

Prom. Nr. 3660

**Vergleich der Wirkung verschiedener  
Pharmaka auf eine Schmerzreaktion und auf  
die motorische Leistungsfähigkeit  
von Ratten**

Von der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von  
SILVIO SCHUDEL

Eidg. dipl. Apotheker  
von Zürich

Referent: Herr Prof. Dr. E. Grandjean  
Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Oberholzer

Juris-Verlag Zürich  
1965

Satz und Druck Juris-Verlag Zürich

Meinem sehr verehrten Lehrer,

*Herrn Prof. Dr. E. Grandjean,*

Leiter des Institutes für Hygiene und Arbeitsphysiologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, spreche ich meinen herzlichen Dank aus dafür, daß ich unter seiner Leitung die vorliegende Arbeit durchführen durfte.

*Herrn Dr. K. Bättig*, Privatdozent am selben Institut, danke ich ganz besonders für seine wertvollen Anregungen bei der Versuchsplanung.

Ebenfalls bin ich folgenden Mitarbeitern des Institutes für Hygiene und Arbeitsphysiologie zu Dank verpflichtet: *Herrn A. Rhiner* für seine Bemühungen bei der Einrichtung und Instandhaltung der Apparaturen, den *Herren U. Burandt* und *H. Kretzschmar* für ihre freundliche Hilfe bei den graphischen Darstellungen und *Herrn W. Kolhaupt* für deren Photographieren.

Leer - Vide - Empty

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG .....	9
2. METHODEN .....	17
2.1. Tiere .....	17
2.2. Apparate und Meßvorgehen .....	17
2.2.1. Fluchttest .....	17
2.2.2. Analreiztest .....	18
2.2.3. Schwimmtest .....	19
2.3. Statistische Verwertungsmethoden .....	20
2.4. Versuchsanordnungen und Fragestellungen .....	23
2.4.1. Die Empfindlichkeit verschiedener Testmethoden .....	23
1. Versuchsreihe: Analreizzeit bei verschiedener Reihenfolge der Reizstärken .....	23
2. Versuchsreihe: Gleichzeitige Wirkung von Morphin- hydrochlorid auf Schwimmzeit und Analreizzeit .....	24
3. Versuchsreihe: Gleichzeitige Wirkung von Morphin- hydrochlorid auf Schwimmzeit und Fluchtzeit .....	24
2.4.2. Gleichzeitige Wirkung verschiedener Prüfstoffe auf Schwimmzeit und Analreizzeit .....	25
1. Versuchsreihe: Veronal-Natrium .....	25
2. Versuchsreihe: Chlorpromazin .....	26
3. Versuchsreihe: Chlorpromazin .....	26
4. Versuchsreihe: Pyramidon .....	26
5. Versuchsreihe: Pyramidon .....	26

6. Versuchsreihe: Butazolidin .....	27
7. Versuchsreihe: Phenacetin .....	27
8. Versuchsreihe: Phenacetin .....	27
9. Versuchsreihe: Aspirin .....	28
10. Versuchsreihe: Aspirin .....	28
11. Versuchsreihe: Morphiumhydrochlorid .....	28
12. Versuchsreihe: Coffein .....	28
13. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Coffein	29
14. Versuchsreihe: Kombinationen von Pyramidon/Coffein	29
15. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/ Pyramidon .....	29
16. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/ Pyramidon/Coffein .....	30
3. ERGEBNISSE .....	31
3.1. Die Empfindlichkeit verschiedener Testmethoden .....	31
3.1.1. Analreizzeit bei verschiedener Reihenfolge der Reizstärken	31
3.1.2. Gleichzeitige Wirkung von Morphiumhydrochlorid auf Schwimmzeit und Analreizzeit .....	35
3.1.3. Gleichzeitige Wirkung von Morphiumhydrochlorid auf Schwimmzeit und Fluchtzeit .....	41
3.2. Pharmakologische Untersuchungen. Gleichzeitige Wirkung ver- schie- dener Prüfstoffe auf Schwimmzeit und Analreizzeit .....	44
1. Versuchsreihe: Veronal-Natrium .....	44
2. Versuchsreihe: Chlorpromazin .....	47
3. Versuchsreihe: Chlorpromazin .....	47
4. Versuchsreihe: Pyramidon .....	50
5. Versuchsreihe: Pyramidon .....	50
6. Versuchsreihe: Butazolidin .....	54
7. Versuchsreihe: Phenacetin .....	56
8. Versuchsreihe: Phenacetin .....	56
9. Versuchsreihe: Aspirin .....	60
10. Versuchsreihe: Aspirin .....	60
11. Versuchsreihe: Morphiumhydrochlorid .....	63
12. Versuchsreihe: Coffein .....	66

13. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Coffein ....	68
14. Versuchsreihe: Kombinationen von Pyramidon/Coffein ....	70
15. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon ..	71
16. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon/ Coffein .....	75
4. DISKUSSION .....	79
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	87
6. LITERATURVERZEICHNIS .....	89

Leer - Vide - Empty



## 1. EINLEITUNG

Von den gebräuchlichen Analgetika wirkt ein großer Teil nicht nur analgetisch, sondern auch sedativ, was in einer Herabsetzung der motorischen Leistungsfähigkeit zum Ausdruck kommt. Diese sedative Nebenwirkung ist oft aber unerwünscht. Es wäre daher wünschenswert, beide Aspekte mit Methoden vergleichbarer Zuverlässigkeit zu erfassen. Fast alle bisher erschienenen Arbeiten über Schmerzmessungen haben sich aber nur mit der Analgesiemessung allein befaßt.

Die Fragestellung unserer Arbeit war daher die folgende:

Welche pharmakologische Charakterisierung ergibt sich für verschiedene Analgetika im Tierversuch, wenn nach deren Applikation der Einfluß auf die motorische Leistungsfähigkeit und die Analgesie möglichst gleichzeitig gemessen wird?

### a) *Methoden zur Messung der Analgesie:*

Schmerz ist der Ausdruck einer subjektiven Empfindung. Aus diesem Grunde begegnete die biologische Wertbestimmung der Analgetika im Tierversuch stets großen Schwierigkeiten. Die vermeintlich objektiven Äußerungen, wie Abwehrbewegungen und Schreien, sind nur zum Teil reflektorische Vorgänge und brauchen nach der Auffassung von *Starkenstein* (1932) in der Heftigkeit ihrer Äußerungen nicht unbedingt in einem Parallelismus zur Schmerzintensität zu stehen. So kam dieser Forscher zur Ansicht, daß eine objektive Schmerzmessung im Tierversuch nicht möglich sei und empfahl Versuche am Menschen. Aber auch hier ist eine unmittelbare Schmerzprüfung nicht möglich, da ebenfalls zwischen Schmerz und Reaktion kein sicherer Parallelismus besteht. Das, was wir bei Versuchen am Menschen registrieren, ist

ebenfalls nicht der Schmerz selbst, sondern es sind Aussagen von Versuchspersonen, bei denen es gerade bei vergleichenden Versuchen leicht zu Erinnerungstäuschungen und andern störenden psychologischen Einflüssen kommen kann. Bedingt durch die individuelle Eigenart des Untersuchungsobjektes sowie durch dessen frühere Erfahrung kann es zu einer Aggravation (unerwartet starke Schmerzäußerung) oder zu einer Dissimulation (unerwartet schwache Schmerzäußerung) kommen.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß es korrekter wäre, von «Reaktionsschwelle», statt von «Schmerzschwelle» zu sprechen, *Beecher* (1959 a), wie es sonst oft in der Literatur der Fall ist.

Der Tierversuch besitzt gegenüber dem Versuch am Menschen den Vorteil, daß Aggravation und Dissimulation besser unter Kontrolle gehalten werden können; denn Erfahrung und Erlebnis können bei allen Tieren einer Versuchsreihe annähernd gleich gehalten werden; sie sind kontrollierbar, und überdies lassen sich beim Versuchstier im Gegensatz zum Menschen besser Gruppen zusammenstellen, die als repräsentativ gelten können.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Schmerzmessung ist die, daß bei der Wahl eines ungeeigneten Stimulus oder eines ungeeigneten rezeptiven Felds für den Prüfschmerz auch andere afferente Systeme als nur die Schmerznerven mitstimuliert werden, *Goetzl und Mitarbeiter* (1943).

Trotz diesen Bedenken wurden immer wieder neue Methoden zur Schmerzbestimmung ausgearbeitet. Es soll im Folgenden nur von Tierexperimenten die Rede sein, da wir uns in der vorliegenden Arbeit auch nur mit solchen befaßt haben.

Zu den ersten Arbeiten, deren Autoren sich mit Schmerzreizung zur Prüfung der Analgetika befaßt haben, gehört diejenige von *Haffner* (1929). An der Schwanzwurzel von Mäusen und Ratten setzte er Klemmen an von solcher Intensität, daß das Tier schrie und sich davon zu befreien suchte. *Hesse* (1930) setzte eine Diefenbachsche Arterienklemme an die Analschleimhaut und die Schwanzwurzel der Maus. Dieser Schmerzreiz war so stark, daß, im Gegensatz zu *Haffner* (1929), alle Tiere reagierten, indem sie, teils unter Schreien, alle mit dem Kopf gegen den Schwanz schnellten. Um mit diesem Modell allfällige analgetische Effekte zu erzielen, müssen teils sehr hohe Dosen verwendet werden, und

gewisse Analgetika, vor allem der antipyretischen Reihe, sind wirkungslos.

So haben denn *Hesse, Rösler und Bühler* (1930) eine empfindlichere Methode am Meerschweinchen ausgearbeitet. Sie applizierten Crotonöl unter die Haut und übten nach 1–2 Tagen mit dem Finger einen Druck auf die entzündete Hautstelle aus. *Pohle* (1931 a, b, c und 1938) verwendete eine glühende Nadel, mit welcher er die Schnauze der Maus berührte. Er verwarf die Tests von *Haffner* (1929) und *Hesse, Rösler und Bühler* (1930) mit der Begründung, der applizierte Schmerzreiz werde sich seiner Intensität nach nie gleichmäßig gestalten lassen. *Hildebrandt* (1934) griff auch diese Methode als zu grob an und entwickelte am Meerschweinchen einen Test, welcher darin besteht, die enthaarte Haut des Versuchstiers mit Wasser von bestimmtem Wärmegrad in Berührung zu bringen, was nach Gaben von Analgetika zu einer Erhöhung der «Temperaturschwelle» führt. Eine ebenfalls etwas abgestufte Methode hat *Eddy* (1928, 1932) dadurch zu erzielen versucht, daß er als Schmerzreiz einen regulierbaren Druck auf das Schwanzende der Katze anwandte.

Eine große Schwierigkeit bei allen Kontaktmethoden ist diejenige, daß nicht allein der Schmerz, sondern auch die Wahrnehmungen von Berührung und Druck mitspielen. Durch Strahlungshitze kann dies vermieden werden. *Von Frey* (1922) reizte eine begrenzte Hautstelle durch einen mit einer Linse erzeugten Brennstrahl. Dieser Gedanke wurde von *Hardy, Wolff und Goodell* (1940, 1947) zu einer heute noch verwendeten Methode, vor allem bei Versuchen am Menschen, ausgearbeitet. *D'Amour und Smith* (1941) haben dies zu einer brauchbaren tierexperimentellen Methode weitergeführt. Sie bestrahlten den Mäuseschwanz und maßen die Zeit, bis das Tier mit dem Schwanz zuckte. Diese Methode wurde später von *Gross und Meier* (1947, 1949) verwendet. Eine mit Modifizierungen heute noch gebräuchliche Methode mit Kontakthitze entwickelten *Woolfe und Macdonald* (1944). Sie setzten Mäuse auf eine Heizplatte von bestimmter Temperatur und bestimmten die Reaktionszeit, bis die Tiere aufsprangen.

*Sivadjan* (1935, 1937) setzte Ratten in einen Käfig, dessen Boden mit Strom beladen werden kann und nahm als Maß für den Schmerz das Aufschreien des Versuchstiers.

Die meisten dieser Methoden liefern für die Opiate, in erster Linie für Morphium, gute Resultate, sind aber bei den Antipyretika oft nur teilweise oder sogar unwirksam, wenn nicht sehr hohe, bereits toxische Dosen verwendet werden. So kam *Sivadjan* (1937) zum Schluß, das einzig wirkliche Analgetikum sei Morphin. Dies hätte die Fähigkeit, bereits bei solchen Dosen den Effekt der schmerzhaften Exzitation zu unterdrücken, die noch keine toxischen Phänomene oder Narkose bewirken. Die Antipyretika hingegen könnten nur pathologische Schmerzen unterdrücken und seien am gesunden Organismus unwirksam.

*Macht* (1940) reizte mit einer Elektrode das Skrotum der Ratte und schien teilweise befriedigende Resultate zu erhalten, die aber, von *Fleisch und Dolivo* (1953) nachgeprüft, statistisch nicht gesichert waren. *Koll und Reffert* (1938) haben Kondensator-entladungen am Eckzahn des Hundes als Schmerzreiz benützt. *Koll und Fleischmann* (1941) haben nach guten Resultaten mit Morphinderivaten die selbe Versuchsanordnung mit Antipyretika geprüft, ausgehend von der Tatsache, daß Antipyretika klinisch gut erprobt sind bei Zahnschmerzen. Die positiven Resultate dieser Forscher wurden von *Fleisch und Dolivo* (1953) überprüft und konnten nicht bestätigt werden. Das Kaninchen scheint sich für solche Versuche besser zu eignen als der Hund, *Ruckstuhl* (1939). *Fleisch und Dolivo* (1953) haben diese Zahnpulpareizungen am Kaninchen nachgeprüft und mit Antipyretika ebenfalls gute Resultate erhalten, welche zudem statistisch gesichert werden konnten. Diese Methode wurde später in verschiedenen Abwandlungen angewendet und auch am Meerschweinchen mit Erfolg verwendet durch *Radouco-Thomas und Mitarbeiter* (1957). *Frommel und Fleury* (1958) verglichen diese Methode mit der Brennstrahlmethode von *Gross und Meier* (1947, 1949) und der etwas modifizierten Methode mit der Heizplatte von *Woolfe und Macdonald* (1944). Als einzige Methode, welche eindeutig auf Opiate, Antipyretika und Barbiturate anspreche, bezeichneten sie die Zahnpulpamethode. In einer theoretischen Abhandlung empfahlen *Goetzl und Mitarbeiter* (1943) Reizungen an der Zahnpulpa aus dem Grunde, weil hier spezifische Schmerzrezeptoren vorhanden seien, während Rezeptoren von andern afferenten Systemen wohl fehlten.

*Mac Kenzie und Beechey* (1962) arbeiteten eine Methode aus, bei welcher die Maus am Schwanz elektrisch gereizt wird. Verschiedene Analgetika, darunter auch Antipyretika, erwiesen sich bei dieser Methode ebenfalls als signifikant wirksam mit Ausnahme der Salizylate. Diese hatten dafür in den analog angelegten Versuchen von *Gibson* (1955) gesicherte Wirkung. *Gibson* (1955) reizte Ratten durch eine Rektalelektrode mit ähnlichen Ergebnissen.

#### b) *Methoden zur Messung der Sedation:*

Zur groben Messung der Sedation können Versuche angestellt werden, welche sich auf die reine Beobachtung stützen. Dabei können verschiedene Stufen beobachtet werden, *Beecher* (1959 c). Beim ersten Stadium der Sedation werden die Versuchstiere (Ratten) ruhig und drängen sich in eine Ecke des Käfigs, bei der anschließenden Hypnose legen sie sich auf die Seite und schlafen, springen aber auf, wenn sie in den Schwanz geklemmt werden. In einem weiteren Stadium tritt zusätzlich die Anästhesie auf, und die Tiere reagieren nicht mehr auf das Klemmen. Von diesen einzelnen Stadien können die mittleren Dosen bestimmt werden, mittlere sedative Dose  $SD_{50}$ , mittlere hypnotische Dose  $HD_{50}$ , mittlere anästhetische Dose  $AD_{50}$  und mittlere letale Dose  $LD_{50}$ . Dies wurde von *Chen* (1954) in Tierversuchen quantitativ bestimmt.

