 84: 99-106.
- Rudovic, O., V. Pavlovic, M. Pantic (2013). "Automatic pain intensity estimation with heteroscedastic conditional ordinal random fields." *Bebis G. (eds.): Advances in Visual Computing. ISVC 2013, Volume 8034, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Deutschland: 234-243.*
- Rueß, D., J. Rueß, C. Hümmer, N. Deckers, V. Migal, K. Kienapfel, A. Wieckert, D. Barnewitz, R. Reulke (2019). "Equine welfare assessment: horse motion evaluation and comparison to manual pain measurements." *Lee C., Su Z., Sugimoto A. (eds.): Image and Video Technology. PSIVT 2019, Lecture Notes in Computer Science, Volume 11854. Springer-Verlag, Cham, Deutschland: 156-169.*
- Rupenga, M., and H. B. Vadapalli (2016). "Automatic spontaneous pain recognition using supervised classification learning algorithms." *Proceedings - Pattern Recognition Association of South Africa and Robotics and Mechatronics International Conference, PRASA-RobMech, 2016*: 1-6.
- Salekin, M. S., G. Zamzmi, D. Goldgof, R. Kasturi, T. Ho, Y. Sun (2019). "Multi-channel

- neural network for assessing neonatal pain from videos." Proceedings - IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, 2019: 1551-1556.
- Salonen, J. S., T. Vähä-Vahe, O. Vainio, O. Vakkuri (1989). "Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 12 (1): 65-72.
- Sanchez, L. C., J. R. Eifenbein, S. A. Robertson (2008). "Effect of acepromazine, butorphanol, or n-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses." *American Journal of Veterinary Research* 69 (5): 579-585.
- Schatzmann, U., S. Armbruster, F. Stucki, A. Busato, I. Kohler (2001). "Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses." *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine* 48 (6): 337-342.
- Schmid, U., M. Siebers, D. Seus, M. Kunz, S. Lautenbacher (2012). "Applying grammar inference to identify generalized patterns of facial expressions of pain." *Proceedings - 11th International Conference on Grammatical Inference* 21, 2012: 183-188.
- Schmidt, A., J. Aurich, E. Möstl, J. Müller, C. Aurich (2010a). "Changes in cortisol release and heart rate and heart rate variability during the initial training of 3-year-old sport horses." *Hormones and Behavior* 58 (4): 628-636.
- Schmidt, A., E. Möstl, C. Wehnert, J. Aurich, J. Müller, C. Aurich (2010b). "Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport." *Hormones and Behavior* 57 (2): 209-215.
- Schmidt, A., S. Biau, E. Möstl, M. Becker-Birck, B. Morillon, J. Aurich, J. M. Faure, C. Aurich (2010c). "Changes in cortisol release and heart rate variability in sport horses during long-distance road transport." *Domestic Animal Endocrinology* 38 (3): 179-189.
- Sellon, D. C., M. C. Roberts, A. T. Blikslager, C. Ulibarri, M. G. Papich (2004). "Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (4): 555-563.
- Semwal, A., and N. D. Londhe (2018). "Automated pain severity detection using convolutional neural network." *Proceedings - International Conference on Computational Techniques, Electronics and Mechanical Systems (CTEMS)*, 2018: 66-70.
- Sherwood, A., L. K. Hill, J. A. Blumenthal, A. L. Hinderliter (2019). "Circadian hemodynamics in men and women with high blood pressure: Dipper vs. nondipper and racial differences." *Journal of Hypertension* 36 (2): 250-258.
- Siebers, M., M. Kunz, S. Lautenbacher, U. Schmid (2009). "Classifying facial pain expressions." *Proceedings - 4th Workshop on Emotion and Computing - Current Research and Future Impact*, 2009: 1-8.
- Siebers, M., U. Schmid, D. Seuß, M. Kunz, S. Lautenbacher (2016). "Characterizing facial expressions by grammars of action unit sequences - A first investigation using ABL." *Information Sciences* 329: 866-875.
- Sikka, K., A. Dhall, and M. S. Bartlett (2013). "Weakly supervised pain localization using multiple instance learning." *Proceedings - 10th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition*, 2013: 1-8.
- Sikka, K. (2014a). "Facial expression analysis for estimating pain in clinical settings."

- Proceedings - International Conference on Multimodal Interaction, ICMI, 2014: 349-353.
- Sikka, K., A. Dhall, M. S. Bartlett (2014b). "Classification and weakly supervised pain localization using multiple segment representation." *Image and Vision Computing* 32 (10): 659-670.
- Sikka, K., A. A. Ahmed, D. Diaz, M. S. Goodwin, K. D. Craig, M. S. Bartlett, J. S. Huang (2015). "Automated assessment of children's postoperative pain using computer vision." *Pediatrics* 136 (1): 124-131.
- Sinclair, M. D., K. L. Mealey, N. S. Matthews, K. E. Peck, T. S. Taylor, B. S. Bennett (2006). "Comparative pharmacokinetics of meloxicam in clinically normal horses and donkeys." *American Journal of Veterinary Research* 67 (6): 1082-1085.
- Singh, S. K. and S. K. Singh (2015). "SIFT and SURF performance evaluation for pain assessment using facial expressions." *Journal of Biological Engineering Research and Review* 2 (1): 6-14.
- Singh, A. (2016). "A Survey on object detection and tracking." *International Journal of Advance Engineering and Research Development* 3 (1): 14-19.
- Slingsby, L. S. and A. E. Waterman-Pearson (1998). "Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat." *Veterinary Record* 143 (7): 185-189.
- Sneddon, L. U., R. W. Elwood, S. A. Adamo, M. C. Leach (2014). "Defining and assessing animal pain." *Animal Behaviour* 97: 201-212.
- Snow, D. H., R. C. Harris, I. A. Macdonald, C. D. Forster, D. J. Marlin (1992). "Effects of high-intensity exercise on plasma catecholamines in the thoroughbred horse." *Equine Veterinary Journal* 24 (6): 462-467.
- Solano, A. M., A. Valverde, A. Desrochers, S. Nykamp, L. P. Boure (2009). "Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses." *Equine Veterinary Journal* 41 (2): 153-159.
- Soma, L. R., E. Behrend, J. Rudy, R. W. Sweeney (1988). "Disposition and excretion of flunixin meglumine in horses." *American Journal of Veterinary Research* 49 (11): 1894-1898.
- Sotocinal, S. G., Robert E. Sorge, A. Zaloum, A. H. Tuttle, L. J. Martin, J. S. Wieskopf, J. C.S. Mapplebeck (2011). "The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions." *Molecular Pain* 7: 1-10.
- Sparkes, A. H., S. M. Caney, M. C. King, T. J. Gruffydd-Jones (1999). "Inter- and intraindividual variation in doppler ultrasonic indirect blood pressure measurements in healthy cats." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13 (4): 314-318.
- Stimpel, M. (2001). "Blutdruck und Blutdruckregulation." Stimpel, M. (Hrsg.): *Arterielle Hypertonie: Differentialdiagnose und Therapie*. Steinkopff-Verlag, Heidelberg, Deutschland: 3-17.
- Subea, O. and G. Suci (2019). "Facial analysis method for pain detection." V. Poulkov (eds.): *Future Access Enablers for Ubiquitous and Intelligent Infrastructures*. Springer International Publishing, Basel, Schweiz: 167-180
- Sundra, T. M., J. L. Harrison, G. D. Lester, S. L. Raidal, J. K. Phillips (2012). "The influence of spasmolytic agents on heart rate variability and gastrointestinal motility in normal horses." *Research in Veterinary Science* 93 (3): 1426-1433.

- Suraseranivongse, S., U. Santawat, K. Kraiprasit, S. Petcharatana, S. Prakkamodom, N. Muntraporn (2001). "Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 hours of surgery." *British Journal of Anaesthesia* 87 (3): 400-405.
- Sutton, G. A., R. Dahan, D. Turner, O. Paltiel (2013a). "A behaviour-based pain scale for horses with acute colic: Scale construction." *Veterinary Journal* 196 (3): 394-401.
- Sutton, G. A., O. Paltiel, M. Soffer, D. Turner (2013b). "Validation of two behaviour-based pain scales for horses with acute colic." *Veterinary Journal* 197 (3): 646-650.
- Sutton, G. A., L. Bar (2016). "Refinement and revalidation of the equine acute abdominal pain scale (EAAPS)." *Israel Journal of Veterinary Medicine* 71 (1): 15-23.
- Sutton, G. A., R. Atamna, A. Steinman, T. Mair (2019). "Comparison of three acute colic pain scales: reliability, validity and usability." *The Veterinary Journal* 246: 71-77.
- Svozil, D., V. Kvasnicka, J. Pospichal (1997). "Introduction to multi-layer feed-forward neural networks." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 39: 43-62.
- Tacke, S., J. Henke, W. Erhardt (2008). "Schmerztherapie mit Metamizol." *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* 36 (1): 19-25.
- Taffarel, M. O., S. P. L. Luna, F. A. de Oliveira, G. S. Cardoso, J. de Moura Alonso, J. C. Pantoja, J. T. Brondani (2015). "Refinement and partial validation of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in horses." *BMC Veterinary Research* 11 (1): 83.
- Tarvainen, M. P. and J.-P. Niskanen (2012). "Kubios HRV." *Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (BSAMIG), Department of Applied Physics, University of Eastern Finland*.
- Tavakolian, M. and A. Hadid (2018). "Deep spatiotemporal representation of the face for automatic pain intensity estimation." *Proceedings - International Conference on Pattern Recognition, 2018*: 350-354.
- Tavakolian, M. and A. Hadid (2019). "A spatiotemporal convolutional neural network for automatic pain." *International Journal of Computer Vision* 127 (10): 1413-1425.
- Taylor, P. M., S. P. L. Luna, A. Dye (2000). " $\beta$ -endorphin immunoreactivity during anaesthesia in equidae." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 27 (1): 27-35.
- Taylor, P. M., P. J. Pascoe, K. R. Mama (2002). "Diagnosing and treating pain in the horse. where are we today?" *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 18 (1): 1-19.
- Taylor, P. M., K. Coumbe, F. Henson, D. Scott, A. Taylor (2014). "Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41 (1): 14-24.
- Thayer, J. F. and E. Sternberg (2006). "Beyond heart rate variability: Vagal regulation of allostatic systems." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1088: 361-372.
- Thayer, J. F., S. S. Yamamoto, J. F. Brosschot (2009). "The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors." *International Journal of Cardiology* 141 (2): 122-131.
- Thornton, P. D. and A. E. Waterman-Pearson (1999). "Quantification of the pain and distress responses to castration in young lambs." *Research in Veterinary Science* 66 (2): 107-118.
- Thuseethan, S., S. Rajasegarar, J. Yearwood (2019). "Deep hybrid spatiotemporal networks

- for continuous pain intensity estimation." Gedeon T., Wong K. W., Minho L. M. (eds.): Neural Information Processing, Springer International Publishing, Basel, Schweiz: 449-461.
- Tinker, M. K., N. A. White, P. Lessard, C. D. Thatcher, K. D. Pelzer, B. Davis, D. K. Carmel (1997). "Prospective study of equine colic incidence and mortality." *Equine Veterinary Journal* 29 (6): 448-453.
- Trammel J. E. and A. Sapra (2020). "Physiology, Systemic Vascular Resistance." StatPearls, Treasure Island, Internet, StatPearls Publishing. Unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556075/> (abgerufen am 16.02.2020).
- Traub-Dargatz, J. L., C. A. Koprak, A. H. Seitzinger, L. P. Garber, K. Forde, N. A. White (2001). "Estimate of the national incidence of and operation-level risk factors for colic among horses in the united states, spring 1998 to spring 1999." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219 (1): 67-71.
- Tsai, F. S., Y. L. Hsu, W. C. Chen, Y. M. Weng, C. J. Ng, C. C. Lee (2016). "Toward development and evaluation of pain level-rating scale for emergency triage based on vocal characteristics and facial expressions." *Proceedings - Annual Conference of the International Speech Communication Association, Interspeech, 2016*: 92-96.
- Tümsmeyer, J., K. Hopster, K. Feige, S. Kästner (2015). "Agreement of high definition oscillometry with direct arterial blood pressure measurement at different blood pressure ranges in horses under general anaesthesia." *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42 (3): 286-291.
- Turk, D.C., and A. Okifuji (2001). "Pain terms and taxonomies." Loeser, J.D., Butler, S.H., Chapman, C.R., Turk, D.C. (eds.): *Bonica's Management of Pain*, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA: 18-25.
- Turk, D. and R. Melzack (2011). "The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain." Turk D., Melzack R. (eds.): *Hand-Book of Pain Assessment*, 3rd edition. Guilford Press, New York, USA: 3-16.
- Tuttle, A. H., M. J. Molinaro, J. F. Jethwa, S. G. Sotocinal, J. C. Prieto, M. A. Styner, J. S. Mogil, M. J. Zylka (2018). "A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions." *Molecular Pain* 14: 1-9.
- Uhlendorf, F., H. Gehlen, P. Stadler (2013). "Comparison of different electrocardiographic techniques for the detection of arrhythmias in horses." *Tierärztliche Praxis, Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 41 (5): 305-314.
- Uhlig, A. and G. F. Schusser (2002). "Sonographische Untersuchungen der Peristaltik des Duodenums (pars descendens) bei gesunden, erwachsenen Pferden." *Pferdeheilkunde* 18 (6): 563-568.
- Ungemach, F. R. (1997). "Magen-Darm-wirksame Pharmaka." Löscher, W., F. R. Ungemach und R. Kroker (Hrsg.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 3. Auflage, Verlag Parey, Berlin, Deutschland: 188-205.
- Ungemach, F. R. (2002). "Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen." Löscher, W., F.R. Ungemach u. R. Kroker (Hrsg.): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 5. Auflage, Verlag Parey, Berlin, Deutschland: 333-355.
- Vachon, C., M. C. Belanger, P. M. Burns (2014). "Evaluation of oscillometric and doppler ultrasonic devices for blood pressure measurements in anesthetized and conscious dogs." *Research in Veterinary Science* 97 (1): 111-117.

- Valadao, C. A., F. T. Neto, J. Marques (2000). "Evaluation of the effect of hyoscine-n-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse." *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 37 (5): 405-409.
- Valverde, A. and C. I. Gunkel (2005). "Pain management in horses and farm animals." *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 15 (4): 295-307.
- Vet, H. C.W. De, C. B. Terwee, L. M. Bouter (2003). "Current challenges in clinimetrics." *Journal of Clinical Epidemiology* 56 (12): 1137-1141.
- Viñuela-Fernández, I., E. Jones, M. E. Chase-Topping, J. Price (2011). "Comparison of subjective scoring systems used to evaluate equine laminitis." *Veterinary Journal* 188 (2): 171-177.
- Virgin, J., D. Hendrickson, T. Wallis, S. Rao (2010). "Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy." *Veterinary Surgery* 39 (6): 754-760.
- Virrey, R. A., W. Caesarendra, M. I. Petra, E. Abas, A. Husaini, C. de Silva Liyanage (2019). "Milestone of pain intensity evaluation from facial action units." *Proceedings - International Conference on Electrical Engineering and Computer Science (ICECOS)*, 2019: 55-57.
- Visser, E. K., C. G. van Reenen, J. T. N. van der Werf, M. B. H. Schilder, J. H. Knaap, A. Barneveld, H. J. Blokhuis (2002). "Heart rate and heart rate variability during a novel object test and a handling test in young horses." *Physiology and Behavior* 76 (2): 289-296.
- Visser, E. K., C. G. Van Reenen, M. Rundgren, M. Zetterqvist, K. Morgan, H. J. Blokhuis (2003). "Responses of horses in behavioural tests correlate with temperament assessed by riders." *Equine Veterinary Journal* 35 (2): 176-183.
- Wagner, A. E., W. W. Muir, K. W. Hinchcliff (1991). "Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses." *American Journal of Veterinary Research* 52 (5): 651-657.
- Wagner, A. E. (2010). "Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice." *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 26 (3): 481-492.
- Walders, W. and H. Gehlen (2014). "Nichtinvasive Blutdruckmessung mit High-Definition-Oscillometry-Technik bei Pferden mit Herzerkrankungen." *Tierärztliche Praxis, Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere* 42 (1): 22-31.
- Walter, S., S. Gruss, H. Ehleiter, J. Tan, H. C. Traue, S. Crawcour, P. Werner, A. Al-Hamadi, Ad. O. Andrade, G. Moreira da Silva (2013). "The Biovid Heat Pain Database: Data for the advancement and systematic validation of an automated pain recognition." *Proceedings - IEEE International Conference on Cybernetics, CYBCONF*, 2013: 128-131.
- Wang, L., W. Hu, T. Tan (2003). "Recent developments in human motion analysis." *Pattern Recognition* 36 (3): 585-601.
- Wang, F., X. Xiang, C. Liu, T. D Tran, A. Reiter, G. D Hager, H. Quon (2017). "Regularizing face verification nets for pain intensity regression" *Cornell University, Ithaca, New York, USA, ArXiv: 1087-1091*.
- Wang, Z., S. A. Mirbozorgi, M. Ghovanloo (2018). "An automated behavior analysis system for freely moving rodents using depth image." *Medical and Biological Engineering and*