Die Sedation kann aber genauer bestimmt werden durch verschiedene Verhaltensteste, wie sie von der experimentellen Psychologie ausgearbeitet worden sind. *Stewart* (1898) setzte Ratten in vertikale Lauftrommeln, welche durch das Laufen der Tiere in Bewegung gesetzt werden. Dadurch wird die Spontanmotilität gemessen, welche uns ein Maß für die motorische Aktivität des Tieres liefert. Diese Methode wurde von *Shirley* (1928), *Skinner* (1933) und *Richter* (1922) modifiziert. *Greenman und Duhring* (1931) und *Farris und Engvall* (1939) verwendeten Drehtische, welche durch die Laufbewegungen horizontal rotieren. *Richter* (1927) hat eine Vorrichtung ausgearbeitet, bei welcher sich das Versuchstier in einem Käfig befindet, unter dessen Ecken Trommeln angebracht sind, welche Druckveränderungen auf einen Kymographen über-

tragen. «Zitterkäfige», welche an Federn aufgehängt sind, wurden von *Wilbur* (1936) beschrieben und von *Hunt und Schlosberg* (1939) modifiziert. Eine weitere Möglichkeit der Motilitätsmessung an der Maus stammt von *Forst* (1939). Das Tier wurde auf einen zentral gelagerten Kippteller gesetzt, der durch die Laufbewegung aus der Horizontalen gebracht wurde, was automatisch über ein Zählwerk registriert werden konnte. *Turrian, Doebelin und Gross* (1957) brachten Mäuse in eine Zwangslage, indem sie sie am Schwanz aufhängten. Die Aufhängevorrichtung bestand aus Drähten in Kontakthülsen. Die durch die Bewegungen der Tiere hervorgerufenen Kontakte wurden ebenfalls mit einem Zählwerk registriert.

Auch die Messung der physischen Leistung wurde zu solchen Versuchen herangezogen. *Jacob und Michaud* (1961, 1962) ließen Mäuse bis zur Erschöpfung in einer Tonne schwimmen und maßen die Zeit, bis die Tiere untersanken. *Birren und Kay* (1958) maßen die Schwimmzeit, welche die Ratten zum Durchschwimmen eines Kanals von bestimmter Länge mit einer Trockenrampe am Ende der Schwimmstrecke benötigten. Dies wurde von *Bättig* (1961) weiter ausgearbeitet; er band den Versuchstieren als zusätzliche Belastung Zuggewichte an, wodurch der Test noch empfindlicher wurde.

Ferner sind besonders für die Ratte vielfältige Teste ausgearbeitet worden, um auch komplexere Verhaltensmechanismen erfassen zu können. Unter diesen nehmen verschiedene Labyrinthmethoden einen besonders wichtigen Platz ein, *Munn* (1950). Bei diesen Methoden müssen die Versuchstiere erlernen, den kürzesten Weg in einem Labyrinth zu finden und erhalten am Ziel Futter als Belohnung oder sie werden unbequemen Situationen ausgesetzt, denen sie möglichst rasch entfliehen möchten.

Eine weitere Gruppe von Testen stellen die Methoden mit bedingten Reflexen dar. Diese gehen auf Beschreibungen von *Pavlov* (1953) zurück. Er stellte die Theorie auf, daß eine Triebhandlung beim Tiere nicht allein durch den spezifischen Triebreiz, sondern auch schon durch einen mit dem Triebziel verbundenen unspezifischen Sinnesreiz ausgelöst werden kann. Dieser mitverbundene Reiz heißt bedingender Reiz, die Reaktion auf diesen Reiz ist der bedingte Reflex und die allein durch das Triebziel ausgelöste Re-

aktion ist der unbedingte Reflex. Eine für unsere Zwecke eventuell in Frage kommende Methode bedingter Reaktionen wurde von Warner (1932 a, b) ausgearbeitet. Er ließ das Versuchstier von einem mit Strom aufladbaren Rost auf einen sensorischen Reiz wegflehen. Dabei befindet sich die Ratte in einem Käfig mit aufladbarem Boden, dessen beide Hälften abwechslungsweise mit Strom durchsetzt werden können. Dies wurde später von verschiedenen Autoren modifiziert.

All diese Methoden der experimentellen Psychologie können selbstverständlich auch pharmakologisch verwendet werden, um beispielsweise den Einfluß von Sedativa auf komplexe Verhaltensmechanismen wie Lernfähigkeit, Konditionierbarkeit, «Intelligenz», usw. zu prüfen.

c) *Kombinierte Methode zur Prüfung von Analgesie und Sedation:*

In der Literatur finden sich kaum Methoden über die kombinierte Messung von Sedation und Analgesie. Ansätze dazu zeigen sich bei Straub und Triendl (1940). Sie verwendeten dabei die von Forst (1939) entwickelte Vorrichtung der Motilitätsmessung bei der Maus. Die Spontanmotilität wurde mit und ohne Prüfstoff registriert. Mit sedativ wirkenden Stoffen wurde diese vermindert. Die beiden Forscher befestigten nun außerdem für weitere Messungen eine Klemme von bestimmtem Federdruck am Schwanz der Maus und registrierten wiederum die Motilität mit und ohne den Prüfstoff. Auf dieser Versuchsbasis verglichen die Autoren die pharmakologische Wirkung auf die Motilität ohne die Klammer («sedative Wirkung») mit der Wirkung auf die Motilität mit der Klammer («analgetisch-sedative Wirkung»). Der Nachteil dieser Methode ist, daß sie die Sedation relativ empfindlich, schon bei kleinsten Dosen erfaßt, während sich die «Analgesie», entsprechend der Grobheit des Testes, erst bei viel höheren Dosen auswirkt. Dazu kommt, daß die Autoren ihre Ergebnisse statistisch nicht auf ihre Zuverlässigkeit geprüft haben.

In jüngster Zeit haben sich Herz und Yacoub (1964) mit diesem Problem befaßt und mit Ratten eine elektrische Schwanzreizung (Analgesie) nebst einer bedingten Fluchtreaktion (Sedation) durchgeführt. Ausgehend von der Beobachtung, daß Arecolin im

gleichen Dosenbereich die bedingte Fluchtreaktion und diese Schmerzreaktion hemmt, prüften sie vor allem Cholinergika, aber auch Phenothiazine und Analgetika. Ihre Versuchsergebnisse sind statistisch belegt.

In Anlehnung an diese Konzeption planten wir, zwei Methoden zu suchen, die für die Analgesie- und die Sedationsmessungen eine ähnlich große Empfindlichkeit besitzen, ferner technisch einfach und gut reproduzierbar sind.

Für die Analgesiemessung planten wir, zwei Methoden auf ihre Verwendbarkeit zu prüfen, nämlich eine unbedingte Fluchtreaktion mit der von *Bättig* (1957) beschriebenen Apparatur und eine Reizung der Analschleimhaut in Anlehnung an *Gibson* (1955).

Als Sedativtest sahen wir den von *Bättig* (1961) modifizierten Schwimmtest vor.



## 2. METHODEN

### 2.1. Tiere

Wir verwendeten drei Gruppen von männlichen Albinoratten. Zu Versuchsbeginn waren die Tiere der Gruppe A 9 Monate, diejenigen der Gruppe B 10 Monate und diejenigen der Gruppe C 3 Monate alt. Die Tiere erhielten in Kuchenform gepreßtes Standardfutter und Trinkwasser, beides ad libitum. Lediglich während den Versuchen wurde ihnen Futter und Trinkwasser entzogen. Die Ratten wurden im Keller in Metallkäfigen in Gruppen zu 3–4 Tieren (Gruppe A) und 2 Tieren (Gruppe B und C) pro Käfig gehalten. Vor Beginn der einzelnen Versuche wurden die Tiere durch ein je nach Bedarf kürzeres oder längeres Training an das Verhalten in den nachfolgend beschriebenen Apparaturen angeöhnt. Das Training wurde in jedem Fall so lange fortgesetzt, bis mit zusätzlichem Trainingsaufwand kein weiterer Leistungszuwachs mehr zu erzielen war. Die Tiere wurden immer zu den selben Tageszeiten in den Versuch genommen, in unsern Versuchsanordnungen jeweils nachmittags.

### 2.2. Apparate und Meßvorgehen

#### 2.2.1. *Fluchtttest*

##### *Apparatur*

Die Apparatur war im Prinzip die selbe, wie sie *Bättig* (1957) beschrieben hat. Sie bestand aus einem rechteckigen Kasten von 50 cm Länge, 18 cm Breite und 16 cm Höhe. Dieser Kasten befand sich auf einem den elektrischen Strom leitenden Boden aus

Metallquerstäben von einem Durchmesser von ca  $1\frac{1}{2}$  mm im Abstand von 3–5 mm. In der Längsmittle war eine Querwand angebracht mit einer Aussparung, durch welche die Ratte durchschlüpfen konnte. Oben war der Kasten durch einen an zwei Scharnieren befestigten Deckel verschließbar. Je nach Umstand war es möglich, die eine oder andere Hälfte des Bodens unter elektrischen Strom zu setzen. In jeder Kastenhälfte war eine ständig eingeschaltete Lichtquelle von 120 Volt/3 Watt angebracht. Das Ganze stand in zwei Kisten aus schallschluckendem Material mit hintereinander liegenden Beobachtungsfenstern.

Als Reizstrom wurden elektronisch verstärkte Entladungen eines 2 mF-Kondensators verwendet, welche in einer Frequenz von 1–16 Hertz zur Verfügung standen. Die Spitzenspannung ließ sich stufenlos zwischen 0 und 250 Volt verändern. Die Impulsdauer betrug ca. 1–2 msec.

#### *Ablauf eines Einzelversuches und Meßvorgehen*

Sobald wir die Ratte in den Kasten gesetzt hatten, begannen wir mit dem Versuch. Auf der Seite, auf welcher sich das Tier gerade befand, wurde der Strom eingeschaltet und die Zeit in  $\frac{1}{100}$  Minuten (Fluchtzeit) gemessen vom Einschalten des Stromes bis zur Flucht des Tieres auf die nicht unter Strom gesetzte Seite. Sobald das Tier sich mit dem ganzen Körper im andern, stromfreien Abteil befand, schalteten wir den elektrischen Strom aus und stopten mit der Uhr die Fluchtzeit. Wenn ein Tier in höchstens 3 Minuten die elektrisch geladenen Stäbe nicht verließ, schalteten wir in diesem Moment den Strom trotzdem aus und notierten als «Fluchtzeit» den Wert von 3 Minuten. Nach vollendeter Fluchtzeit, resp. spätestens nach 3 Minuten, warteten wir für eine Pause von  $\frac{20}{100}$  Minuten bis zur Einschaltung des nächsten Fluchtreizes.

#### *2.2.2. Analreiztest*

##### *Apparatur*

Die bipolare Elektrode zur Analreizung wurde selbst verfertigt und bestand aus zwei Stahldrähten von ca.  $2\frac{1}{2}$  mm Durchmesser

im Abstand von ca. 3 mm. Der Reizstrom wurde durch Druck auf ein Fußpedal eingeschaltet. Als Reizstrom wurden die gleichen elektronisch verstärkten Entladungen eines 2 mF-Kondensators benützt wie für den Fluchttest.

#### *Ablauf eines Einzelversuches und Meßvorgehen*

Der Experimentator setzte die Ratte auf seine Oberschenkel und hielt sie schonend fest. Nach Trocknung der Analschleimhaut mit Zellstoff wurde die Elektrode mit der äußeren Analgegend in Kontakt gebracht, wenn das Tier keinerlei motorische Reaktionen zeigte und dann der Reizstrom eingeschaltet. Als Zeichen einer Schmerzreaktion wurde die erste motorische Bewegung des Tieres gewertet. Die eigentliche Reaktionszeit (Analreizzeit) vom Einschalten des Reizes bis zur motorischen Reaktion wurde nicht mit einer Stopuhr, sondern durch bloßes Zählen im Sekundenrhythmus festgehalten. Nach Zustandekommen einer motorischen Reaktion, jedoch höchstens nach 10 Sekunden, wurde die Zeitmessung abgebrochen und der elektrische Strom ausgeschaltet. Vor dem nächsten Reiz wurde das Tier wieder in die gleiche Position gebracht und die Analschleimhaut frisch gesäubert. Bedingt durch dieses Vorgehen dauerte die Pause bis zum Einschalten des nächsten Analreizes mindestens 10 Sekunden.

#### 2.2.3. *Schwimmtest*

##### *Apparatur:*

Wir verwendeten den Test, wie er von *Bättig* (1961) entwickelt worden ist. Der Schwimmbehälter war ein Metalltrog von 4 m Länge, 40 cm Höhe und 14 cm Breite, welcher inwendig schwarz ausgemalt war. Dieser Trog wurde bis zur halben Höhe mit Wasser von 19° C angefüllt. Die Aufgabe der Ratte bestand im Durchschwimmen des Troges in der Längsrichtung. Ein Trogende benützten wir immer als Startplatz, wo wir die Ratten einfach ins Wasser fallen ließen. Das andere Ende des Troges stellte das Ziel dar. Die Ratten schwammen zum Ziel, weil dort eine Rampe für sie die einzige Möglichkeit darstellte, dem Wasser zu entweichen. Am Start war eine Lichtquelle von 220 Volt/60 Watt an-

gebracht; ferner blies dort ein Luftstrom mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 m/Sekunde über den Wasserspiegel hinweg in Richtung auf das Ziel. Die dazu verwendete Luftpumpe erzeugte einen Lärm von ca. 60 db. Der Trog war mit Tüchern aus schwarzem Plastik bedeckt mit Ausnahme der ersten 30 cm beim Start und der letzten 30 cm beim Ziel.

Auf folgende Weise konnte die Ratte zu zusätzlicher Arbeit gezwungen werden. Von einem außerhalb des Troges aufgestellten Flaschenzug führten wir einen Zugfaden von den Rollen weg durch eine in der Startwand angebrachte Öse in den Trog hinein und befestigten ihn (mit Heftpflaster) am Schwanz der Ratte. Auf diese Weise mußte das Tier beim Schwimmen in Richtung auf das Ziel einen konstanten Gegenzug von 13,5 g überwinden.

#### *Ablauf eines Einzelversuches und Meßvorgehen*

Als Meßstrecke benützten wir den mit dem Plastiktuch bedeckten Teil des Schwimmkanals von 340 cm Länge. Wir maßen die Zeit in Bruchteilen von Minuten (Schwimmzeit) vom Moment, in welchem die Ratte mit ihrem ganzen Körper unter dem startseitigen Ende des Plastiktuchs verschwunden war, bis sie mit den Vorderpfoten die Zielrampe berührte. Benötigte eine Ratte dazu mehr als 1 Minute, so notierten wir als Schwimmtest trotzdem nur 1 Minute. Solche Zwischenfälle traten fast nur bei Benützung des Flaschenzugs in seltenen Fällen, meist bei hohen Dosen stark seditiv wirkender Stoffe auf. Wir halfen den Tieren in solchen Fällen durch manuelles Anheben des Flaschenzuggewichtes, die Zielrampe zu erreichen. In keinem Fall halfen wir den Tieren, indem wir sie aus der Schwimmstrecke herausnahmen. Auf diese Weise wurde erreicht, daß die Zielrampe für alle Ratten immer der einzige Ort blieb, an welchem sie aus dem Wasser entweichen konnten.