- Computing 56 (10): 1807-1821.
- Watanabe, R., G. M. Doodnaught, M. C. Evangelista, B. P. Monteiro, H. L. M. Ruel, P. V. Steagall (2020). "Inter-rater reliability of the feline grimace scale in cats undergoing dental extractions." *Frontiers in Veterinary Science* 7: art. no. 302.
- Waterman, A. E., S. A. Robertson, J. G. Lane (1987). "Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse." *Research in Veterinary Science* 42 (2): 162-166.
- Wathan, J., A. M. Burrows, B. M. Waller, K. McComb (2015). "EquiFACS: The equine facial action coding system." *PLoS ONE* 10 (8): 1-35.
- Watson, A. B. and A. J. Ahumada (1985). "Model of human visual-motion sensing." *Journal of the Optical Society* 2 (2): 322-342.
- Wehner, A., P. Richter, R. Dorsch (2017). "Die systemische Hypertension bei der Katze – Diagnostik und Behandlung." *Kleintierpraxis* 62 (3): 159-180.
- Wei, Z. and X. Li Min (2011). "Pain expression recognition based on slpp and mksvm." *International Journal of Engineering and Manufacturing* 1 (3): 69-74.
- Welch, G. and G. Bishop (2006). "An introduction to the kalman filter." *In Practice* 7 (1): 1-16.
- Werner, P., A. Al-Hamadi, R. Niese (2012). "Pain recognition and intensity rating based on comparative learning." *Proceedings - 19th IEEE International Conference on Image Processing, 2012*: 2313-2316.
- Werner, P., A. Al-Hamadi, K. Limbrecht-Ecklundt, S. Walter, S. Gruss, H. C. Traue (2017). "Automatic pain assessment with facial activity descriptors." *IEEE Transactions on Affective Computing* 8 (3): 286-299.
- Werner, P., A. Al-Hamadi, R. Niese, S. Walter, S. Gruss, H. C. Traue (2014). "Automatic pain recognition from video and biomedical signals." *Proceedings - International Conference on Pattern Recognition, 2014*: 4582-4587.
- White, P. F., W. L. Way, A. J. Trevor (1982). "Ketamine—Its pharmacology and therapeutic uses." *Anesthesiology* 56 (2): 119-136.
- Wiesner, E. and R. Ribbeck (2002). "Kolik." Wiesner, E. and R. Ribbeck (Hrsg.): *Lexikon der Veterinärmedizin*. Enke-Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, Deutschland: 201.
- Wilkinson, L., and M. Friendly (2009). "History corner the history of the cluster heat map." *American Statistician* 63 (2): 179-184.
- Worku, Y., W. Wondimagegn, N. Aklilu, Z. Assefa, A. Gizachew (2017). "Equine colic: Clinical epidemiology and associated risk factors in and around debre zeit." *Tropical Animal Health and Production* 49 (5): 959-965.
- Wormstrand, B. H., C. F. Ihler, R. Diesen, R. I. Krontveit (2014a). "Surgical treatment of equine colic - A retrospective study of 297 surgeries in norway 2005-2011." *Acta Veterinaria Scandinavica* 56 (1): 1-18.
- Worrall, A. D., R. F. Marslin, G. D. Sullivan, K. D. Baker (1991). "Model-Based Tracking 1 Introduction." Mowforth P. (eds.): *British Machine Vision Conference, BMVC, 1991*: 310-318.
- Xu, X. J. S. Huang, R. De Sa, A. V. Dalca, M. Mcdermott, E. Alsentzer (2020). "Pain evaluation in video using extended multitask learning from multidimensional measurements." *Machine Learning Research* 116: 141-154.
- Yang, H., R. Zhang, P. Robinson (2016). "Human and sheep facial landmarks localisation by

- triplet interpolated features." Proceedings - IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision, WACV, 2016: e1509.04954
- Yang, R., S. Tong, M. Bordallo, E. Boutellaa, J. Peng, X. Feng, A. Hadid (2017). "On pain assessment from facial videos using spatio-temporal local descriptors." Proceedings - 6th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications, IPTA, 2016: 1-6.
- Yao, H., Q. Duan, D. Li, J. Wang (2013). "An improved k -means clustering algorithm for fish." Mathematical and Computer Modelling 58 (3-4): 790-798.
- Yasuda, N., S. H. Lockhart, E. I. Eger, R. B. Weiskopf, J. Liu, M. Laster, S. Taheri, N. A. Peterson (1991). "Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans." Anesthesia and Analgesia 72 (3): 316-324.
- Yuan, L., F. S. Bao, G. Lu (2008). "Recognition of neonatal facial expressions of acute pain using boosted gabor features." Proceedings - International Conference on Tools with Artificial Intelligence, ICTAI, 2008, 2: 473-476.
- Zafar, Z. and N. A. Khan (2014). "Pain intensity evaluation through facial action units." Proceedings - International Conference on Pattern Recognition, 2014: 4696–4701.
- Zamzmi, G., C. Y. Pai, D. Goldgof, R. Kasturi, T. Ashmeade, Y. Sun (2016). "An approach for automated multimodal analysis of infants' pain." Proceedings - International Conference on Pattern Recognition, 2016: 4148-4153.
- Zamzmi, G., R. Paul, D. Goldgof, R. Kasturi, Y. Sun (2019). "Pain assessment from facial expression: neonatal convolutional neural network (N-CNN)." Proceedings - International Joint Conference on Neural Networks, IJCNN, 2019: 1-7.
- Zerrouki, N., and D. Bouchaffra (2014). "Pixel-based or object-based: Which approach is more appropriate for remote sensing image classification?" Proceedings - IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, SMC, 2014: 864-869.
- Zhang, Z. (1998). "Modeling geometric structure and illumination variation of a scene from real images." Proceedings - IEEE International Conference on Computer Vision, 1998: 1041-1046.
- Zhang, H., J. E. Fritts, S. A. Goldman (2005). "A fast texture feature extraction method for region-based image segmentation." Image and Video Communications and Processing 5685: 957.
- Zhang, X., L. Yin, J. F. Cohn, S. Canavan, M. Reale, A. Horowitz, P. Liu, J. M. Girard (2014). "BP4D-Spontaneous: A High-resolution spontaneous 3d dynamic facial expression database." Image and Vision Computing 32 (10): 692-706.
- Zhang, X., L. Yin, J. F. Cohn (2015). "Three dimensional binary edge feature representation for pain expression analysis." Proceedings - 11th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition, 2015: 1-7.
- Zhao, R., Q. Gan, S. Wang, Q. Ji (2016). "Facial expression intensity estimation using ordinal information." Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2016: 3466-3474.
- Zhou, J., X. Hong, F. Su, G. Zhao (2016). "Recurrent convolutional neural network regression for continuous pain intensity estimation in video." Proceedings - IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops, 2016: 1535-1543.
- Zhou, C., B. Zhang, K. Lin, D. Xu, C. Chen, X. Yang, C. Sun (2017). "Near-infrared imaging

to quantify the feeding behavior of fish in aquaculture." *Computers and Electronics in Agriculture* 135: 233-241.

Zimmermann, M. (1986). "Physiologische Mechanismen des Schmerzes und seiner Behandlung." F. W. Ahnefeld, H. Bergmann, W. Dick, M. Halmagyi, T. Pasch, E. Rügheimer, J. Kilian (Hrsg.): *Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie*, Springer-Verlag, Heidelberg, Deutschland: Band 32: 1-19.

## 10 Anhang

### 10.1 Tabellen der Studien der automatisierten Schmerzerkennung anhand der Mimik in der Humanmedizin

*Tabelle 13: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerz / kein Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.*

Referenz	Datenbasis	Computertechnologie
Brahnam et al. (2006b)	Eigene Datenbasis mit Bildern von Neugeborenen	SVM
Monwar und Rezaei (2006)	Eigene Datenbasis	KNN
Brahnam et al. (2008)	Eigene Datenbasis mit Bildern von Neugeborenen	SVM
Monwar und Rezaei (2009)	Eigene Datenbasis	SVM
Niese (2009)	3D Bilder eigener Probanden	SVM
Siebers et al. (2009)	Eigene Datenbasis	SVM / k-nn
Nanni et al. (2010)	Infant-COPE	SVM
Gholami et al. (2010)	Infant-COPE	RVM
Lucey et al. (2011)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Wei und Li min (2011)	Eigene Datenbasis	SLPP / SVM
Lucey et al. (2012)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	AAM / SVM
Werner et al. (2012)	BioVid Heat Pain Database	SVM
Chen et al. (2012)	Eigene Datenbasis	A
Schmid et al. (2012)	Eigene Datenbasis	ABL
Mansor et al. (2012)	Eigene Datenbasis	k-nn
Khan et al. (2013)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM / RF / DT / k-nn

Fortsetzung von Tabelle 13: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerz / kein Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Datenbasis	Computertechnologie
Meng und Bianchi-Berthouze (2014)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	k-nn / HMM
Werner et al. (2014)	BioVid Heat Pain Database	RF
Zafar und Khan (2014)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	k-nn
Pedersen (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	AAM / SVM
Kächele et al. (2015)	Eigene Datenbasis	RF / VR
Sikka et al. (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	LR / VR
Rathee und Ganotra (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Neshov und Manolova (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Aung et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Siebers et al. (2016)	Eigene Datenbasis	ABL
Kharghanian et al. 2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Roy et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Rupenga und Vadapalli (2016)	Eigene Datenbasis	SVM / KNN
Werner et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM / RF

Fortsetzung von Tabelle 13: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerz / kein Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Datenbasis	Computertechnologie
Yang et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database und BioVid Heat Pain Database	SVM
Meawad et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	n.n.
Ashraf et al. (2019)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Firouzian et al. (2020)	STOIC Database	LBP

A: Adaboost; ABL: alignment-based learning; AAM: active appearance model; DT: decision tree; HMM: Hidden Markov Model; KNN: Künstliche neuronale Netzwerke k-nn: k-nearest neighbours; LBP: local binary pattern; LR: logistische Regression; RF: Random Forest; RVM: Relevance Vector Machine; SLPP: supervised locality preserving projections; SVM: Support Vector Machine; VR: Vektorregression

Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Untersuchungsgegenstand	Computertechnologie
Ashraf et al. (2009)	Eigene Datenbasis	AAM / SVM
Gholami et al. (2010)	Bilder von Neugeborenen	RVM
Lucey et al. (2011)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM / LiR
Hammal und Cohn (2012)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Werner et al. (2012)	BioVid Heat Pain Database	SVM
Kaltwang et al. (2012)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	VR
Rudovic et al. (2013)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	HCORF

*Fortsetzung von Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.*

<b>Referenz</b>	<b>Untersuchungsgegenstand</b>	<b>Computertechnologie</b>
Romera-Paredes et al. (2013)	Zwei eigene Datenbasen	RMTL
Werner et al. (2014)	BioVid Heat Pain Database	RF
Ghasemi et al. (2014)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	AAM / HCRF
Zafar und Khan (2014)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	k-nn
Neshov und Manolova (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Singh und Singh (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database und eigene Datenbasis	AAM / SVM
Kächele et al. (2015)	Eigene Datenbasis	RF / VR
Sikka et al. (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	LR / VR
Rathee und Ganotra (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Zhang et al. (2015)	Eigene Datenbasis	LDCRF
Irani et al. (2015a)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	H
Irani et al. (2015b)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	H
Florea et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	VR
Kaltwang et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	VR

*Fortsetzung von Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.*

<b>Referenz</b>	<b>Untersuchungsgegenstand</b>	<b>Computertechnologie</b>
Zhou et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	AAM / KNN
Roy et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Zhao et al. (2016)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	VR
Tsai et al. (2016)	Eigene Datenbasis	SVM
Rodriguez et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN mit LSTM
Martinez et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	HCRF / VR
Lopez-Martinez et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Bellantonio et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Egede et al. (2017)	BP4DSpontaneous	KNN / RVM
Egede und Valstar (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN / RVM
Liu et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Wang et al. (2017)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Semwal und Londhe (2018)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Tavakolian und Hadid (2018)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN

Fortsetzung von Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

<b>Referenz</b>	<b>Untersuchungsgegenstand</b>	<b>Computertechnologie</b>
Tavakolian und Hadid (2019)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Egede et al. (2019)	Eigene Datenbasis	KNN / RVM
Bargshady et al. (2019)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Mauricio et al. (2019)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	TA
Thuseethan et al. (2019)	Eigene Datenbasis	KNN
Lee und Wang (2019)	Eigene Datenbasis	AAM / KNN /ELM
Huang et al. (2019)	Eigene Datenbasis	KNN
Subea und Suciu (2019)	Eigene Datenbasis	RF
Salekin et al. (2019)	„Infant COPE“	KNN und LSTM
Virrey et al. (2019)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Zamzmi et al. (2019)	Eigene Datenbasis von Neugeborenen	KNN
Praveen et al. (2020)	RECOLA Dataset und UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Xu et al. (2020)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Huang et al. (2020)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN
Mauricio et al. (2020)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN

Fortsetzung von Tabelle 14: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen Schmerzgraden mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Untersuchungsgegenstand	Computertechnologie
Abedi et al. (2020)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	KNN mit LSTM

AAM: aktive appearance model model; ; ELM: extreme learning machine; H: Histogramm; CORF: heteroscedastic conditional ordinal random field; HCRF: hidden conditional random field; KNN: Künstliche neuronale Netzwerke; k-nn: k-nearest neighbors; LDCRF: latent-dynamic conditional random field; LiR: lineare Regression;; LR: logistische Regression; LSTM: long-short-term-memory; RF: Random Forest; RMTL: regularized multi-task learning; RVM: Relevance Vector Machine; SVM: Support Vector Machine; TA: temporal analysis; VR: Vektorregression

Tabelle 15: Referenzen zu Studien der Differenzierung zwischen vorgetäuschem Schmerz und echtem Schmerz mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Untersuchungsgegenstand	Computertechnologie
Littlewort et al. (2007)	Eigene Datenbasis	SVM
Littlewort et al (2009)	Eigene Datenbasis	SVM
Bartlett et al. (2014)	Eigene Datenbasis	SVM / VR

SVM: Support Vector Machine; VR: Vektorregression

Tabelle 16: Referenzen zu Studien der Erkennung von Schmerz und anderen Emotionen mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie.

Referenz	Untersuchungsgegenstand	Computertechnologie
Brahnam et al. (2006a)	Eigene Datenbasis	SVM
Lu et al. (2008)	Eigene Datenbasis mit Bildern von Neugeborenen	SVM
Yuan et al. (2008)	Eigene Datenbasis mit Bildern von Neugeborenen	A
Hammal et al. (2008)	Eigene Datenbasis und STOIC Database	TBM
Hammal und Kunz (2012)	eigene Datenbasis	TBM

A: Adaboost; SVM: Support Vector Machine; TBM: transferable belief model

*Tabelle 17: Referenzen zu Studien der Erkennung schmerzhafter Ereignisse mit Hilfe automatisierter Videodatenanalyse mit Angabe der genutzten Datenbasis und der hauptsächlich verwendeten Computertechnologie*

<b>Referenz</b>	<b>Untersuchungsgegenstand</b>	<b>Computertechnologie</b>
Sikka et al. (2013)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	MILB
Sikka (2014a)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	VR
Sikka et al. (2014b)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	MILB
Presti und La Cascia (2015)	CK+	SVM / k-nn
Chen et al. (2015)	UNBC-McMaster Shoulder Pain Expression Archive Database	SVM
Presti und La Cascia (2017)	CK+	A

*A: Adaboost; k-nn: k-nearest neighbors; MILB: multiple instance learning-Boost; SVM: Support Vector Machine; VR: Vektorregression*