### **2.3. Statistische Verwertungsmethoden**

Wir prüften die Reaktionszeit (Fluchtzeit, Analreizzeit, Schwimmzeit) der einzelnen Versuche mit der Methode der Streuungszerglegungen, *Linder* (1951) und *Le Roy* (1960). Die Maßeinheiten der

Eingangswerte waren beim Analreiztest Sekunden, beim Fluchttest und beim Schwimmtest  $\frac{1}{100}$  Minuten. Bei diesem Schwimmtest und Fluchttest setzten wir die Zeit deshalb nicht in Minuten ein, um zu verhindern, daß in den Streuungserlegungen sehr kleine Werte auftraten, deren Ziffern erst einige Stellen nach dem Komma begannen.

Als Eingangswerte in die Berechnungen der Streuungserlegungen benützten wir:

- beim Fluchttest die Durchschnittswerte einer Sitzung von 7 Einzelmessungen pro Reizstärke, Dose und Ratte,
- beim Analreiztest der ersten Versuchsreihe in Abschnitt 3.1.1. die Einzelwerte einer Sitzung pro Reizstärke, Reizfolge und Ratte,
- beim Analreiztest der zweiten Versuchsreihe in Abschnitt 3.1.2. die Durchschnittswerte einer Sitzung von 2 Einzelmessungen pro Reizstärke, Dose und Ratte,
- beim Analreiztest in Abschnitt 3.2. die Durchschnittswerte einer Sitzung von 4 Einzelmessungen pro Reizstärke, Dose und Ratte,
- beim Schwimmtest die Durchschnittswerte einer Sitzung von 5 Einzelmessungen pro Schwimmart, Dose und Ratte.

Bei der Berechnung der F-Werte berücksichtigten wir, ob die einzelnen Streuungsfaktoren als «zufällig» oder «fix» betrachtet werden müssen. «Zufällige» Faktoren bestehen aus Stichproben, die als Repräsentanten einer großen Grundgesamtheit entnommen wurden, z. B.: eine beschränkte Anzahl Tiere aus der Grundgesamtheit der Rattenpopulation unserer Tierkolonie. «Fixe» Faktoren sind solche, welche in ihrer Anzahl durch die Anordnungen der Versuche gegeben sind. Beispielsweise waren in unsern Versuchen die Anzahl der Dosen und der Reizstärken als fixe Faktoren zu betrachten.

Die F-Werte wurden folgendermaßen ermittelt, bei einer Anordnung von 3 Faktoren A, B, C:

$$F(A) = \frac{DQ(A)}{DQ(ABC)} \quad F(B) = \frac{DQ(B)}{DQ(AB)} \quad F(C) = \frac{DQ(C)}{DQ(AC)}$$

DQ = Durchschnittsquadrat      B, C = fixe Faktoren  
 A = zufälliger Faktor          A, B, C = Rest

Zur weiteren Beurteilung der Signifikanz der Differenz zwischen den einzelnen Mittelwerten eines einzelnen Streuungsfaktors benützten wir den Duncan-Test, *Duncan* (1955). Es sei hier daran erinnert, daß zwischen solchen Mittelwerten signifikante Differenzen nicht nur dann auftreten können, wenn der F-Wert des betreffenden Streuungsfaktors die Signifikanzlimite überschreitet, sondern auch dann, wenn die Signifikanz nicht erreicht wird. Bei der Durchführung des Duncan-Tests mit solchen Mittelwerten berücksichtigten wir ebenfalls, ob sie einem fixen oder zufälligen Streuungsfaktor entstammten.

$$S_{xA} = \sqrt{\frac{DQ(ABC)}{N_0}} \quad S_{xB} = \sqrt{\frac{DQ(AB)}{N_0}} \quad S_{xC} = \sqrt{\frac{DQ(AC)}{N_0}}$$

$S_x$  = Standardabweichung des Mittelwertes  
 $N_0$  = Umfang der Stichprobe  
 A = zufälliger Faktor  
 B, C = fixe Faktoren

Das Resultat eines Duncan-Tests stellten wir durchwegs gemäß folgendem Beispiel dar:

	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$
Mittelwerte	13	25	48	51	78	79
	—————					

Die Mittelwerte aus einem Streuungsfaktor sind hier der Größe nach geordnet. Einzelne Mittelwerte sind durch einen gemeinsamen Strich unter sich verbunden, andere nicht. Zwischen den

Mittelwerten, die gemeinsam unterstrichen sind, besteht keine statistisch gesicherte Differenz; zwischen Werten, die nicht unter sich verbunden sind, ist die Differenz signifikant. Als Signifikanzschranke benützten wir für alle Duncan-Tests den Tabellenwert  $P = 0,05$ .

Diese Art der Anordnung wendeten wir dort an, wo es uns besonders geeignet schien. Meistens haben wir jedoch die Duncan-Zerlegungen graphisch dargestellt.

## 2.4. Versuchsanordnungen und Fragestellungen

### 2.4.1. Die Empfindlichkeit verschiedener Testmethoden

#### 1. Versuchsreihe

*Fragestellung:* Wie verhält sich die Analreizezeit bei Reizstärken von 56, 80, 120 und 200 Volt in verschiedener Reihenfolge?

*Versuchsanordnungen:* Die Stromreize wurden den 14 Ratten der Gruppe A mit den Spannungen 56, 80, 120 und 200 Volt bei einer Frequenz von 2,5 Hz verabfolgt. Außer mit diesen Reizstärken wurde auch die «Analreizezeit» ohne Einschaltung des Stroms (0 Volt) gemessen. Die Versuchsreihe dauerte 3 Tage mit einer täglichen Sitzung zu 15 Einzelversuchen. Diese wurden folgendermaßen durchgeführt: Am ersten Tag stieg in den ersten fünf dieser 15 Einzelversuche die Reizstärke von 0 auf 56, 80, 120 und 200 Volt; in den nächsten fünf sank die Reizstärke von 200, 120, 80, 56 Volt auf 0 Volt und in den letzten fünf Einzelversuchen war die Folge der Reizstärke unsystematisch (von 80, 56, 0, 200 auf 120 Volt). Am zweiten Tag begann die Sitzung mit einer Fünfer-Serie von Einzelversuchen mit abnehmender Reizstärke, gefolgt von einer Fünfer-Serie mit zunehmender Reizstärke und beendet mit einer Fünfer-Serie mit unsystematischer Folge der Reizstärken. Am dritten Tag begann die Sitzung mit einer Fünfer-Serie von Einzelversuchen mit unsystematischer Folge der Reizstärken, gefolgt von einer Fünfer-Serie mit abnehmender Reizstärke und beendet mit einer Fünfer-Serie mit zunehmender Reizstärke.

## 2. Versuchsreihe

*Fragestellung:* Wie verhält sich die Schwimmleistung und gleichzeitig die Analreizzeit unter der Einwirkung von Morphiniumhydrochlorid?

*Versuchsanordnungen:* Wir verwendeten die 10 Tiere der Gruppe B. Die Versuchsreihe dauerte 6 Tage mit täglich 2 Sitzungen. Die eine Sitzung bestand aus dem Analreiztest zu 10 Einzelversuchen, die andere aus dem Schwimmtest zu 10 Einzelversuchen. Die Morphiniumdosen von 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 16 mg/kg und 32 mg/kg wurden intraperitoneal verabreicht, und zwar so, daß täglich alle Dosen nebst einer Dosis von physiologischer Kochsalzlösung vertreten waren und am Schluß der Versuchsreihe jedes Tier jede Dosis einmal erhalten hatte (lateinisches Quadrat). Eine halbe Stunde nach der Injektion wurden die Tiere in den Versuch genommen. Zuerst wurden sie dem Analreiztest unterzogen. Die Stromreize mit den Spannungen 56, 80, 120 und 200 Volt wurden den Ratten bei einer Frequenz von 2,5 Hz verabfolgt. Außer mit diesen Reizstärken wurde die Analreizzeit auch ohne Einschaltung des Stroms (0 Volt) gemessen. Man applizierte die Reize in der Reihenfolge von 56, 80, 120 und 200 Volt (zunehmende Reizstärke) täglich zweimal hintereinander. Sobald dieser Test bei einem Tier beendet war, wurde es anschließend im Schwimmtest geprüft. Die Ratte mußte dabei zuerst einmal ohne Last schwimmen, dann gleich anschließend einmal mit Last, so in abwechselnder Reihenfolge, bis sie den Kanal fünfmal ohne und fünfmal mit Last durchschwommen hatte.

## 3. Versuchsreihe

*Fragestellung:* Wie verhält sich die Schwimmleistung und gleichzeitig die Fluchtzeit unter der Einwirkung von Morphiniumhydrochlorid?

*Versuchsanordnungen:* Wir verwendeten die 10 Tiere der Gruppe B. Die Versuchsreihe dauerte 6 Tage mit täglich 2 Sitzungen. Die eine Sitzung bestand aus dem Fluchttest zu 14 Einzelversuchen, die andere aus dem Schwimmtest zu 10 Einzelversuchen. Die Morphiniumdosen von 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 16 mg/kg und 32



mg/kg wurden intraperitoneal verabreicht, und zwar wie in der vorangegangenen Versuchsreihe, im lateinischen Quadrat. Eine halbe Stunde nach der Injektion wurden die Tiere in den Versuch genommen. Zuerst wurden sie dem Fluchtttest unterzogen. Die Stromreize mit den Spannungen 120 und 200 Volt wurden den Ratten bei einer Frequenz von 2,5 Hz verabfolgt. Es wurden zunächst 7 Einzelversuche bei 120 Volt, dann 7 Einzelversuche bei 200 Volt ausgeführt. Sobald dieser Test bei einem Tier beendet war, wurde es anschließend im Schwimmtest in gleicher Weise wie in der vorangegangenen Versuchsanordnung geprüft.

#### 2.4.2. *Gleichzeitige Wirkung verschiedener Prüfstoffe auf Schwimmleistung und Analreizzeit*

Jede Versuchsreihe dauerte 5 Tage mit täglich 2 Sitzungen. Die eine Sitzung bestand aus dem Analreiztest zu 8 Einzelversuchen, die andere aus dem Schwimmtest zu 10 Einzelversuchen. Die Dosen wurden je nach Wasserlöslichkeit der Substanz intraperitoneal oder peroral mit der Schlundsode verabreicht, und zwar wiederum im lateinischen Quadrat, wie im obigen Abschnitt angegeben. Eine Stunde nach Applikation der Prüfstoffe wurden die Tiere in den Versuch genommen. Zuerst wurden sie dem Analreiztest unterzogen. Die Stromreize mit den Spannungen 56 und 80 Volt wurden den Ratten bei einer Frequenz von 2,5 Hz verabfolgt. Es wurden nun immer zuerst 4 Einzelversuche bei 56 Volt und darauf 4 Einzelversuche bei 80 Volt angestellt. Sobald dieser Test bei einem Tier beendet war, wurde es direkt anschließend im Schwimmtest geprüft in gleicher Weise wie in obigem Abschnitt angegeben.

##### 1. Versuchsreihe: Veronal-Natrium

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Aus einer täglich frisch hergestellten wäßrigen Grundlösung mit einem Gehalt an Veronal-Natrium von 120 mg/ml bereiteten wir durch Verdünnung weitere Lösungen mit einem Gehalt von 15 mg/ml, 30 mg/ml, 60 mg/ml und injizierten den Ratten intraperitoneal von jeder

Lösung je 1 ml/kg. Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von einer physiologischen Kochsalzlösung.

## 2. Versuchsreihe: Chlorpromazin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Aus Largactil-Ampullen bereiteten wir uns wässrige Lösungen mit einem Gehalt an Chlorpromazin von 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml und 4 mg/ml und injizierten den Ratten intraperitoneal von jeder Lösung je 1 ml/kg. Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von einer physiologischen Kochsalzlösung.

## 3. Versuchsreihe: Chlorpromazin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Aus Largactil-Ampullen bereiteten wir uns wässrige Lösungen mit einem Gehalt an Chlorpromazin von 4 mg/ml, 8 mg/ml, 16 mg/ml und 32 mg/ml und injizierten den Ratten intraperitoneal von jeder Lösung je 1 ml/kg. Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von einer physiologischen Kochsalzlösung.

## 4. Versuchsreihe: Pyramidon

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten eine wässrige Lösung von Pyramidon in der Konzentration von 50 mg/ml her. Durch Verdünnen erhielten wir weitere Lösungen mit 25 mg/ml und 12,5 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten intraperitoneal je einmal 1,2 ml/kg von der letzten Lösung (15 mg/kg), 1,2 ml/kg von der zweitletzten Lösung (30 mg/kg), 1,2 ml/kg von der ersten Lösung (60 mg/kg) und 2,4 ml/kg von der ersten Lösung (120 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von einer physiologischen Kochsalzlösung.

## 5. Versuchsreihe: Pyramidon

Es wurden 9 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Pyramidon in folgenden Konzentrationen: 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension

(60 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (120 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (240 mg/kg) und 4 ml/kg von der zweiten (480 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

#### 6. Versuchsreihe: Butazolidin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Butazolidin in folgenden Konzentrationen: 30 mg/ml, 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (30 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60 mg/kg), 1 ml/kg von der dritten (120 mg/kg) und 2 ml/kg von der dritten (240 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

#### 7. Versuchsreihe: Phenacetin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Phenacetin in folgenden Konzentrationen: 30 mg/ml, 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (30 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60 mg/kg), 1 ml/kg von der dritten (120 mg/kg) und 2 ml/kg von der dritten (240 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

#### 8. Versuchsreihe: Phenacetin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Phenacetin in folgenden Konzentrationen: 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (60 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (120 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (240 mg/kg) und 4 ml/kg von der zweiten (480 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 9. Versuchsreihe: Aspirin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Aspirin in folgenden Konzentrationen: 30 mg/ml, 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (30 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60 mg/kg), 1 ml/kg von der dritten (120 mg/kg) und 2 ml/kg von der dritten (240 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 10. Versuchsreihe: Aspirin

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Aspirin in folgenden Konzentrationen: 60 mg/kg und 120 mg/kg. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (60 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (120 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (240 mg/kg) und 4 ml/kg von der zweiten (480 mg/kg). Ferner erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 11. Versuchsreihe: Morphinhydrochlorid

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Aus einer wässrigen Lösung mit einem Gehalt an Morphinhydrochlorid von 32 mg/ml bereiteten wir weitere Lösungen mit einem Gehalt von 4 mg/ml, 8 mg/ml und 16 mg/ml und injizierten den Ratten intraperitoneal von jeder Lösung je einmal 1 ml/kg. Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von einer physiologischen Kochsalzlösung.