## 10.2 Protokoll des Equus-FAP

<b>Data</b>	<b>Categories</b>	<b>Score</b>	<b>Weighting factors</b>
<b>Head</b>	Normal head movement/ Interested in environment	0	3
	Less movement	1	
	No Movement	2	
<b>Eyelids</b>	Opened, sclera can be seen in case of eye/head movement	0	2
	More opened eyes or tightening of eyelids. An edge of the sclera can be seen for 50% of the time	1	
	Obviously more opened eyes or obvious tightening of eyelids. Sclera can be seen more than 50% of the time	2	

## Fortsetzung des Protokolls des EQUUS-FAP.

<b>Data</b>	<b>Categories</b>	<b>Score</b>	<b>Weighting factors</b>
<b>Focus</b>	Focussed on environment	0	2
	Less focussed on environment	1	
	Not focussed on environment	2	
<b>Nostrils</b>	Relaxed	0	1
	A bit more opened	1	
	Obviously more opened, nostril flaring and possibly audible breathing	2	
<b>Corners mouth/ Lips</b>	Relaxed	0	2
	Lifted a bit	1	
	Obviously lifted	2	
<b>Muscle tone head</b>	No fasciculation's	0	1
	Mild fasciculation's	1	
	Obvious fasciculation's	2	
<b>Flehming and/or Yawn</b>	Not seen	0	0
	Seen	2	
<b>Teeth grinding and / or moaning</b>	Not heard	0	1
	Heard	2	
<b>Ears</b>	Position: Orientation towards sound/ clear response with both ears or ear closest to source	0	2
	Delayed / reduced response to sounds	1	
	Position: backwards / no response to sounds	2	
<b>Total</b>		.../18	

## 10.3 Protokoll des EQUUS-COMPASS

Data	Categories	Score	Weighting factor
<b>Physiological data</b> Heart rate	24 - 44 beats/min	0	1
	45 - 52 beats/min	1	
	53 - 60 beats/min	2	
	> 60 beats/min	3	
Respiratory rate	8 - 13 breaths/min	0	1
	14 - 16 breaths/min	1	
	17 - 18 breaths/min	2	
	> 18 breaths/min	3	
Rectal temperature	36.9 °C - 38.5 °C	0	0
	36.4 °C - 36.9 °C or 38.5 °C - 39.0 °C	1	
	35.9 °C - 36.4 °C or 39.0 °C - 39.5 °C	2	
	35.4 °C - 35.9 °C or 39.5 °C - 40.0 °C	3	
Digestive sounds	Normal motility	0	3
	Decreased motility	1	
	No motility	2	
	Hypermotility or steelband	3	
<b>Behaviour</b> Posture	Quietly standing and/or one hind leg resting, explores environment	0	2
	Slightly tucked up abdomen, still explores environment (with possible unrest)	1	
	Extremely tucked up abdomen, hunched back and/or stretching of body/limbs	2	
	Does not stand or for short amounts of time (<1 min), sits on hindquarters	3	

## Fortsetzung des Protokolls des EQUUS-COMPASS:

Laying down, rolling	Does not lie down or rests lying down	0	1
	Lies down in normal posture, rolls or tries to roll (1-2 times/5 min)	1	
	Alternates lying down and standing, rolls or tries to roll (>2 times/5 min)	2	
	Constantly lies in an abnormal position: on its side with stretched	3	
	limbs, on its back, or does not stop rolling		
Sweating	No signs of sweating	0	2
	Warm or damp to touch, no sweat or wet spots visible	1	
	Wet spots visible, no droplets or streams	2	
	Excessive sweating, may include streams or droplets	3	
Tail flicking (do not count flicking to chase off insects)	No tail flicking	0	0
	Occasional tail flicking (1-2 times/5 min) and/or holds tail away from body	1	
	Frequent tail flicking (3-4 times/5 min), may hold tail away from body	2	
	Excessive tail flicking (>5 times/5 min)	3	
Kicking at abdomen	Quietly standing, no kicking	0	1
	Occasional kicking at abdomen (1-2 times/5 min)	1	
	Frequent kicking at abdomen (3-4 times/5 min)	2	
	Excessive kicking at abdomen (>5 times/5 min)	3	
Pawing at floor (number of episodes)	Quietly standing, does not paw at floor	0	1
	Occasional pawing at floor (1-2 times/5 min)	1	
	Frequent pawing at floor (3-4 times/5 min)	2	
	Excessive pawing at floor (>5 times/5 min)	3	

*Fortsetzung des Protokolls des EQUUS-COMPASS:*

Head movements	No fast movements, head mostly at same height/in same direction Occasional head movements laterally or vertically, looking at flank (1-2 times/5 min) Frequent and fast head movements laterally or vertically, looking at flank (3-4 times/5 min) Excessive head movements, excessive looking at flank (>5 times/5 min), biting at flank (>1 time/5 min)	0 1 2 3	0
Pain sounds	No audible signs of pain Occasional teeth grinding or moaning (1-2 times/5 min) Frequent teeth grinding or moaning (3-4 times/5 min) Excessive teeth grinding or moaning (>5 times/5 min)	0 1 2 3	1
Overall appearance, reaction to observer(s)	Quiet but alert, approaches/turns to observer Alert, no reluctance to move, obvious reaction to sounds and/or movements Restless, constantly moving, exaggerated reaction to sounds and/or movements Stupor: the horse is not moving, head is lowered, reluctance to move	0 1 2 3	2
Reaction to palpation of painful area in the flank	No reaction to palpation Mild reaction to palpation Resistance to palpation Violent reaction to (attempt to) palpation	0 1 2 3	2
<b>Total</b>		.../42	

*min: Minute; °C: Grad Celsius*

## 10.4 Protokoll des HGS

	Erhobene Befunde	Punkte
<b>Ohren</b>	Aufmerksames Ohrenspiel oder entspannt seitliche Ohrstellung, Ohröffnung zeigt zur Seite bzw. leicht zu Boden	0
	Vermindertes Ohrenspiel	1
	Aufgezogene Ohren, seitlich bis rückwärts gerichtete Ohrstellung	2
	Aufgezogene Ohren, Ohrstellung in Richtung Schmerz	3
<b>Augen</b>	Dösend, eventuell halb geschlossene Augen	0
	Geöffnete Augen	1
	Leicht geschlossene Augen, in sich gekehrter Blick	2
	Aufgerissene Augen	3
<b>Muskulatur</b>	Erschlaffte Gesichtsmuskulatur	0
	Leicht angespannte Gesichtsmuskulatur	1
	Hervortretende Wangenmuskulatur	2
	Hervortretende Wangenmuskulatur und streifenförmiges hervortreten des Musculus masseter	3
<b>Nüstern</b>	Entspannte Nüstern	0
	Angespannte Nüstern, leicht zurückgezogene Nüsternwinkel	1
	Geweitete Nüstern, runde Nüsternöffnung	2
	Gebälhte Nüstern, aufgezogene Nasenflügel	3

Fortsetzung des Protokolls des HGS:

<b>Maul-Lippen-Partie</b>	Entspannte Maulpartie, Unterlippe hängt ggf. entspannt nach vorn herab, gerade Maulspalte	0
	Ober- und Unterlippen sind leicht angespannt, Oberlippe graduell nach vorne geschoben, kurze und gerade Maulspalte	1
	Zusammengepresste Lippen, kurze, wellenförmige Maulspalte	2
	Zurückgezogene Maul Oberlippe, angespannte Unterlippe mit angespanntem „Kinn“, kurzer und nach unten gebogener Maulspalt	3
<b>Gesamtpunktzahl</b>		.../15

### 10.5 Protokoll des GS

	1	2	3
<b>Rektale Untersuchung</b>	US möglich, lokale geringe Distension	US teilweise nicht möglich, Distension	US nicht möglich, starke Distension
<b>Darmgeräusche während Auskultation</b>	normal	vermindert, eine Flanke	keine vorhanden
<b>Abdominale Auftreibung</b>	keine	schwach, eine Flanke	stark
<b>Schmerzausprägung</b>	nicht vorhanden, gering	mild	stark, Depression

## 10.6 Protokoll des modifizierten SS

	1	2	3	4
<b>HF (Schläge pro Minute)</b>	<60	60-80	80-100	>100
<b>AF (Atemzüge pro Minute)</b>	<25	25-35	35-45	>45
<b>Hkt (%)</b>	<45	45-55	55-65	>65
<b>SAP (mmHg)</b>	>110	90-110	70-90	<70
<b>Laktat (mmol/l)</b>	<2	<2	2-5	>5

% = Prozent; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; mmol/l = Millimol pro Liter

## 10.7 Ergebnisse der Scores

### 10.7.1 Ergebnisse der Scores an Tag 1

Tabelle 18: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 1.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW	GS	SS
1	4	6	4	6	8	2	2
2	4	6	4	6	5	2	1
3	13	22	11	22	11	2	1
4	14	28	13	28	31	3	3
5	4	9	3	9	10	3	3
6	1	1	1	1	2	1	4
7	13	25	12	24	33	3	3
8	11	20	11	21	28	3	1
9	12	19	12	18	28	3	3
10	2	5	1	4	8	1	3
11	14	26	14	13	22	3	3
12	13	24	14	18	28	3	4
13	0	0	1	4	8	2	1
14	6	14	8	9	14	2	3
15	0	0	1	3	5	1	1
16	6	12	5	5	12	3	3
17	12	22	8	24	32	3	3
18	3	4	4	11	16	2	3
19	1	2	1	4	6	2	3
20	7	6	3	3	2	2	1

Fortsetzung der Tabelle 18: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 1.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW	GS	SS
21	4	6	4	7	9	2	1
22	9	15	7	9	11	2	4
23	9	13	6	9	7	2	3
24	12	20	11	22	28	3	3
25	1	1	2	1	1	1	3
26	9	13	6	11	16	3	3
27	10	20	9	19	26	3	3
28	2	4	3	2	5	2	3
29	5	10	5	12	14	2	3
30	4	7	3	11	17	2	1
31	13	24	10	21	26	3	4
32	4	8	3	5	7	2	1
33	4	6	4	9	12	2	2
34	3	3	2	5	5	2	3
35	1	2	1	1	2	2	1
36	7	11	7	6	11	2	3
37	9	11	7	13	21	3	1
38	4	7	4	5	7	2	3
39	13	19	10	22	30	3	3
40	1	2	1	1	1	1	3
41	8	13	4	7	10	2	3
42	7	13	5	11	14	2	3
43	4	6	5	7	13	3	3
44	6	11	5	5	9	2	3
45	2	4	2	4	8	2	1
46	13	22	11	20	34	3	3
47	6	10	6	10	12	3	1
48	1	1	1	0	0	2	1
49	12	23	11	24	33	3	3

LfNr.: laufende Nummer; HGS: Horse Grimace Scale; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain; FAPW: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain mit Gewichtungsfaktor; COMPASS = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment; COMPASSW = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment mit Gewichtungsfaktor; GS: Gravity Score; SS: Sepsis Score

Tabelle 19: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 1.

Pferd (LfNr.)	FAP
1	10
2	3
3	4
4	10
5	7

Fortsetzung der Tabelle 19: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 1.

Pferd (LfNr.)	FAP
6	3
7	2
8	15
9	7
10	1

LfNr.: laufende Nummer; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain

### 10.7.2 Ergebnisse der Scores an Tag 2

Tabelle 20: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 2.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW
1	-	-	-	-	-
2	2	4	2	4	5
3	-	-	-	-	-
4	11	21	12	21	22
5	3	4	1	4	6
6	1	1	1	1	0
7	-	-	-	-	-
8	0	0	0	0	0
9	-	-	-	-	-
10	0	0	0	0	0
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	0	0	0	1	2
14	9	17	8	12	22
15	0	0	1	1	2
16	6	12	5	5	12
17	-	-	-	-	-
18	1	2	2	2	4
19	0	0	0	0	0
20	2	2	2	1	1
21	4	5	2	1	1
22	9	17	9	11	11
23	7	11	3	2	3
24	-	-	-	-	-
25	0	0	1	0	0
26	2	3	2	1	3
27	-	-	-	-	-
28	2	4	3	1	2
29	1	2	1	0	0
30	0	0	0	0	0

Fortsetzung der Tabelle 20: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 2.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW
31	-	-	-	-	-
32	1	2	0	0	0
33	9	18	6	12	23
34	1	2	1	1	3
35	3	4	1	1	1
36	5	7	3	4	9
37	11	14	8	14	22
38	0	0	0	1	1
39	-	-	-	-	-
40	1	2	1	0	0
41	7	13	5	4	13
42	-	-	-	-	-
43	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0
45	2	2	0	4	8
46	-	-	-	-	-
47	2	3	2	1	1
48	0	0	0	0	0
49	-	-	-	-	-

LfNr.: laufende Nummer; HGS: Horse Grimace Scale; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain; FAPW: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain mit Gewichtungsfaktor; COMPASS = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment; COMPASSW = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment mit Gewichtungsfaktor; GS: Gravity Score; SS: Sepsis Score

Tabelle 21: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 2.

Pferd (LfNr.)	FAP
1	-
2	2
3	2
4	-
5	-
6	3
7	2
8	-
9	-
10	1

FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain

### 10.7.3 Ergebnisse der Scores an Tag 3

Tabelle 22: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 3.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW
1	-	-	-	-	-
2	0	0	0	0	0
3	-	-	-	-	-
4	1	1	0	1	0
5	0	0	1	0	3
6	1	1	1	1	0
7	-	-	-	-	-
8	0	0	0	0	0
9	-	-	-	-	-
10	0	0	0	0	0
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-
14	0	0	0	1	2
15	0	0	1	0	0
16	-	-	-	0	-
17	-	-	-	-	-
18	0	0	0	1	2
19	0	0	0	0	0
20	3	4	1	1	1
21	2	3	2	0	0
22	-	-	-	-	-
23	2	0	0	0	0
24	-	-	-	-	-
25	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0
27	-	-	-	-	-
28	3	7	0	1	2
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0
31	-	-	-	-	-
32	0	0	0	0	0
33	2	2	0	1	1
34	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0
36	1	1	1	0	0
37	-	-	-	-	-
38	0	0	0	0	0
39	-	-	-	-	-
40	1	0	1	0	0
41	0	0	0	0	0

Fortsetzung der Tabelle 22: Mit Hilfe der verschiedenen Skalen ermittelte Scores der Patienten aus Teil A (n = 49) zu Messzeitpunkt 3.

Pferd (LfNr.)	FAP	FAPW	HGS	COMPASS	COMPASSW
42	-	-	-	-	-
43	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0
46	-	-	-	-	-
47	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0
49	-	-	-	-	-

HGS: Horse Grimace Scale; FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain; FAPW: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain mit Gewichtungsfaktor; COMPASS = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment; COMPASSW = Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment mit Gewichtungsfaktor; GS: Gravity Score; SS: Sepsis Score

Tabelle 23: Mit Hilfe des EQUUS-FAP ermittelte Scores der Patienten aus Teil B (n = 10) zu Messzeitpunkt 3.

Pferd (LfNr.)	FAP
1	0
2	0
3	-
4	-
5	1
6	0
7	-
8	-
9	0
10	0

FAP: Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain

## 10.8 Konfidenzintervalle

Tabelle 24: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Patienten aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Parameter, Zeitpunkt	Anzahl (n)	95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze
MeanHR, Tag 1	49	46 – 53 bpm
MeanHR, Tag 2	35	36 – 44 bpm

Fortsetzung der Tabelle 24: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Patienten aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

<b>Parameter, Zeitpunkt</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze</b>
<b>MeanHR, Tag 3</b>	31	34 – 38 bpm
<b>MeanRR, Tag 1</b>	49	1197,16 – 1375,57 ms
<b>MeanRR, Tag 2</b>	35	1461,66 – 1667,56 ms
<b>MeanRR, Tag 3</b>	31	1625,62 – 1807,48 ms
<b>SDNN, Tag 1</b>	49	67,86 – 94,36 ms
<b>SDNN, Tag 2</b>	35	68,47 – 89,43 ms
<b>SDNN, Tag 3</b>	31	103,97 – 141,18 ms
<b>RMSDD, Tag 1</b>	49	51,87 – 85,78 ms
<b>RMSDD, Tag 2</b>	35	60,12 – 84,90 ms
<b>RMSDD, Tag 3</b>	31	92,11 – 124,69 ms
<b>NN50, Tag 1</b>	49	45,20 – 70,14 beats
<b>NN50, Tag 2</b>	35	48,08 – 69,23 beats
<b>NN50, Tag 3</b>	31	71,10 – 90,06 beats
<b>pNN50, Tag 1</b>	49	20,69 – 33,06 %
<b>pNN50, Tag 2</b>	35	26,40 – 38,16 %
<b>pNN50, Tag 3</b>	31	42,24 – 56,21 %
<b>HF-Leistung, Tag 1</b>	49	31,86 – 43,48 n.u.
<b>HF-Leistung, Tag 2</b>	35	32,58 – 44,57 n.u.
<b>HF-Leistung, Tag 3</b>	31	27,41 – 37,94 n.u.
<b>LF-Leistung, Tag 1</b>	49	56,53 – 68,15 n.u.
<b>LF-Leistung, Tag 2</b>	35	55,47 – 67,53 n.u.
<b>LF-Leistung, Tag 3</b>	31	62,05 – 72,59 n.u.
<b>LF/HF-Ratio, Tag 1</b>	49	2,06 – 3,02