### 12. Versuchsreihe: Coffein

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Coffein in folgenden Konzentrationen: 15 mg/ml, 30 mg/ml, 60 mg/ml und 120 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten

peroral mit der Schlundsonde von jeder Suspension je einmal 1 ml/kg. Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 13. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Coffein

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Kombinationen von Phenacetin/Coffein in folgenden Konzentrationen: 60/15 mg/ml und 120/30 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (60/15 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (120/30 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (240/60 mg/kg) und 4 ml/kg von der zweiten (480/120 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 14. Versuchsreihe: Kombinationen von Pyramidon/Coffein

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Kombinationen von Pyramidon/Coffein in folgenden Konzentrationen: 30/15 mg/ml, 60/30 mg/ml und 120/60 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (30/15 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60/30 mg/kg), 1 ml/kg von der dritten (120/60 mg/kg) und 2 ml/kg von der dritten (240/120 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 15. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon

Es wurden 10 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon in folgenden Konzentrationen: 30/15 mg/ml und 60/30 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Sespension (30/15 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60/30 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (120/60 mg/kg)

und 4 ml/kg von der zweiten (240/120 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

#### 16. Versuchsreihe: Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon/Coffein

Es wurden 9 Tiere der Gruppe C verwendet. Wir stellten einen 5 %igen Gummiarabicum-Schleim her und bereiteten damit Suspensionen mit Kombinationen von Phenacetin/Pyramidon/Coffein in folgenden Konzentrationen: 30/15/7,5 mg/ml und 60/30/15 mg/ml. Wir verabreichten den Ratten peroral mit der Schlundsonde je einmal 1 ml/kg von der ersten Suspension (30/15/7,5 mg/kg), 1 ml/kg von der zweiten (60/30/15 mg/kg), 2 ml/kg von der zweiten (120/60/30 mg/kg) und 4 ml/kg von der zweiten (240/120/60 mg/kg). Als Kontrolle erhielten alle Tiere je einmal 1 ml/kg von obigem Gummiarabicum-Schleim.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Die Empfindlichkeit verschiedener Testmethoden

3.1.1. *Das Verhalten der Analreizzeit bei Reizstärken von 56, 80, 120 und 200 Volt in verschiedener Reihenfolge*

Wir unterwarfen die Meßresultate aller Einzelversuche einer Streuungserlegung, die in der Tabelle 1 dargestellt ist.

TABELLE 1

*Streuungszerlegung der Reaktionen auf Analreize verschiedener Stärke in verschiedener Reihenfolge ( $p < 0,05 = *$ ;  $p < 0,01 = **$ ):*

Streuungsquelle	Fg	SQ	DQ	F
Total	629	10 318,66	16,40	—
Tiere (S)	13	637,01	49,00	19,14**
Reizstärken (V)	4	6 924,49	1 731,12	148,72**
Tage (T)	2	23,52	11,76	2,98
Reihenfolge (F)	2	93,89	46,95	9,56**
SV	52	605,16	11,64	4,55**
ST	26	102,40	3,94	1,54
SF	26	127,63	4,91	1,92**
VT	8	69,41	8,68	3,31**
VF	8	221,57	27,70	8,42**
TF	4	40,59	10,15	2,19
SVT	104	272,67	2,62	1,02
SVF	104	342,24	3,29	1,29
VTF	16	83,76	5,24	2,05**
STF	52	240,82	4,63	1,81**
SVTF (= Rest)	208	533,50	2,56	—

Die Streuungszerlegung zeigt, daß die Reizstärken, wie zu erwarten, einen hoch signifikanten Unterschied im Verhalten der Reaktionszeiten bewirkten. Ebenfalls hingen die durchschnittlichen Reaktionszeiten von der Reihenfolge der Reizstärke ab, d. h.: Fünfer-Serien von Einzelversuchen mit zunehmender, resp. abnehmender oder unsystematischer Folge der Reizstärken ergaben verschiedene Reaktionszeiten. Dagegen bestanden zwischen den einzelnen Versuchstagen keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit.

Damit ist aber noch nicht erwiesen, ob auch zwischen den selben Tieren während diesen 3 Tagen einigermaßen konstante Werte erhalten worden sind. Dies sollte aber bei einer brauchbaren Methode der Fall sein. Mit dem Spearman-Test, *Geigy* (1960), konnten wir dies prüfen. Wir errechneten dabei den Korrelationskoeffizienten  $R$  zwischen den Leistungsrängen, die die Tiere am ersten und zweiten, resp. ersten und dritten sowie zweiten und dritten Tag erreichten.

1. gegen 2. Tag:  $R = 0,88$

2. gegen 3. Tag:  $R = 0,84$

1. gegen 3. Tag:  $R = 0,79$

Bei einem  $N$  von 14 und einer geforderten Wahrscheinlichkeitslimite von 0,01 betragen die Signifikanzschranken nach *Geigy* (1960):  $R = \pm 0,708$ . Unsere Werte liegen aber alle außerhalb, was bedeutet, daß der Korrelationskoeffizient verschieden von Null ist, mit andern Worten, daß die Rangfolge der einzelnen Tiere während diesen drei Tagen keine signifikanten Verschiebungen erfuhr.

Wir konzentrierten nun unser Interesse auf die Wirkung von Reizfolge und Reizstärke auf die Reaktionszeiten sowie auf die gemäß der Streuungszerlegung ebenfalls signifikante Wechselwirkung zwischen diesen beiden Faktoren. Um einen näheren Einblick in diese Wechselwirkung zu erhalten, haben wir deren Durchschnittswerte mit dem Duncan-Test untereinander verglichen.



TABELLE 2

Die Durchschnittswerte (in Sekunden) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle  
Reizstärke  $\times$  Reizfolge

## a) Die Reizstärke in Abhängigkeit von der Reizfolge

Volt	200	120	80	56	0
Fünfer-Serien mit unsyst. Folge der Reizstärke	<u>0,83</u>	<u>1,00</u>	5,17	6,26	9,86
Fünfer-Serien mit zunehmender Folge der Reizstärke	<u>0,33</u>	<u>1,12</u>	3,10	5,12	10,00
Fünfer-Serien mit abnehmender Folge der Reizstärke	0,76	1,67	2,60	3,67	9,90

## b) Die Reizfolge in Abhängigkeit von der Reizstärke

Volt	Fünfer-Serien mit unsyst. Folge der Reizstärke	Fünfer-Serien mit zunehmender Folge der Reizstärke	Fünfer-Serien mit abnehmender Folge der Reizstärke
200	<u>0,83</u>	<u>0,33</u>	<u>0,76</u>
120	<u>1,00</u>	<u>1,12</u>	<u>1,67</u>
80	5,17	3,10	2,60
56	6,26	5,12	3,67
0	9,86	10,00	9,90

Gemäß der Technik des Duncan-Tests sind jene Mittelwerte, zwischen denen keine signifikante Differenz besteht, gemeinsam unterstrichen.

Der Teil a der Tabelle vergleicht die durchschnittlichen Reaktionszeiten bei den fünf verschiedenen Reizstärken innerhalb der drei Reihenfolgen (unsystematisch, zunehmend, abnehmend).

Die Reaktionszeiten auf die Analreize von 0 Volt, 56 Volt und 80 Volt waren immer signifikant voneinander verschieden, unabhängig von der Folge der Reizstärken. Dagegen bewirkten die Reizstärken von 120 Volt und 200 Volt nur in jenen Fünfer-Serien

von Einzelversuchen signifikant verschiedene Mittelwerte, in welchen die Reizstärke sukzessive gesenkt wurde.

Der Teil b der Tabelle vergleicht die durchschnittlichen Reaktionszeiten der drei Reihenfolgen untereinander, gesondert nach den fünf verschiedenen Reizstärken.

Man sieht jetzt, daß die Reizstärke von 56 Volt signifikant verschieden lange Reaktionszeiten verursachte, je nachdem, ob die Tiere diese 56 Volt in Reihen mit unsystematischer Folge der Reizstärke, zunehmender oder abnehmender Folge der Reizstärke erhielten. Die gleiche Differenzierung trat bei 0 Volt nicht ein, wo sie naturgemäß auch nicht zu erwarten war. Bei 200 Volt und 120 Volt trat sie ebenfalls nicht ein und bei 80 Volt nur teilweise. Bei den Reizstärken von 120 Volt und 200 Volt dürfte diese Differenzierung deswegen ausgefallen sein, weil diese Reize so stark waren, daß sekundäre Einflüsse auf die Reaktionszeit wie die Reizfolge nicht mehr zur Auswirkung kamen.

In einem weiteren Schritt können wir nicht nur betrachten, ob in diesem Teil b der Tabelle überhaupt eine Differenzierung eingetreten ist oder nicht, sondern auch in welcher Richtung diese Differenzierung tatsächlich stattgefunden hat. Wenn wir die Werte so betrachten, sehen wir, daß die Fünfer-Serien mit unsystematischer Folge der Reizstärke bei 56 und 80 Volt signifikant die längsten Reaktionszeiten aufweisen, während sich bei den Fünfer-Serien mit abnehmender Folge der Reizstärke signifikant kürzere Reaktionszeiten ergeben, für 56 Volt sogar signifikant die kürzesten von allen drei Reihenfolgen. Diese kürzeren Reaktionszeiten dürften bedingt sein durch eine «Alarmierung» der Versuchstiere durch die vorangegangenen starken Reize.

Für unsere Versuchszwecke trachteten wir nach einer Versuchsanordnung, bei der sich die Reaktionszeiten differenzieren sollten:

- a) nach der Stärke des Schmerzreizes in Volt
- b) bei gleicher Reizstärke nach der Art des methodischen Vorgehens (Reizfolge).

Wir erhofften, daß ein Vorgehen mit derartig differenzierbaren Reaktionszeiten später auch Prüfstoffe nach ihrer Art und Dosierung besser differenzieren würde.

Aus diesem Blickwinkel fallen die Reizstärken von 200 Volt, 120 Volt und 0 Volt generell außer Betracht. Es kommen somit für die spätere Verwendbarkeit vor allem die Reizstärken von 56 Volt und 80 Volt in Frage. Ferner war der Unterschied der Reaktion zwischen diesen beiden Reizstärken quantitativ (nicht im Hinblick auf die Signifikanz) am ausgeprägtesten, wenn sie in Reihen von zunehmender Reizstärke gegeben wurden. Deshalb wäre zu erwarten, daß diese Bedingungen auch später bei Verwendung von Prüfstoffen am geeignetsten wären.

### 3.1.2. *Das Verhalten der Schwimmleistung und gleichzeitig der Anreizzeit unter der Einwirkung von Morphinhydrochlorid*

#### a) Das Verhalten der Schwimmleistung

In dieser und der folgenden Versuchsreihe haben wir beide Male einen genau gleich angelegten Schwimmtest ausgeführt. Aus diesem Grunde haben wir die Resultate der Schwimmzeiten beider Versuchsreihen («Replikation» 1 und 2) in einer einzigen Streuungserlegung zusammengefaßt. Die zu Grunde liegenden Eingangswerte sind Durchschnittswerte von je fünf Schwimmzeiten ohne Last und je fünf Schwimmzeiten mit Last pro Replikation und Dose. Da die Schwimmzeiten von 32 mg/kg fast immer den Maximalwert ausmachten, die Ratten also nicht mehr schwimmen konnten und unterzusinken drohten, verzichteten wir bei der Dose von 32 mg/kg auf die systematische Durchführung des Schwimmtestes.

Gemäß der Streuungserlegung in Tabelle 3 ergaben sich signifikante Unterschiede in den Schwimmzeiten, je nachdem, ob die Tiere mit oder ohne Last, und je nachdem mit welcher Dose Morphin sie zu schwimmen hatten. Die auch hier beobachteten signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren sind natürlich nicht überraschend und beruhen auf der unterschiedlichen individuellen Leistungsfähigkeit. Dagegen bestand kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen (Replikationen), was einen Hinweis gibt auf die gute Reproduzierbarkeit der Wirkung des Morphiums und der Schwimmart auf die Leistung.

TABELLE 3

*Streuungszerlegung der Schwimmzeiten unter Einwirkung  
von Morphinhydrochlorid*

( $p < 0,05 = *$ ;  $p < 0,01 = **$ )

Streuungsquelle	Fg	SQ	DQ	F
Total	199	157 155,14	789,72	—
Tiere (S)	9	7 700,53	855,16	8,78**
m./o. Last	1	21 354,17	21 354,17	100,45**
Replikationen (R)	1	29,64	29,64	0,92
Dosen (D)	4	77 745,85	19 436,46	43,13**
SL	9	1 913,28	212,59	2,18*
SR	9	2 899,67	322,19	3,31**
SD	36	16 224,36	450,68	4,62**
LR	1	24,23	24,23	0,22
LD	4	6 521,60	1 630,40	11,18**
RD	4	1 129,61	282,40	0,89
SLR	9	980,63	108,96	1,12
SLD	36	5 249,71	145,83	1,50*
LRD	4	405,99	101,50	1,04
SRD	36	11 467,28	318,54	3,27**
SRLD (= Rest)	36	3 508,59	97,46	—

Wir könnten uns daher im folgenden eigentlich auf die nähere Betrachtung der Wirkung von Schwimmzeit und Morphin beschränken. Trotzdem benützten wir zur Ausführung der nachfolgenden Duncan-Teste die Mittelwerte der Wechselwirkung Schwimmart mal Dose mal Replikation. Der Grund für dieses Vorgehen ergab sich aus der Anlage der beiden Versuchsreihen (1. Replikation = Messung der Schwimmzeit und Analreizezeit; 2. Replikation = Messung der Schwimmzeit und der Fluchtzeit). Die weitere Auswertung der dreifachen Wechselwirkung Schwimmart mal Dose mal Replikation erlaubt uns somit, Vergleiche anzustellen zwischen dem Verhalten der Schwimmzeit und der Analreizezeit einerseits und dem Verhalten der Schwimmzeit und der Fluchtzeit andererseits.

Die Ergebnisse dieser Duncan-Zerlegung sind in den Tabellen 4 und 5 wiedergegeben. Die Tabelle 4 gibt eine Aufschlüsselung der

Schwimmzeiten nach Schwimmart und Dose für die erste Versuchsreihe wieder, bei welcher gleichzeitig auch die Anreizzeit gemessen wurde. Die Tabelle 5 enthält die Aufschlüsselung der Schwimmzeiten für die zweite Versuchsreihe, bei welcher gleichzeitig die Fluchtzeit gemessen wurde.

TABELLE 4

Die Durchschnittswerte (in Minuten) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle  
Schwimmart  $\times$  Dose  $\times$  Replikation für die erste Versuchsreihe

ohne Last:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	16
Durchschnittswerte	0,16	0,20	0,23	0,27	0,57

mit Last:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	16
Durchschnittswerte	0,24	0,34	0,36	0,50	0,99

TABELLE 5

Die Durchschnittswerte (in Minuten) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle  
Schwimmart  $\times$  Dose  $\times$  Replikation für die zweite Versuchsreihe

ohne Last:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	16
Durchschnittswerte	0,16	0,17	0,25	0,30	0,55

mit Last:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	16
Durchschnittswerte	0,23	0,29	0,45	0,62	0,91

Die beiden Tabellen zeigen, daß höhere Dosen generell längere Schwimmzeiten verursachten als niedrigere Dosen, und diese wiederum längere als die Gabe von physiologischer Kochsalzlösung (0 mg/kg Morphium). Ferner sieht man, daß diese Differenzierung in beiden Versuchsreihen beim Schwimmen mit Last bedeutend ausgeprägter zu Tage trat als beim Schwimmen ohne Last.

Die bei der näheren Betrachtung der Signifikanzen von Mittelwert zu Mittelwert zwischen den beiden Versuchsreihen bestehenden leichten Unterschiede beeinträchtigen diese generellen Schlußfolgerungen nicht.

b) Das Verhalten der Analreizzeit

Die der nachfolgenden Streuungserlegung zu Grunde liegenden Eingangswerte sind nicht mehr Einzelwerte, sondern Durchschnittswerte pro Dose und Reizstärke von zwei unmittelbar aufeinander folgenden Fünfer-Serien mit zunehmender Reizstärke.

TABELLE 6

*Streuungserlegung der Reaktionen auf Analreize verschiedener Stärke unter der Einwirkung von Morphinhydrochlorid*

( $p < 0,05 = *$ ;  $p < 0,01 = **$ )

Streuungsquelle	Fg	SQ	DQ	F
Total	299	4 521,80	15,12	—
Tiere (S)	9	89,90	9,99	4,73**
Reizstärken (V)	4	3 520,37	880,09	255,10**
Dosen (D)	5	60,58	12,12	1,95
SV	36	124,11	3,45	1,64*
SD	45	279,02	6,20	2,94**
VD	20	67,35	3,37	1,60
SVD (= Rest)	180	380,47	2,11	—

Aus dieser Streuungserlegung ist ersichtlich, daß die Reizstärken einen hoch signifikanten Unterschied im Verhalten der Reaktionszeiten bewirkten. Die Dosen und die Wechselwirkung Reizstärken mal Dosen ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Zunächst interessierte es uns zu erfahren, wie sich die einzelnen Reizstärken untereinander verhielten. Darüber orientiert der Duncan-Test in Tabelle 7.

TABELLE 7

*Die Durchschnittswerte (in Sekunden) der Streuungsquelle Reizstärke*

Volt	200	120	80	56	0
Durchschnittswerte	0,44	1,41	4,20	6,22	9,94

Es unterscheiden sich also alle fünf Reizstärken signifikant voneinander.

In einem weiteren Schritt untersuchten wir die Wechselwirkung zwischen Reizstärke und Dose.

TABELLE 8

*Die Durchschnittswerte (in Sekunden) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle Reizstärke  $\times$  Dose*

Die Dosen in Abhängigkeit von den Reizstärken

0 Volt:

Dosen in mg/kg	4	8	0	2	16	32
Durchschnittswerte	9,70	9,95	10,00	10,00	10,00	10,00

56 Volt:

Dosen in mg/kg	0	2	16	8	4	32
Durchschnittswerte	4,70	5,00	6,45	6,60	6,70	7,85

80 Volt:

Dosen in mg/kg	2	8	4	0	16	32
Durchschnittswerte	2,95	3,70	3,75	3,95	4,85	5,85

120 Volt:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	32	16
Durchschnittswerte	1,15	1,25	1,30	1,35	1,55	1,85

200 Volt:

Dosen in mg/kg	2	0	4	8	32	16
Durchschnittswerte	0,15	0,25	0,40	0,40	0,65	0,80

Aus der Tabelle 8 ist ersichtlich, daß die Reizstärken von 0 Volt, 120 Volt und 200 Volt keine Dosendifferenzierungen ergeben.

Unsere Vermutung bei der Besprechung der Tabelle 2 hat sich somit bestätigt.

Bei den Reizstärken von 56 und 80 Volt läßt sich eine Dosendifferenzierung feststellen. Die Reaktionszeiten nehmen allerdings bei ansteigenden Dosen nicht mit der selben Regelmäßigkeit zu wie beim oben besprochenen Schwimmtest. So ist beispielsweise bei 56 Volt die Dose von 8 mg/kg signifikant gegen 2 mg/kg, während die nächst höhere Dose von 16 mg/kg sich von 2 mg/kg nicht unterscheidet, oder bei 80 Volt unterscheidet sich 16 mg/kg wohl von 2 mg/kg, nicht aber vom Wert mit physiologischer Kochsalzlösung (0 mg/kg Morphium).

Für unsere Versuchszwecke trachteten wir nach einer Versuchsanordnung, bei welcher sich die Reaktionszeiten differenzieren sollten:

- a) nach der Stärke des Schmerzreizes in Volt
- b) bei gleicher Reizstärke nach der Dosierung des Morphiums.

Wir erhofften, mit einem derartig differenzierbaren Vorgehen auch weitere Prüfstoffe differenzieren zu können.

Die Reizstärken von 0 Volt, 120 Volt und 200 Volt fallen somit außer Betracht, und, wie schon bei der Besprechung der Tabelle 2 ersehen werden konnte, sind es wiederum die Reizstärken von 56 Volt und 80 Volt, welche für unsere Zwecke in Frage kommen.

Die Reizstärke von 56 Volt differenziert nach der Tabelle 8 die Dosen besser als diejenige von 80 Volt. So ist die niedrigste Dose, welche signifikant ist gegen den Kochsalzwert, bei 56 Volt 4 mg/kg, bei 80 Volt erst 32 mg/kg. Die Reizstärke von 80 Volt scheint bereits etwas stark zu sein. Wir entschlossen uns aber, für die folgenden Versuchsreihen, diese nebst der Reizstärke von 56 Volt beizubehalten.

Zusammenfassend können wir nun den Schwimmtest mit dem Analreiztest vergleichen, und ersehen daraus, daß die niedrigste Dose, welche beim Schwimmtest signifikant verschieden ist vom Kochsalzwert, für die Durchschnittswerte des Schwimmens ohne Last 8 mg/kg beträgt, für diejenige des Schwimmens mit Last 2 mg/kg, für den Analreiztest bei 56 Volt 4 mg/kg und bei 80 Volt 32 mg/kg.



Dies bedeutet also, daß die analgetische Wirkung des Morphiums eintritt, bevor eine Verminderung der motorischen Leistungsfähigkeit beim Schwimmen ohne Last feststellbar ist. Beim Schwimmen mit Last tritt diese Verminderung jedoch vor der analgetischen Wirkung ein.

### 3.1.3. *Das Verhalten der Schwimmleistung und gleichzeitig der Fluchtzeit unter der Einwirkung von Morphiumhydrochlorid*

#### a) Das Verhalten der Schwimmleistung

Die Ergebnisse des parallel zum Fluchtttest durchgeführten Schwimmtests wurden bereits in Zusammenhang mit der vorangehenden Versuchsreihe ausgewertet und in den Tabellen 3 und 5 dargestellt.

#### b) Das Verhalten der Fluchtzeit

Die der Streuungszerlegung in Tabelle 9 zu Grunde liegenden Eingangswerte sind Durchschnittswerte von je 7 Einzelversuchen pro Reizstärke und Dose.

TABELLE 9

*Streuungszerlegung der Fluchtzeiten bei verschiedener Reizstärke unter der Einwirkung von Morphiumhydrochlorid*

( $p < 0,05 = *$ ;  $p < 0,01 = **$ )

Streuungsquelle	Fg	SQ	DQ	F
Total	119	294 679,50	2 476,29	—
Tiere (S)	9	40 023,62	4 447,07	2,49**
Reizstärken (V)	1	32 075,43	32 075,43	8,15**
Dosen (D)	5	7 579,61	1 515,92	0,74
SV	9	35 415,68	3 935,08	2,20*
SD	45	92 419,57	2 053,77	1,15
VD	5	6 642,00	1 328,40	0,74
SVD (= Rest)	45	80 523,59	1 789,41	—

In diesen Streuungszerlegungen unterscheiden sich die Reizstärken signifikant, die Dosen aber nicht, auch nicht die Wechsel-

beziehung Reizstärke und Dose. Wir untersuchten mit dem Duncan-Test die Wechselwirkungs-Streuungsquelle Reizstärke mal Dose.

TABELLE 10

*Die Durchschnittswerte (in Minuten) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle Reizstärke  $\times$  Dose*

120 Volt:

Dosen in mg/kg	0	16	8	2	4	32
Durchschnittswerte	0,16	0,27	0,30	0,32	0,56	0,58

200 Volt:

Dosen in mg/kg	8	2	0	16	4	32
Durchschnittswerte	0,031	0,032	0,034	0,036	0,042	0,048

Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich, haben wir bei keiner Reizstärke eine signifikante Dosendifferenzierung erhalten. Da die Reizstärke von 200 Volt durchwegs kurze Reaktionszeiten ergab, war sie eventuell zu stark, um eine Differenzierung der Dosen zu ermöglichen. Bei der Reizstärke von 120 Volt hatten wir dagegen den gegenteiligen Eindruck. Die Tiere flohen oft nicht, obwohl sie deutliche Zeichen von Schmerz zeigten. Auf diese Weise entstanden nicht nur bei den verschiedenen Morphiumdosen, sondern auch bei der Gabe von Kochsalzlösung überlange Fluchtzeiten. Die meisten der hohen Werte erreichten mit 3 Minuten gerade die Maximalzeit, nach welcher entsprechend der Versuchsanordnung der Schmerzreiz wieder ausgeschaltet wurde, obwohl keine Flucht zustande gekommen war.

TABELLE 11

*Anzahl der einzelnen, über 1 Minute langen Fluchtzeiten bei 120 Volt*

Kochsalz	:	5	8 mg/kg	:	6
2 mg/kg	:	7	16 mg/kg	:	4
4 mg/kg	:	12	32 mg/kg	:	12

Die Einzelwerte von mehr als 1 Minute Dauer scheinen wahllos unregelmäßig auf die einzelnen Dosen verteilt zu sein und sind wohl mit ein Grund für die Undifferenziertheit in den Dosen.

Tabelle 12 stellt die selbe Streuungszerlegung dar wie Tabelle 9, mit dem Unterschied, daß alle Werte von mehr als 1 Minute Dauer herausgenommen worden sind, um feststellen zu können, ob sich nach der Eliminierung dieser starken Streuungsursache jetzt eine deutlichere Dosendifferenzierung nachweisen ließe.

TABELLE 12

*Streuungszerlegung der Fluchtzeiten bei verschiedener Reizstärke ohne die Einzelwerte von mehr als 1 Minute Dauer unter der Einwirkung von Morphinhydrochlorid*

( $p < 0,05 = *$ ;  $p < 0,01 = **$ )

Streuungsquelle	Fg	SQ	DQ	F
Total	119	15 091,52	126,82	—
Tiere (S)	9	1 072,91	119,21	1,28
Reizstärken (V)	1	1 277,27	1 277,27	11,34**
Dosen (D)	5	1 465,75	293,15	2,64*
SV	9	1 013,62	112,62	1,21
SD	45	5 002,77	111,17	1,19
VD	5	1 069,79	213,96	2,30*
SVD (= Rest)	45	4 189,41	93,10	—

Aus der Tabelle 12 zeigt sich, daß die Dosen sich jetzt signifikant unterscheiden; ebenso ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei der Wechselwirkung Dose mal Reizstärke. Dies prüften wir näher mit dem Duncan-Test.

TABELLE 13

*Die Durchschnittswerte (in Minuten) der Wechselwirkungs-Streuungsquelle Reizstärke  $\times$  Dose*

120 Volt:

Dosen in mg/kg	0	2	4	8	16	32
Durchschnittswerte	0,05	0,05	0,08	0,08	0,11	0,24

200 Volt:

Dosen in mg/kg	8	0	2	16	4	32
Durchschnittswerte	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05

Mit den Berechnungen von Tabelle 13 erzielten wir nur unwesentlich bessere Ergebnisse als diejenigen von Tabelle 10; der einzige Unterschied ist der, daß jetzt 32 mg/kg bei 120 Volt als einzige Dose signifikant verschieden ist vom Kochsalzwert.

### 3.2. Pharmakologische Untersuchungen

Die Ergebnisse der 16 pharmakologischen Untersuchungen haben wir gleich ausgewertet wie die bisherigen Versuche:

- Streuungszerlegung der Analreizzeiten
- Streuungszerlegung der Schwimmzeiten
- Duncan-Test mit den Durchschnittswerten der Wechselwirkung Dose mal Reizstärke, resp. Dose mal Schwimmtart, aus den beiden Streuungszerlegungen.

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, und um die Ergebnisse von Versuchsreihe zu Versuchsreihe rascher vergleichen zu können, haben wir die Mittelwerte pro Dose und Reizart, resp. Schwimmtart nicht mehr tabellarisch, sondern graphisch dargestellt. Aus dem gleichen Grunde wurden die Tabellen der Streuungszerlegungen auf die Wiedergabe der entscheidenden Werte, nämlich Größe der Reststreuung und Größe der signifikanten F-Werte beschränkt.

1. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Veronal-Natrium

Die Streuungszerlegungen ergaben folgende Resultate:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,61 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	19,69 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Reizstärken	:	55,09 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Reizstärken	:	2,26 (Fg = 9; $p < 0,05$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	8,18 (Fg = 36; $p < 0,01$ )

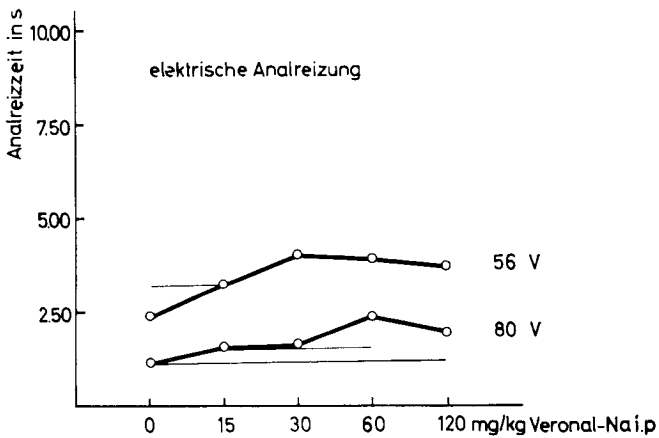
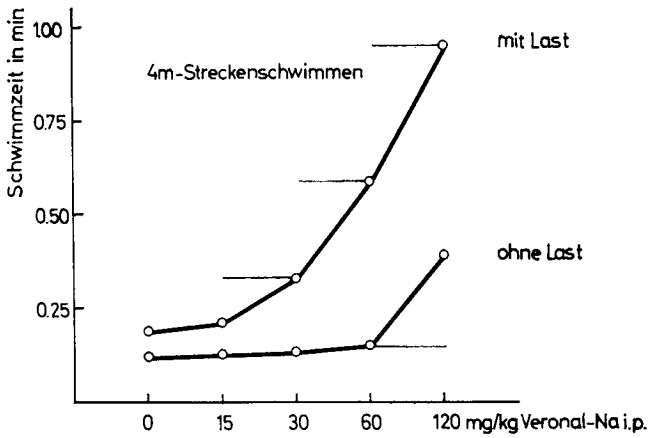


ABBILDUNG I

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose haben wir in der Abbildung I in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Die dem Duncan-Test in Abbildung 1 zu Grunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,54 bei einem Freiheitsgrad von 4 die Signifikanz nicht.

beim Schwimmtest:

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 93,41 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	3,12 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Schwimmart	:	143,11 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Dosen	:	79,10 (Fg = 4; $p < 0,01$ )
– Schwimmart $\times$ Dose	:	25,54 (Fg = 4; $p < 0,01$ )

Aus dem Kurvenverlauf des Analreiztestes in Abbildung 1 ersehen wir zunächst, daß die Analreizzeiten bei 56 Volt zunächst zunehmen bis zur Dose von 30 mg/kg, dann für 60 mg/kg und 120 mg/kg wieder abnehmen. Bei 80 Volt haben wir ebenfalls eine Zunahme, aber bis und mit 60 mg/kg, während die Dose von 120 mg/kg wieder kürzere Analreizzeiten ergibt.

Betrachten wir die Signifikanz, so zeigt sich, daß bei 56 Volt die Dose von 15 mg/kg sowie alle übrigen Dosen verschieden ist vom Kochsalzwert, die einzelnen Dosen untereinander aber nicht. Bei 80 Volt ist die Dose von 60 mg/kg verschieden von 15 mg/kg, diejenige von 120 mg/kg verschieden vom Kochsalzwert.

Bei der Betrachtung des Schwimmtestes in der selben Abbildung läßt sich eine deutliche Dosenabhängigkeit der Schwimmzeiten feststellen. Diese ist für die Schwimmzeiten mit Last ausgeprägter als für diejenigen ohne Last, wo die Schwimmzeiten bis und mit 60 mg/kg nur schwach ansteigen.

Für die Schwimmart mit Last ist die Zunahme schon bei 30 mg/kg gegen 15 mg/kg statistisch gesichert und jede höhere Dosis gegen die nächsttiefere; für die Schwimmart ohne Last hingegen ist erst 120 mg/kg signifikant verschieden von 60 mg/kg.