Fortsetzung der Tabelle 24: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Patienten aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

<b>Parameter, Zeitpunkt</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze</b>
<b>LF/HF-Ratio, Tag 2</b>	35	1,60 – 3,02
<b>LF/HF-Ratio, Tag 3</b>	31	2,09 – 3,45
<b>SBD, Tag 1</b>	49	139 – 152 mmHg
<b>SBD, Tag 2</b>	35	131 – 144 mmHg
<b>SBD, Tag 3</b>	31	117 – 127 mmHg
<b>MBD, Tag 1</b>	49	100 – 111 mmHg
<b>MBD, Tag 2</b>	35	93 – 103 mmHg
<b>MBD, Tag 3</b>	31	80 – 89 mmHg
<b>DBD, Tag 1</b>	49	73 – 82 mmHg
<b>DBD, Tag 2</b>	35	67 – 75 mmHg
<b>DBD, Tag 3</b>	31	56 – 64 mmHg
<b>SVR-Index, Tag 1</b>	49	25 – 30
<b>SVR-Index, Tag 2</b>	35	23 – 28
<b>SVR-Index, Tag 3</b>	31	19 – 24

*n* = Anzahl; *bpm* = beats per minute; *ms* = Millisekunden; *beats (engl.)* = Schläge; % = Prozent; *n.u.* = normalized units; *mmHg* = Millimeter Quecksilbersäule; *MeanHR* = mittlere Herzfrequenz; *MeanRR* = mittleres RR-Intervall; *SDNN* = Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle; *RMSSD* (root mean square of successiv differences between adjacent NN-Intervals) = Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle; *NN50*: absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindesten 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; *pNN50* = Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindesten 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; *LF-Leistung* = Low-Frequency-Leistung; *HF-Leistung* = High-Frequency-Leistung; *LF/HF-Ratio*: Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance; *SBD* = systolisch arterieller Blutdruck; *MBD* = mittlerer arterieller Blutdruck; *DBD* = diastolisch arterieller Blutdruck

*Tabelle 25: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Kontrollen aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten.*

<b>Parameter, Zeitpunkt</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze</b>
<b>MeanHR, Tag 1</b>	12	34 – 44 bpm
<b>MeanHR, Tag 2</b>	12	33 – 36 bpm
<b>MeanRR, Tag 1</b>	12	1408,34 – 1771,55 ms
<b>MeanRR, Tag 2</b>	12	1661,99 – 1809,16 ms
<b>SDNN, Tag 1</b>	12	90,11 – 151,16 ms
<b>SDNN, Tag 2</b>	12	73,32 – 158,74 ms
<b>RMSDD, Tag 1</b>	12	77,81 – 170,30 ms
<b>RMSDD, Tag 2</b>	12	78,93 – 153,22 ms
<b>NN50, Tag 1</b>	12	67,55 – 109,95 beats
<b>NN50, Tag 2</b>	12	56,99 – 96,68 beats
<b>pNN50, Tag 1</b>	12	36,57 – 62,96 %
<b>pNN50, Tag 2</b>	12	35,98 – 58,73 %
<b>HF-Leistung, Tag 1</b>	12	29,88 – 55,66 n.u.
<b>HF-Leistung, Tag 2</b>	12	24,06 – 39,80 n.u.
<b>LF-Leistung, Tag 1</b>	12	46,57 – 69,72 n.u.
<b>LF-Leistung, Tag 2</b>	12	60,19 – 75,95 n.u.
<b>LF/HF-Ratio, Tag 1</b>	12	0,66 – 3,65
<b>LF/HF-Ratio, Tag 2</b>	12	1,44 – 4,14
<b>SBD, Tag 1</b>	12	123 – 139 mmHg
<b>SBD, Tag 2</b>	12	118 – 136 mmHg
<b>MBD, Tag 1</b>	12	79 – 93 mmHg

Fortsetzung der Tabelle 25: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle der entsprechenden Parameter der Kontrollen aus Teil A zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Parameter, Zeitpunkt	Anzahl (n)	95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze
MBD, Tag 2	12	77 – 90 mmHg
DBD, Tag 1	12	57 - 71 mmHg
DBD, Tag 2	12	56 – 68 mmHg
SVR-Index, Tag 1	12	15 – 23
SVR-Index, Tag 2	12	15 – 19

*n* = Anzahl; *bpm* = beats per minute; *ms* = Millisekunden; *beats (engl.)* = Schläge; % = Prozent; *n.u.* = normalized units; *mmHg* = Millimeter Quecksilbersäule; *MeanHR* = mittlere Herzfrequenz; *MeanRR* = mittleres RR-Intervall; *SDNN* = Standardabweichung der Varianz der NN-Intervalle; *RMSSD* (root mean square of successive differences between adjacent NN-Intervals) = Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle; *NN50*: absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; *pNN50* = Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mindestens 50 ms vom vorausgehenden NN-Intervall unterscheiden; *LF-Leistung* = Low-Frequency-Leistung; *HF-Leistung* = High-Frequency-Leistung; *LF/HF-Ratio*: Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance; *SBD* = systolisch arterieller Blutdruck; *MBD* = mittlerer arterieller Blutdruck; *DBD* = diastolisch arterieller Blutdruck

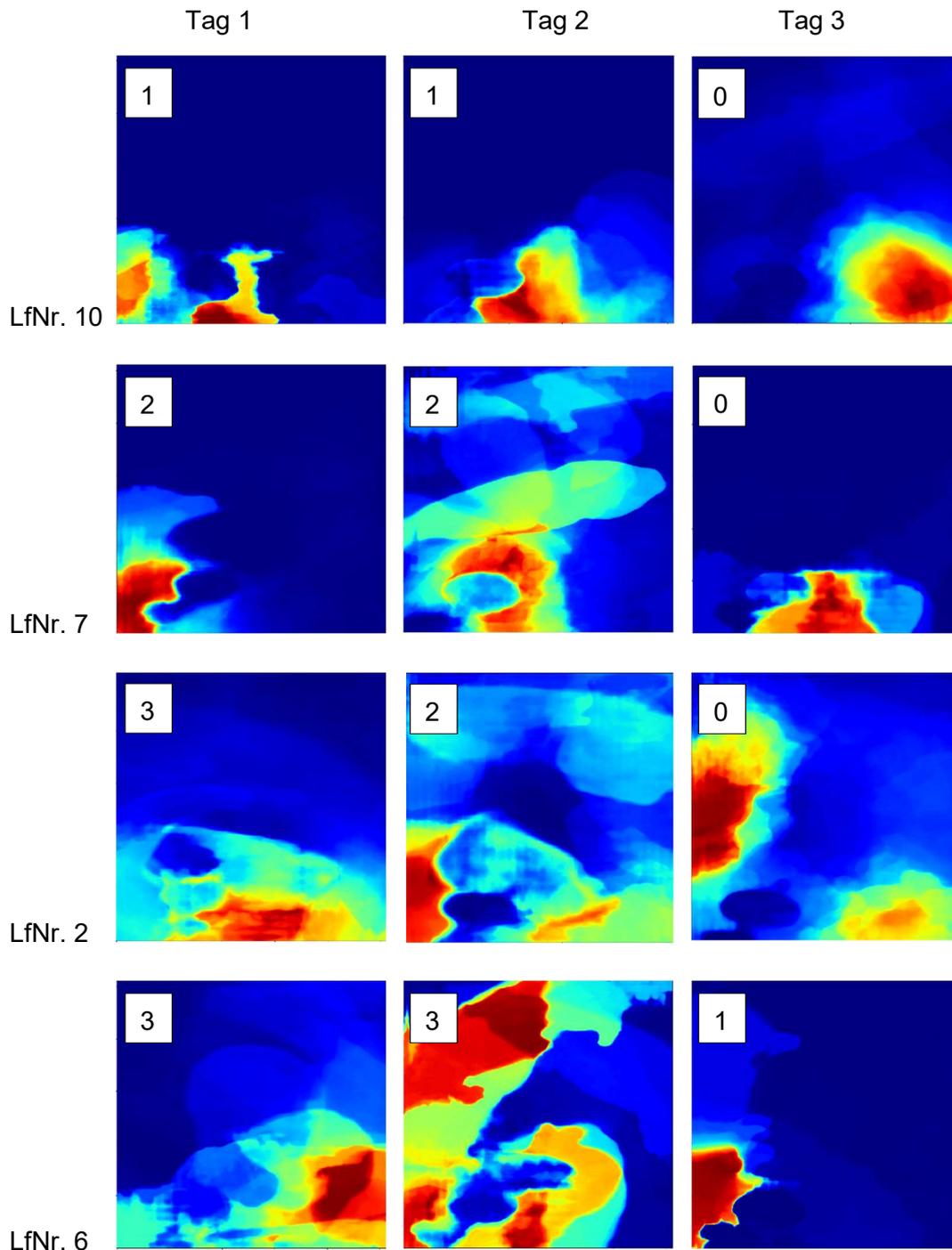
Tabelle 26: Anzahl der Patienten und Konfidenzintervalle des Optical flows der Patienten aus Teil B zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

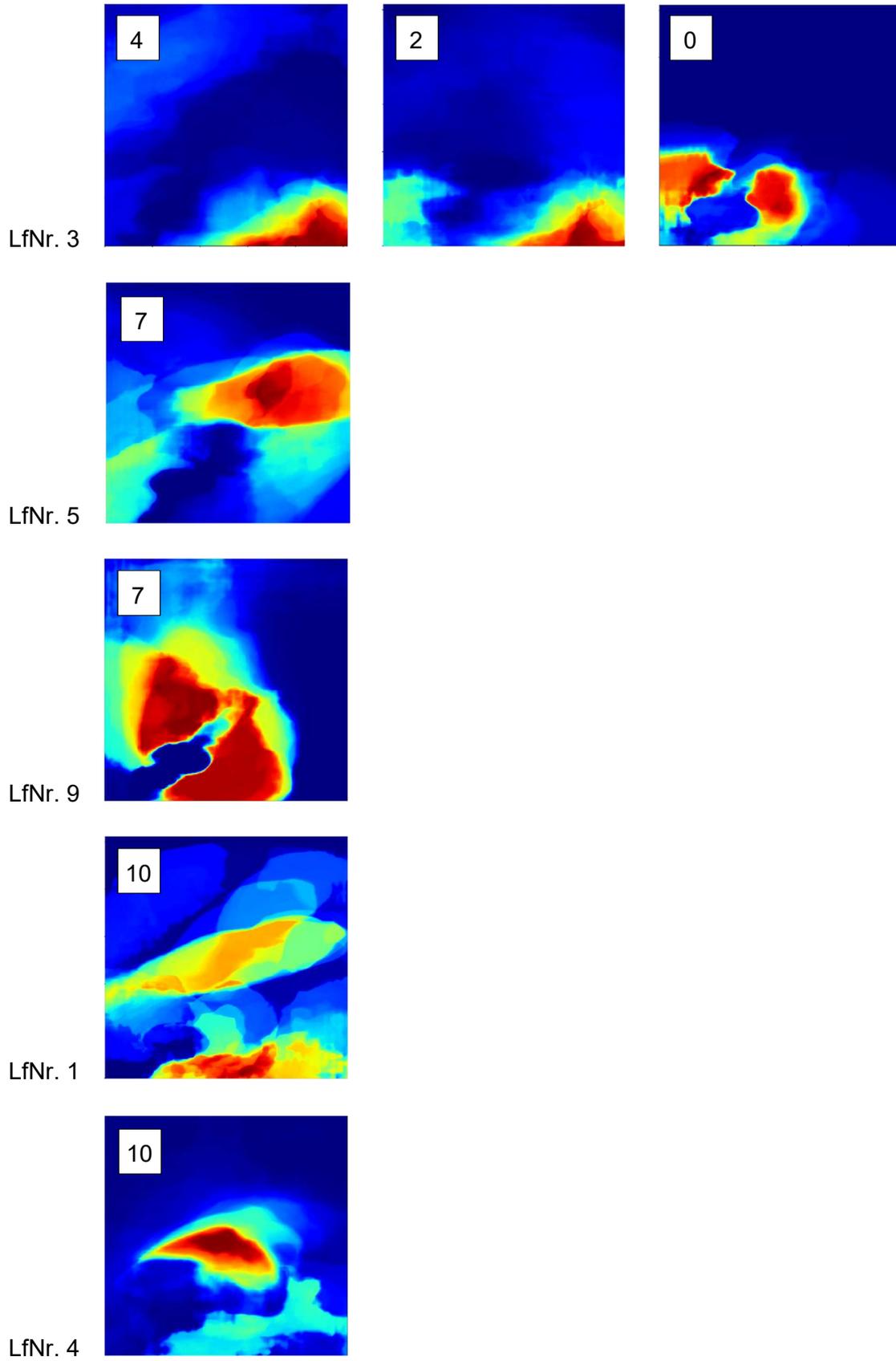
Parameter, Zeitpunkt	Anzahl (n)	95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes Untergrenze - Obergrenze
OF, Tag 1	10	0,05122 – 0,11076 %/s
OF, Tag 2	5	0,01335 – 0,10499 %/s
OF, Tag 3	5	-0,00638 – 0,12140 %/s

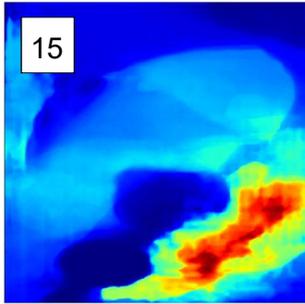
*n* = Anzahl; *bpm* = beats per minute; *ms* = Millisekunden; *beats (engl.)* = Schläge; % = Prozent; *n.u.* = normalized units; *mmHg* = Millimeter Quecksilbersäule; *FAP* = Score des EQUUS FAP; *OF* = Optical flow

### 10.9 Graphiken der Heatmaps

Im Folgenden sind die Graphiken der Heatmaps für die einzelnen Patienten (LfNr. = laufende Nummer) abgebildet. Sie wurden aufsteigend nach FAP sortiert. Die Zahlen in den Kästchen in den Graphiken geben den zugehörigen FAP an.







LfNr.8

### **Danksagung**

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen, Dipl. ECEIM, für die immer zeitnahe, freundliche und kompetente Unterstützung.

Auch bei Frau PD Dr. Roswitha Merle möchte ich mich für die freundliche und kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des fzmb GmbH Bad Langensalza und der zugehörigen Tierklinik bedanken, insbesondere bei Herrn Dr. Barnewitz, der die Erstellung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat, sowie Lea Rockmann für die gute Zusammenarbeit.

Zudem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Pferdeklinik Wahlstedt, Wiesenweg 2-8, 23812 Wahlstedt, für die gute Zusammenarbeit.

Auch bei den Fachleuten aus dem Institut für Informatik der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, die an diesem Projekt beteiligt waren, möchte ich mich bedanken. Besonderer Dank geht an Dominik Rueß, der mir geduldig jede Frage zum IT-Verständnis beantwortet hat.

Frau Egner danke ich für die Bereitstellung des HDO-Messgeräts und die Beantwortung meiner Fragen bezüglich der Blutdruckmessung.

Auch meiner Familie möchte ich besonders danken. Meinem Mann Thilo Arneke danke ich für sein Verständnis, dass unsere gemeinsame Freizeit zu Gunsten dieser Arbeit zeitweise sehr selten war und für seine motivierenden Worte. Auch meinen Eltern und meinen beiden Schwestern gilt höchster Dank, die mich in meinem ganzen Leben und während dieses Projekts aufgebaut haben und mich unterstützt haben, wo sie konnten.

**Selbständigkeitserklärung**

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

Bokel, den 20. Oktober 2021

Dorothee Arneke









9 783967 291384

**mbv**berlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-138-4