Der zusammenfassende Vergleich zwischen dem Analreiztest und dem Schwimmtest ergibt, daß die niedrigste Dose, welche beim Analreiztest signifikant vom Kochsalzwert ist, für die Reizstärke von 56 Volt 15 mg/kg beträgt, für diejenige von 80 Volt 60 mg/kg, beim Schwimmtest für das Schwimmen ohne Last 120 mg/kg, für das Schwimmen mit Last 30 mg/kg.

Dies bedeutet also, daß die analgetische Wirkung des Veronal-Natrium eintritt, bevor eine Verminderung der motorischen Leistungsfähigkeit erfolgt beim Schwimmen ohne Last. Beim Schwimmen mit Last zeigt sich diese Verminderung jedoch vor der analgetischen Wirkung für die Reizstärke von 80 Volt.

2. und 3. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Chlorpromazin

Mit den Streuungserlegungen erhielten wir folgende Ergebnisse:

1. *Chlorpromazin in niedrigen Dosen (2. Versuchsreihe)*

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärke mal Dosen) betrug 1,24 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte waren signifikant:

- Tiere	:	6,44 (Fg = 9; p < 0,01)
- Reizstärken	:	49,85 (Fg = 1; p < 0,01)
- Tiere × Dosen	:	1,74 (Fg = 36; p < 0,05)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 2a zu Grunde liegende Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,64 bei einem Freiheitsgrad von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 20,54 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte waren signifikant:

- Tiere	:	3,02 (Fg = 9; p < 0,01)
- Schwimmarten	:	87,69 (Fg = 1; p < 0,01)
- Dosen	:	4,13 (Fg = 4; p < 0,01)
- Schwimmarten × Dosen	:	3,89 (Fg = 4; p < 0,01)

2. *Chlorpromazin in höheren Dosen (3. Versuchsreihe)*

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 1,69 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

- Tiere	:	8,34 (Fg = 9; p < 0,01)
- Reizstärken	:	33,72 (Fg = 1; p < 0,01)
- Dosen	:	3,28 (Fg = 4; p < 0,01)
- Tiere × Dosen	:	4,40 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 2b zu Grunde liegende Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,28 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 227,49 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

- Tiere	:	1,99 (Fg = 9; p < 0,05)
- Schwimmarten	:	199,39 (Fg = 1; p < 0,01)
- Dosen	:	18,49 (Fg = 4; p < 0,01)
- Tiere × Dosen	:	2,47 (Fg = 36; p < 0,01)
- Schwimmarten × Dosen	:	6,20 (Fg = 4; p < 0,01)

Betrachten wir den Kurvenverlauf des Analreiztestes in Abbildung 2a, so zeigt sich, daß bei der Reizstärke von 56 Volt die Analreizzeiten zunächst zunehmen, bei der Dose von 1 mg/kg wieder etwas abnehmen, um für die nächsten Dosen bis und mit 4 mg/kg fortlaufend anzusteigen. Aus dem Teil b ersehen wir, daß die Analreizzeiten ansteigen bis und mit 8 mg/kg und für die beiden nächst höheren Dosen wieder absinken. Für 80 Volt bewegt sich die Kurve zunächst nur schwach auf und ab und steigt an bei 4 mg/kg, um dann im Teil b der Abbildung wiederum bei der Dose von 8 mg/kg ihr Maximum zu erreichen. Dann erfolgt ein analoges Absinken wie bei 56 Volt.

Untersuchen wir die Signifikanzen bei 56 Volt, so ergibt sich zunächst aus dem Teil a, daß sich 2 mg/kg vom Kochsalzwert und 4 mg/kg von 1 mg/kg unterscheiden; weiterhin beobachten wir im Teil b signifikante Differenzen zwischen 4 mg/kg und dem Kochsalzwert und zwischen 8 mg/kg und 4 mg/kg. Bei 80 Volt ergibt sich erst im Teil b der Abbildung ein signifikanter Unterschied, nämlich zwischen 16 mg/kg und 4 mg/kg.



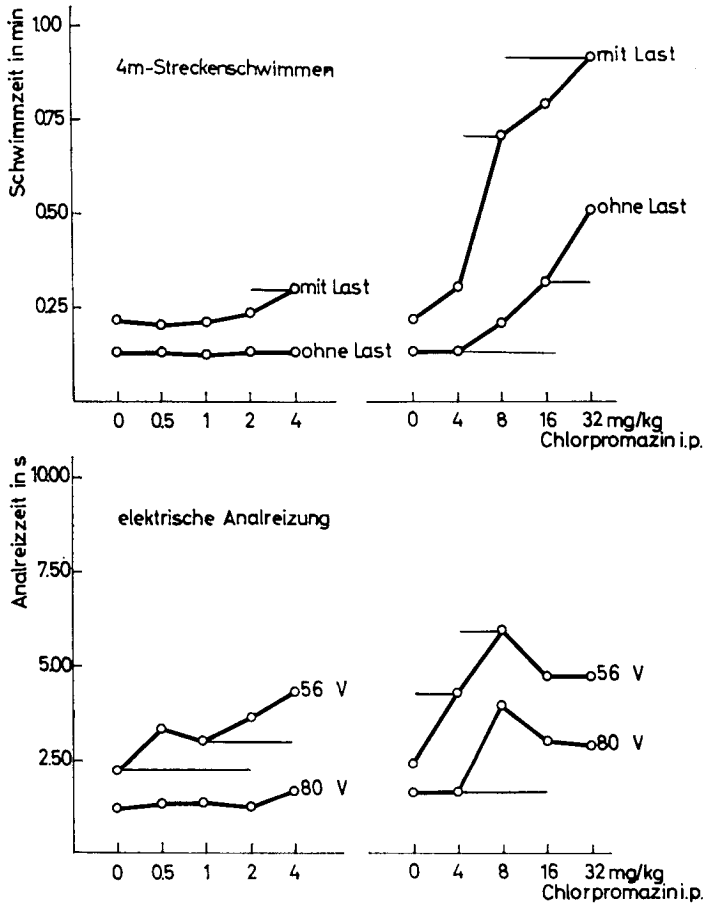


ABBILDUNG 2

(linke Hälfte = a; rechte Hälfte = b)

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmtart mal Dose, haben wir in der Abbildung 2 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Beim Schwimmtest erweisen sich die Schwimmzeiten als dosenabhängig, und zwar für die Schwimmart mit Last viel deutlicher als für die Schwimmart ohne Last. Dies kommt allerdings erst im Teil b der Abbildung richtig zum Ausdruck.

Für die Schwimmart mit Last sind im Teil a 4 mg/kg signifikant verschieden von 2 mg/kg und im Teil b 8 mg/kg von 4 mg/kg sowie 32 mg/kg von 8 mg/kg. Für die Schwimmart ohne Last sind 16 mg/kg gegen 4 mg/kg sowie 32 mg/kg gegen 16 mg/kg statistisch gesichert.

Wenn wir den Analreiztest mit dem Schwimmtest für beide Teile der Abbildung zusammenfassend vergleichen, resultiert, daß die niedrigste Dose, welche beim Analreiztest für 56 Volt signifikant verschieden ist vom Kochsalzwert, 2 mg/kg beträgt, für 80 Volt 8 mg/kg, beim Schwimmtest mit Last 4 mg/kg, für die Schwimmart ohne Last 16 mg/kg.

Die analgetische Wirkung des Chlorpromazins tritt also für die Reizstärke von 56 Volt ein, bevor die motorische Leistungsfähigkeit vermindert ist, für die Reizstärke von 80 Volt hingegen später als für die Schwimmart mit Last.

4. und 5. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Pyramidon

#### 1. *Pyramidon parenteral* (4. Versuchsreihe)

beim Analreiztest:

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,85 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Die folgenden F-Werte waren signifikant:

– Tiere	:	20,58 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Reizstärken	:	42,73 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Dosen	:	6,57 (Fg = 4; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	2,79 (Fg = 36; $p < 0,01$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 3a zu Grunde liegende Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,99 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 13,46 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Die folgenden F-Werte waren signifikant:

- Tiere	:	20,52 (Fg = 9; p < 0,01)
- Schwimmarten	:	21,76 (Fg = 1; p < 0,01)
- Tiere × Schwimmarten	:	11,21 (Fg = 9; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 3a zu Grunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 2,27 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Beim Analreiztest in Abbildung 3a verlaufen die Kurven in einer Dosenabhängigkeit, vor allem bei 56 Volt. Die Kurve nimmt bei 15 mg/kg zunächst schwach, bei 30 mg/kg eindeutig zu, verbleibt bis 60 mg/kg und steigt bei 120 mg/kg nochmals deutlich auf. Bei 80 Volt sind die Zunahmen zunächst gering; erst bei 120 mg/kg erfolgt ein relativ starker Anstieg.

Statistisch gesichert sind für 56 Volt 30 mg/kg gegen den Kochsalzwert, 60 mg/kg gegen 15 mg/kg und 120 mg/kg gegen 60 mg/kg; für 80 Volt haben wir eine Signifikanz von 120 mg/kg gegen 60 mg/kg.

Was den Schwimmtest betrifft, ändern sich die Schwimmzeiten für die Schwimmart ohne Last praktisch nicht, für die Schwimmart mit Last nehmen sie bei der ersten Dose nur schwach zu, bei der nächsten wieder etwas ab und erst bei 60 mg/kg merklich zu; ebenso erfolgt für 120 mg/kg noch eine kleine Zunahme.

Hier sind lediglich bei der Schwimmart mit Last signifikante Unterschiede eingetreten, und zwar 60 mg/kg gegen 30 mg/kg und 120 mg/kg gegen 15 mg/kg.

Bei der vergleichenden Betrachtung von Analreiztest und Schwimmtest ergibt sich als niedrigste Dose, welche signifikant ist gegen den Kochsalzwert, beim Analreiztest 30 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt und 120 mg/kg für die Reizstärke von 80 Volt, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 120 mg/kg.

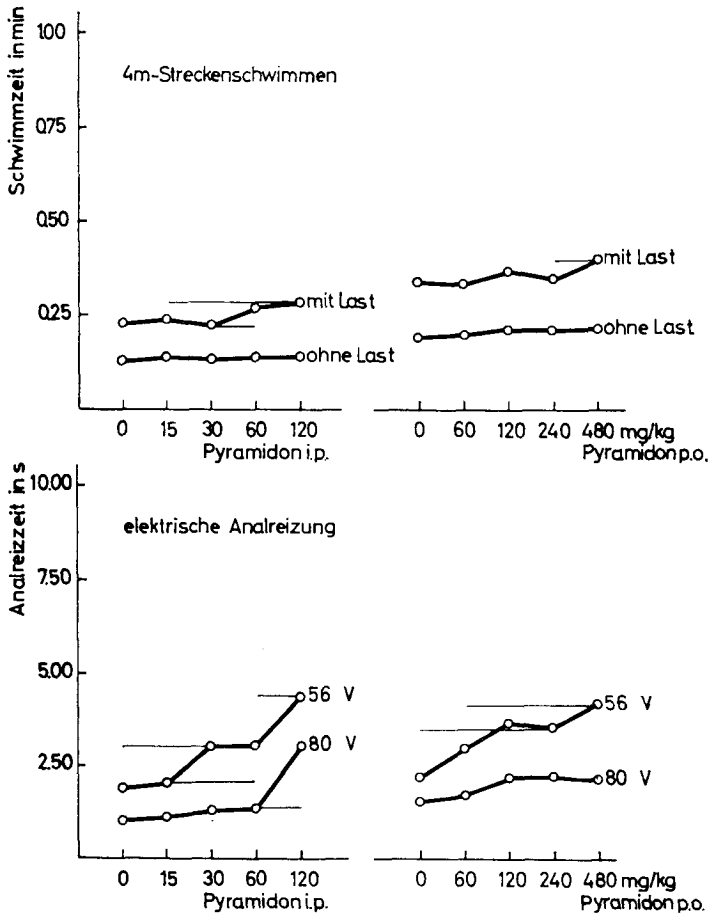


ABBILDUNG 3

(linke Hälfte = a, rechte Hälfte = b)

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmmarten mal Dose, haben wir in der Abbildung 3 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

## 2. Pyramidon peroral (5. Versuchsreihe)

Die Streuungszerlegungen ergaben folgende Resultate:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,65 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 32.

Folgende F-Werte waren statistisch gesichert:

- Tiere	:	4,97 (Fg = 8; $p < 0,01$ )
- Reizstärken	:	77,12 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
- Tiere $\times$ Dosen	:	2,83 (Fg = 1; $p < 0,05$ )
- Tiere $\times$ Dosen	:	2,75 (Fg = 32; $p < 0,01$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 3b zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,72 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 11,27 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 32.

Folgende F-Werte waren statistisch gesichert:

- Tiere	:	7,97 (Fg = 8; $p < 0,01$ )
- Schwimmarten	:	106,65 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
- Tiere $\times$ Schwimmarten	:	4,29 (Fg = 8; $p < 0,01$ )
- Tiere $\times$ Dosen	:	1,84 (Fg = 32; $p < 0,05$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 3b zugrunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,29 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Der Teil b der Abbildung 3 weist keine so eindeutige Dosenabhängigkeit auf wie der Teil a beim Analreiztest. Bei 56 Volt steigt die Kurve zunächst auf bis 120 mg/kg, knickt ab bei 240 mg/kg und erreicht ihr Maximum bei 480 mg/kg. Bei 80 Volt erfolgt ein Anstieg bis und mit 120 mg/kg, dann ein schwaches Abflachen.

Signifikante Unterschiede treten lediglich bei 56 Volt auf, nämlich für 240 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert und 480 mg/kg gegen 60 mg/kg.

Der Schwimmtest hat für die Schwimmart ohne Last eine praktisch parallel zur Abszisse verlaufende Kurve ergeben, für die Schwimmart mit Last eine Kurve, welche, unabhängig von den Dosen, schwach auf- und absteigt und erst bei 480 mg/kg ihr Maximum erreicht. Als einzige Dose ist 480 mg/kg signifikant gegen 240 mg/kg, nicht aber gegen den Gummiarabicum-Wert für die Schwimmart mit Last.

Bei der Gegenüberstellung von Analreiztest und Schwimmtest erweist sich als niedrigste Dose, welche gegen den Gummiarabicum-Wert statistisch gesichert ist, beim Analreiztest 120 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt, beim Schwimmtest 480 mg/kg gegen 240 mg/kg, nicht aber gegen den Gummiarabicum-Wert, für die Schwimmart mit Last.

Bei beiden Applikationsarten tritt somit die analgetische Wirkung eindeutig vor der Verminderung der motorischen Leistung ein, mit Ausnahme der Reizstärke von 80 Volt bei der parenteralen Versuchsreihe, wo die Wirkung bei der selben Dose erfolgt wie beim Schwimmtest.

## 6. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Butazolidin

Mit den Streuungserlegungen erhielten wir folgende Ergebnisse:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,27 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Es waren folgende F-Werte signifikant:

- Tiere	:	40,33 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
- Reizstärken	:	28,08 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
- Dosen	:	2,73 (Fg = 4; $p < 0,05$ )
- Tiere $\times$ Reizstärken	:	4,41 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
- Tiere $\times$ Dosen	:	2,74 (Fg = 36; $p < 0,01$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 4 zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,37 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

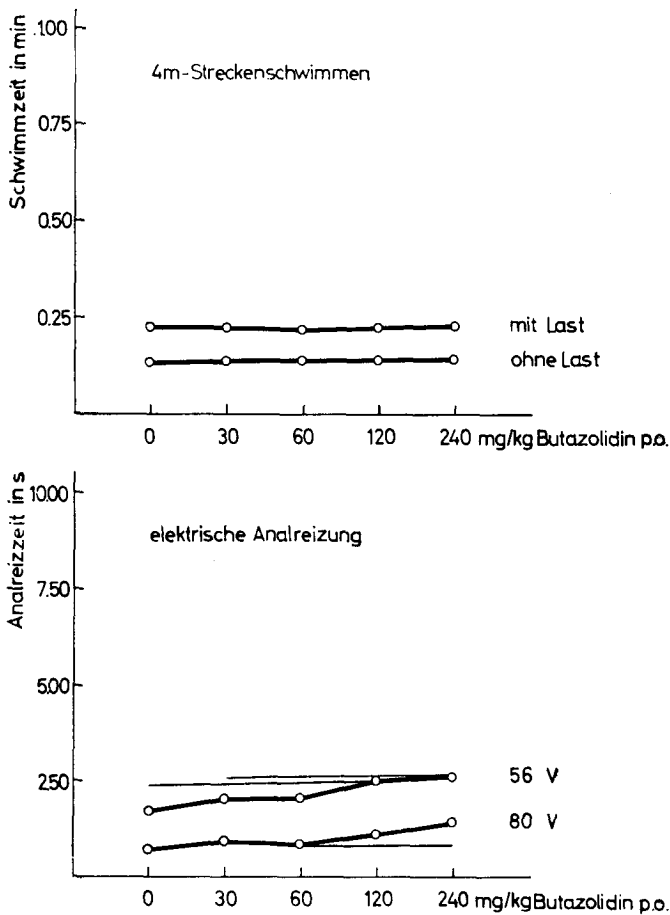


ABBILDUNG 4

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose, haben wir in der Abbildung 4 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 1,85 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Es waren folgende F-Werte signifikant:

– Tiere	:	25,35 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	129,14 (Fg = 1; p < 0,01)
– Tiere × Schwimmarten	:	7,58 (Fg = 9; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	1,91 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 4 zugrunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,26 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Beim Analreiztest in Abbildung 4 erfährt die Kurve für 56 Volt zunächst kaum einen merklichen Anstieg, dafür aber bei 120 mg/kg, und weist ihren höchsten Punkt bei 240 mg/kg auf. Analog verläuft die Kurve für 80 Volt.

Betrachten wir die Signifikanzen, so unterscheiden sich für 56 Volt 120 mg/kg vom Gummiarabicum-Wert und 240 mg/kg von 30 mg/kg, bei 80 Volt 240 mg/kg von 60 mg/kg.

Was den Schwimmtest anbelangt, so sind die Kurven für beide Schwimmarten mehr oder weniger parallel zur Abszisse. Es sind keine statistisch gesicherten Differenzen zu verzeichnen.

Die niedrigste Dose, welche signifikant ist gegen den Gummiarabicum-Wert, ist somit beim Analreiztest für 56 Volt 120 mg/kg, für 80 Volt 240 mg/kg.

Es handelt sich bei diesem Prüfstoff um eine analgetische Wirkung ohne Beeinträchtigung der motorischen Leistung bei den verwendeten Dosierungen.

7. und 8. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Phenacetin

Die Ergebnisse der Streuungszerlegungen sind folgende:

1. *Phenacetin in niedrigeren Dosen (7. Versuchsreihe)*

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,44 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.



Wir erhielten die folgenden signifikanten F-Werte:

– Tiere	:	9,39 (Fg = 9; p < 0,01)
– Reizstärken	:	20,33 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	4,19 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	5,64 (Fg = 36; p < 0,01)
– Reizstärke × Dosen	:	2,73 (Fg = 4; p < 0,05)

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 2,65 bei einem Freiheitsgrad von 36.

Wir erhielten die folgenden signifikanten F-Werte:

– Tiere	:	9,55 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	164,67 (Fg = 1; p < 0,01)
– Tiere × Schwimmarten	:	4,33 (Fg = 9; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	1,94 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 5a zugrunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,49 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*2. Phenacetin in höheren Dosen (8. Versuchsreihe)*

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,37 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Wir erhielten die folgenden signifikanten F-Werte:

– Tiere	:	5,38 (Fg = 9; p < 0,01)
– Reizstärken	:	39,85 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	4,81 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	3,81 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 5b zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 2,22 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 1,08 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

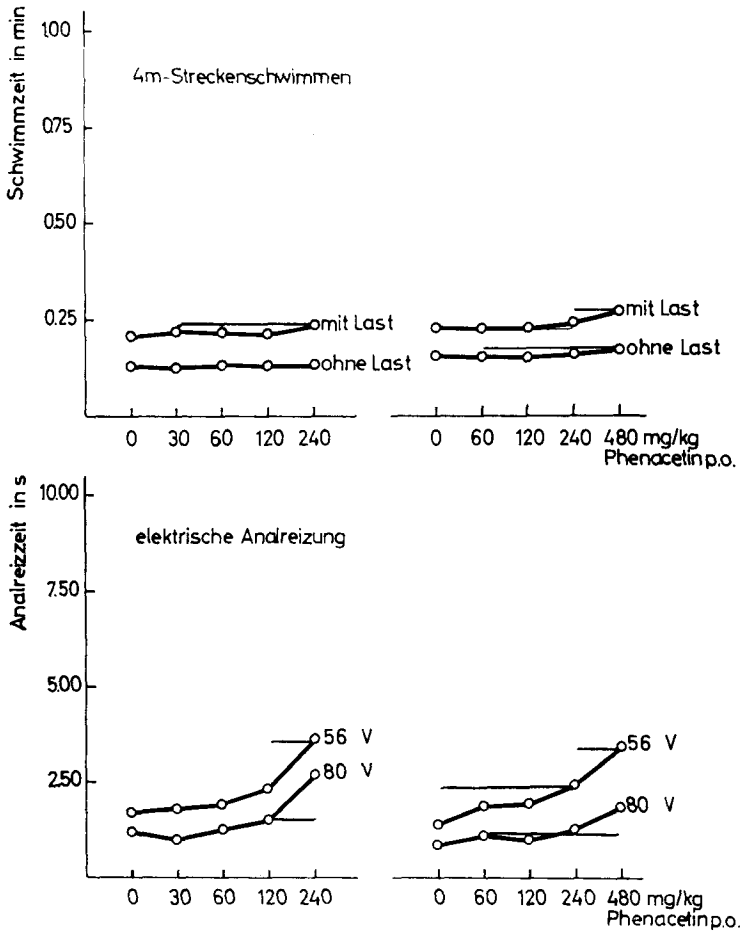


ABBILDUNG 5

(linke Hälfte = a; rechte Hälfte = b)

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose, haben wir in der Abbildung 5 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Wir erhielten die folgenden signifikanten F-Werte:

– Tiere	:	31,62 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmmarten	:	285,79 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	3,77 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Schwimmmarten	:	5,26 (Fg = 9; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	5,82 (Fg = 36; p < 0,01)
– Schwimmmarten × Dosen	:	7,35 (Fg = 4; p < 0,01)

Bei der Betrachtung der Abbildung 5 zeigt sich beim Analreiztest eine Dosenabhängigkeit der Analreizzeiten, welche vor allem für die Reizstärke von 56 Volt und besonders im Teil b in Erscheinung tritt. Bei 56 Volt im Teil a nehmen die Analreizzeiten zunächst nur schwach zu bis zu 120 mg/kg und verlängern sich dann merklich bis 240 mg/kg. Aus dem Teil b ist ersichtlich, daß von 240 mg/kg auf 480 mg/kg ein weiterer Anstieg erfolgt. Bei 80 Volt weist die Kurve bei der ersten Dose im Teil a eine geringere Verminderung der Analreizzeit auf; dann erfolgt ein kleiner Anstieg und ein merklicher bei der Dose von 240 mg/kg. Was den Teil b anbelangt, haben wir erst einen merklichen Aufstieg der Kurve bei 480 mg/kg zu verzeichnen.

Signifikant sind folgende Dosen bei 56 Volt: 240 mg/kg gegen 120 mg/kg und im Teil b 240 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert und 480 mg/kg gegen 240 mg/kg; bei 80 Volt: 240 mg/kg gegen 120 mg/kg und im Teil b 480 mg/kg gegen 60 mg/kg.

Die Kurven des Schwimmtestes verändern sich nur geringfügig, vor allem im Teil a. Die Schwimmart mit Last weist erst bei 240 mg/kg einen kleinen Anstieg der Kurve auf und im Teil b einen nochmaligen bei 480 mg/kg, während für die Schwimmart ohne Last erst im Teil b eine kleine Erhöhung der Reaktionszeit erfolgt bei der Dose von 480 mg/kg.

Die Signifikanzen sind im Teil a für die Schwimmart mit Last: 240 mg/kg gegen 30 mg/kg, und im Teil b für dieselbe Schwimmart 240 mg/kg gegen 120 mg/kg und 480 mg/kg gegen 240 mg/kg, für die Schwimmart ohne Last 480 mg/kg gegen 60 mg/kg.

Der zusammenfassende Vergleich der beiden Teste ergibt, daß die erste Dose, welche signifikant ist gegen den Gummiarabicum-Wert, beim Analreiztest im Teil a für 56 Volt und 80 Volt 240 mg/kg beträgt, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 240 mg/kg, im Teil b für den Analreiztest bei 56 Volt 240 mg/kg,

für 80 Volt 480 mg/kg, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 240 mg/kg; für die Schwimmart ohne Last besteht keine Signifikanz.

Daraus ergibt sich, daß die analgetische Wirkung für den Teil a der Abbildung gleichzeitig eintritt wie die Verminderung der motorischen Leistung für die Schwimmart mit Last; für den Teil b erfolgt die analgetische Wirkung für die Reizstärke von 56 Volt ebenfalls gleichzeitig wie die Wirkung für die Schwimmart mit Last und früher als diejenige für die Schwimmart ohne Last; für 80 Volt tritt die analgetische Wirkung gleichzeitig ein wie die Wirkung für die Schwimmart ohne Last und später als diejenige für die Schwimmart mit Last.

9. und 10. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Aspirin

Mit den Streuungserlegungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. *Aspirin in niedrigeren Dosen (9. Versuchsreihe)*

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,81 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	8,69 (Fg = 9; p < 0,01)
– Reizstärken	:	49,61 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	2,70 (Fg = 4; p < 0,05)
– Tiere × Dosen	:	2,12 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 6 a zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,68 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmartern mal Dosen) betrug 0,54 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

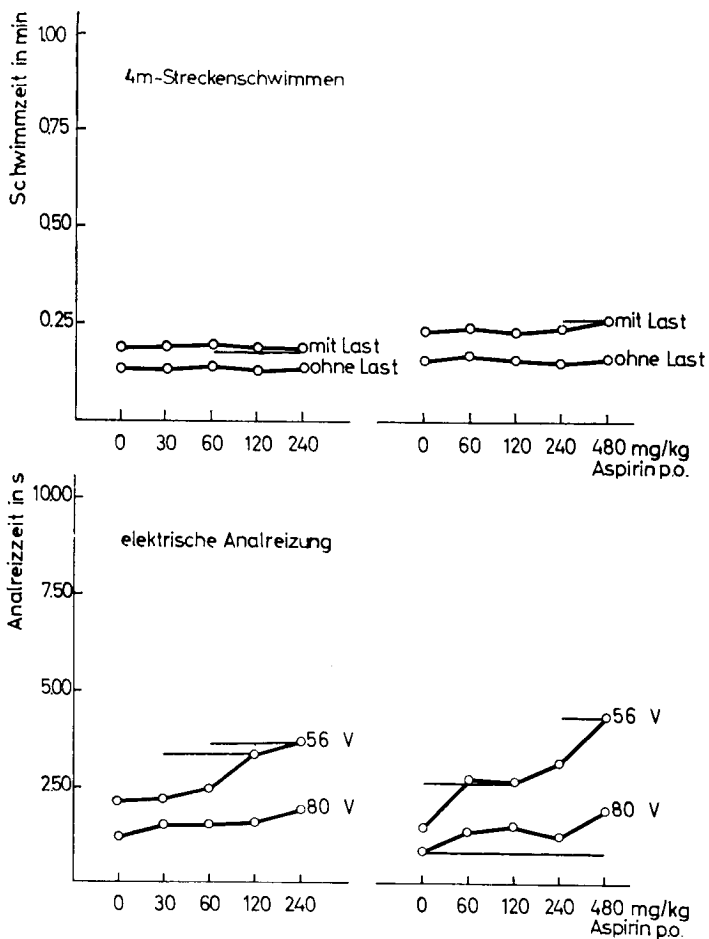


ABBILDUNG 6

(linke Hälfte = a; rechte Hälfte = b)

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmtart mal Dose, haben wir in der Abbildung 6 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	38,48 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	327,81 (Fg = 1; p < 0,01)
– Tiere × Schwimmarten	:	4,61 (Fg = 9; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	1,78 (Fg = 36; p < 0,05)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 6a zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,61 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

## 2. Aspirin in höheren Dosen (10. Versuchsreihe)

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,79 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	9,39 (Fg = 9; p < 0,01)
– Reizstärken	:	29,56 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	3,51 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Reizstärken	:	2,51 (Fg = 9; p < 0,05)
– Tiere × Dosen	:	3,54 (Fg = 36; p < 0,01)
– Reizstärken × Dosen	:	2,78 (Fg = 4; p < 0,05)

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 4,96 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	9,44 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	189,57 (Fg = 1; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 6b zugrunde liegende Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,60 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Aus der Abbildung 6 ist ersichtlich, daß beim Analreiztest bei 56 Volt, vor allem im Teil b, eine Dosenabhängigkeit der Reaktionszeiten vorliegt.

Der Anstieg der Kurve erfolgt zunächst nur gering, nimmt deutlich zu bei 120 mg/kg und nochmals bei 240 mg/kg; im Teil b

steigt sie schon für 60 mg/kg an, dann wieder für 240 mg/kg und erreicht ihr Maximum bei 480 mg/kg. Die Analreizzeiten für 80 Volt nehmen mit zunehmenden Dosen nur unbedeutend zu, im Teil b für die Dose von 240 mg/kg sogar ab. Erst bei 480 mg/kg erfolgt eine eindeutige Verlängerung.

Signifikant sind bei 56 Volt 240 mg/kg gegen 60 mg/kg und 120 mg/kg gegen 30 mg/kg, im Teil b 120 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert, und 480 mg/kg gegen 240 mg/kg, bei 80 Volt 480 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert.

Die Kurven für den Schwimmtest erfahren für die Schwimmtart ohne Last nur geringfügige Zu- und Abnahmen, für die Schwimmtart mit Last erreicht die schwach ansteigende Kurve im Teil a ihr Maximum bei 60 mg/kg; dann erfolgt wieder ein schwaches Absinken; im Teil b verläuft die Kurve mehr oder weniger parallel zur Abszisse und erhöht sich erst bei 480 mg/kg gering.

Signifikant sind für die Schwimmtart mit Last 60 mg/kg gegen 240 mg/kg und 480 mg/kg gegen 240 mg/kg.

Wenn wir zusammenfassend in beiden Versuchsreihen die Wirkungsweise von Aspirin in den beiden Testen vergleichen, so zeigt sich, daß beim Analreiztest bei 56 Volt im Teil a die niedrigste Dose, welche gegen den Gummiarabicum-Wert statistisch gesichert ist, 120 mg/kg beträgt, im Teil b hingegen 60 mg/kg, für 80 Volt 480 mg/kg, beim Schwimmtest für die Schwimmtart mit Last 480 mg/kg.

Das bedeutet also, daß die analgetische Wirkung bei 56 Volt eintritt, bevor eine Verminderung der motorischen Leistung stattgefunden hat; bei 80 Volt tritt die Wirkung bei derselben Dose ein wie bei der Schwimmtart mit Last.

11. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Morphinhydrochlorid

Mit den Streuungszerlegungen erhielten wir folgende Resultate:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrate der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 1,38 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

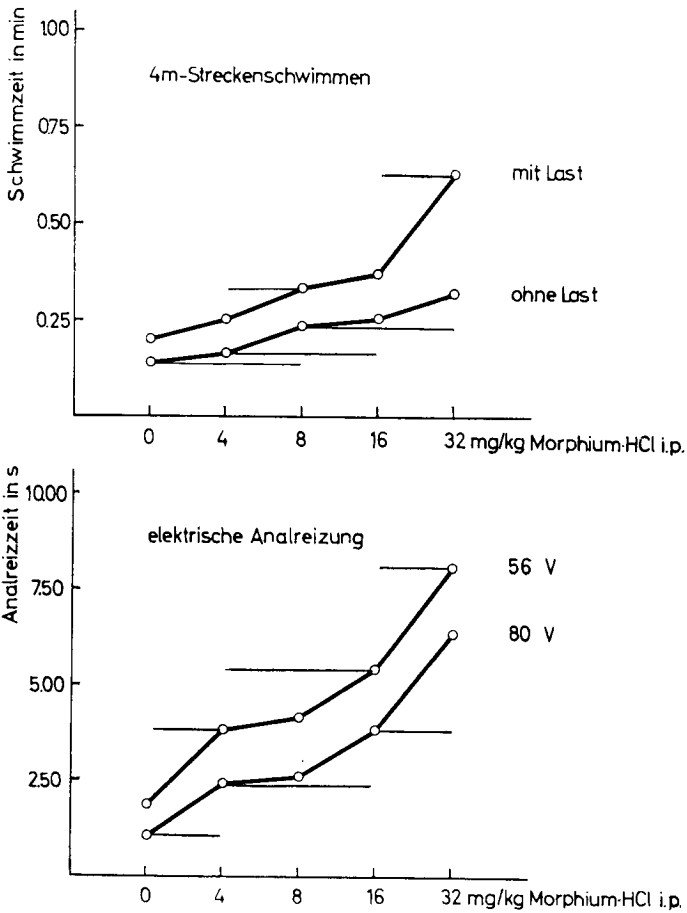


ABBILDUNG 7

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmtart mal Dose, haben wir in der Abbildung 7 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).



Folgende F-Werte waren signifikant:

– Tiere	:	15,72 (Fg = 9; p < 0,01)
– Reizstärken	:	37,13 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	11,53 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	5,78 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 7 zugrunde liegende Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,38 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 65,36 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte waren signifikant:

– Tiere	:	24,36 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	43,24 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	5,69 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	7,58 (Fg = 36; p < 0,01)
– Schwimmart × Dosen	:	7,93 (Fg = 4; p < 0,01)

Mit dieser Substanz haben wir, wie aus Abbildung 7 ersichtlich ist, sowohl beim Analreiztest als auch beim Schwimmtest eine eindeutige Dosenabhängigkeit der Analreizeiten bzw. Schwimmzeiten erhalten. Alle Kurven steigen mit zunehmenden Dosen ausnahmslos an.

Betrachten wir die Signifikanzen, so sind beim Analreiztest für 56 Volt 4 mg/kg gegen den Kochsalzwert, 16 mg/kg gegen 4 mg/kg und 32 mg/kg gegen 16 mg/kg statistisch gesichert, für 80 Volt 4 mg/kg gegen den Kochsalzwert, 16 mg/kg gegen 4 mg/kg und 32 mg/kg gegen 16 mg/kg.

Beim Schwimmtest sind folgende Unterschiede signifikant: für die Schwimmart mit Last 8 mg/kg gegen 4 mg/kg und 32 mg/kg gegen 16 mg/kg, für die Schwimmart ohne Last 8 mg/kg gegen den Kochsalzwert, 16 mg/kg gegen 4 mg/kg und 32 mg/kg gegen 8 mg/kg.

Vergleichen wir die beiden Teste miteinander, so ergibt sich als kleinste Dose, welche signifikant ist gegen den Kochsalzwert, beim Analreiztest für 56 und 80 Volt 4 mg/kg, beim Schwimmtest für beide Schwimmarten 8 mg/kg.

Das bedeutet, daß die analgetische Wirkung vor der Verminderung der motorischen Leistung eintritt.

12. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Coffein

Die Streuungszerlegungen ergaben folgende Resultate:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,13 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Die folgenden F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	10,85 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Reizstärken	:	35,88 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	3,85 (Fg = 36; $p < 0,01$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 8 zugrunde gelegte Wechselstreuung Reizstärke mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 0,77 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 6,45 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Die folgenden F-Werte erreichten die Signifikanz:

– Tiere	:	24,93 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Schwimmarten	:	46,32 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Schwimmarten	:	10,51 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	1,85 (Fg = 36; $p < 0,01$ )

Die dem Duncan-Test in Abbildung 8 zugrunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,23 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Wie aus Abbildung 8 erhellt, wird mit dieser Substanz bei allen Dosen nur eine geringe Abweichung vom Gummiarabicum-Wert erhalten. Beim Analreiztest tendiert die Kurve, bei 80 Volt mit zunehmender Dose eher etwas abzunehmen; bei 56 Volt schwankt die Kurve zwischen geringen Zu- und Abnahmen. Dies ist eben-

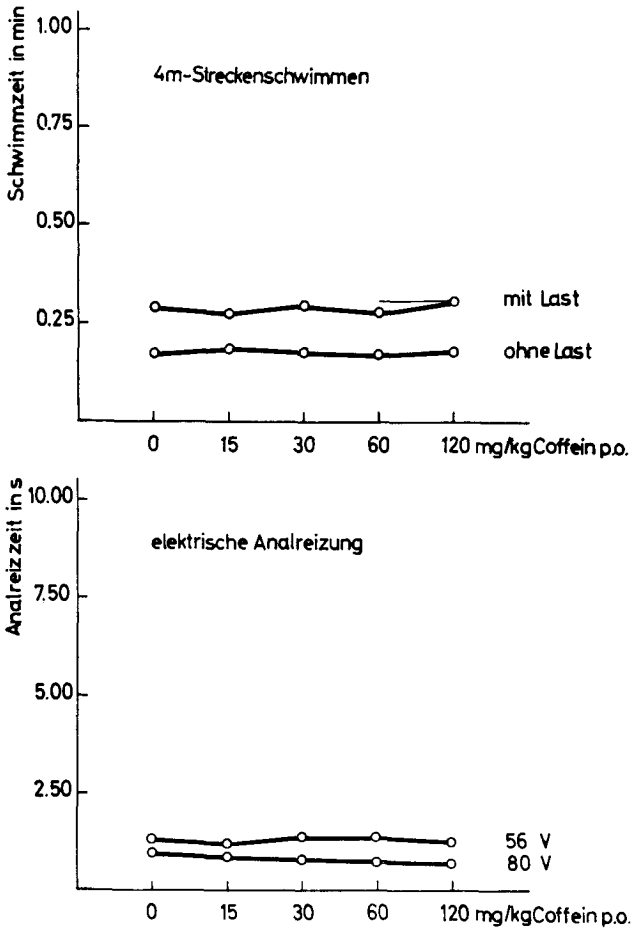


ABBILDUNG 8

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose, haben wir in der Abbildung 8 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

falls beim Schwimmtest der Fall. Lediglich beim Schwimmen mit Last erweist sich für die Dosen von 30 mg/kg und 120 mg/kg ein kleiner Anstieg. Der höchste Punkt liegt bei der Dose von 120 mg/kg.

Lediglich bei der Schwimmart mit Last ist die Dose von 120 mg/kg signifikant gegen 60 mg/kg, nicht aber gegen den Gummiarabicum-Wert.

Die Substanz muß somit in beiden Testen als wirkungslos betrachtet werden.

### 13. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Phenacetin/ Coffein

Mit den Streuungserlegungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

#### *beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,22 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte waren statistisch gesichert:

– Tiere	:	6,73 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Reizstärken	:	75,67 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Dosen	:	7,07 (Fg = 4; $p < 0,01$ )
– Reizstärken $\times$ Dosen	:	3,23 (Fg = 4; $p < 0,05$ )

#### *beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 7,07 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte waren statistisch gesichert:

– Tiere	:	8,21 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Schwimmarten	:	111,29 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Dosen	:	5,11 (Fg = 4; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Schwimmarten	:	5,47 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	1,80 (Fg = 36; $p < 0,01$ )
– Schwimmarten $\times$ Dosen	:	3,79 (Fg = 4; $p < 0,01$ )

Betrachten wir beim Analreiztest den Verlauf der Kurven in Abbildung 9, so erweist sich bei 56 Volt ein schwacher, sukzessiver

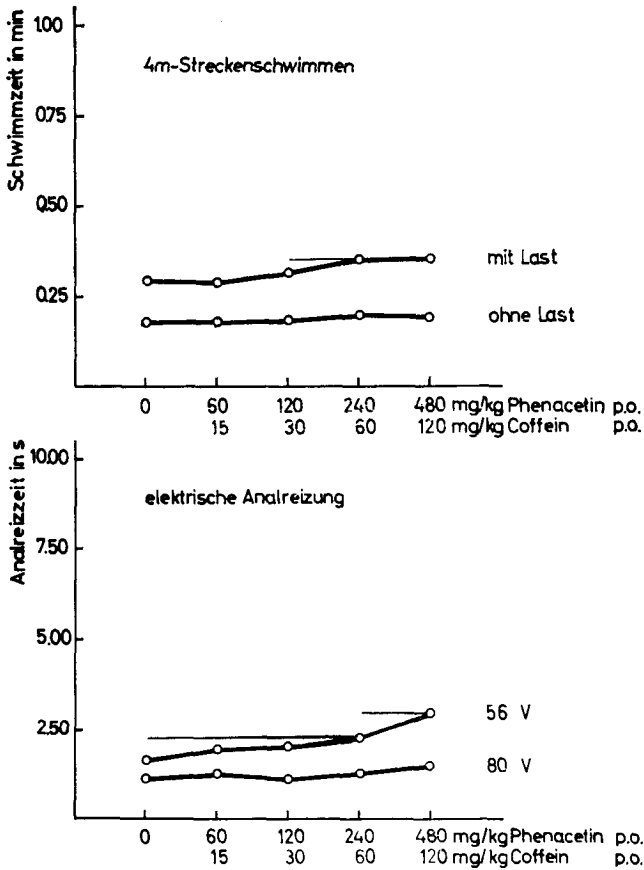


ABBILDUNG 9

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose, haben wir in der Abbildung 9 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Anstieg bis zu 240/60 mg/kg, dann erfolgt ein merkliches Ansteigen bei 480/120 mg/kg. Bei 80 Volt differieren die Analreizzeiten nur unbedeutend.

Folgende Kombinationsdosen bei 56 Volt sind signifikant: 240/60 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert und 480/120 mg/kg gegen 240/60 mg/kg.

Beim Schwimmtest steigt die Kurve für die Schwimmtart mit Last erst merklich an bei 240/60 mg/kg und nimmt für die folgende Dose nicht mehr zu; für die Schwimmtart ohne Last zeigen sich kaum Unterschiede in den Dosen.

Signifikant ist 240/60 mg/kg gegen 120/30 mg/kg. Die kleinsten statistisch gesicherten Dosen gegen den Gummiarabicum-Wert betragen beim Schwimmtest mit Last 240/60 mg/kg, ebenfalls beim Analreiztest für 56 Volt.

Die analgetische Wirkung tritt also bei 56 Volt gleichzeitig ein wie die Verminderung der motorischen Leistung für die Schwimmtart mit Last.

14. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Pyramidon/Coffein

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,24 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte wurden signifikant:

– Tiere	:	12,25 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Reizstärken	:	29,45 (Fg = 1; $p < 0,01$ )
– Dosen	:	4,16 (Fg = 4; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Reizstärken	:	3,13 (Fg = 9; $p < 0,01$ )
– Tiere $\times$ Dosen	:	2,38 (Fg = 36; $p < 0,01$ )
– Reizstärken $\times$ Dosen	:	3,75 (Fg = 4; $p < 0,01$ )

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmtarten mal Dosen) betrug 9,71 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte wurden signifikant:

– Tiere	:	8,70 (Fg = 9; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	68,82 (Fg = 1; p < 0,01)
– Tiere × Schwimmarten	:	7,56 (Fg = 9; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 10 zugrunde liegende Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 1,33 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

Aus Abbildung 10 geht hervor, daß die Kurve für den Analreiztest bei 56 Volt zunächst nur schwach steiler wird, um dann bei der Dose von 120/60 mg/kg deutlich anzusteigen. Für die nächste Dose ist der Anstieg nur noch gering. Für die Reizstärke von 80 Volt steigen die Analreizzeiten erst bei 120/60 mg/kg etwas an, die nächst höhere Dose weist wieder kürzere Reaktionszeiten auf. Was die Signifikanzen betrifft, ist bei 56 Volt 120/60 mg/kg statistisch gesichert gegen 60/30 mg/kg.

Beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last nehmen die Analreizzeiten für zunehmende Dosen abwechslungsweise zu und ab, für die Schwimmart ohne Last verläuft die Kurve praktisch parallel zur Abszisse.

Die Dose von 30/15 mg/kg ist signifikant gegen den Gummiarabicum-Wert.

Die kleinste Dose, welche gegen den Gummiarabicum-Wert statistisch gesichert ist, beträgt beim Analreiztest für 56 Volt 120/60 mg/kg, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 30/15 mg/kg.

Gemeinsam betrachtet, tritt bei 56 Volt eine Analgesie erst ein, nachdem bei der Schwimmart mit Last die motorische Leistung beeinträchtigt worden ist.

15. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Phenacetin/Pyramidon

Die Streuungserlegungen ergaben folgende Werte:

*beim Analreiztest :*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,43 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

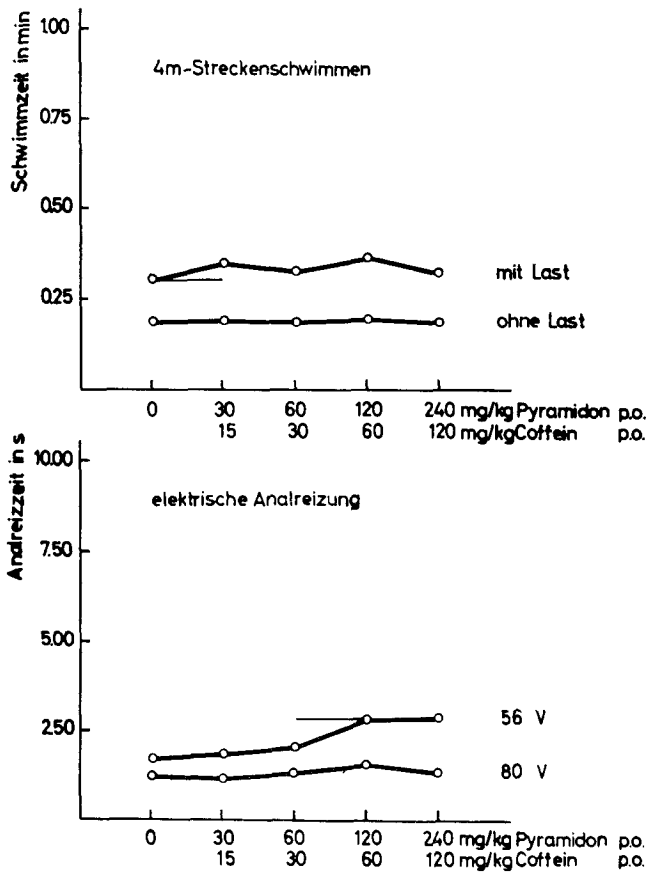


ABBILDUNG 10

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmart mal Dose, haben wir in der Abbildung 10 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).



Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

- Tiere	:	6,19 (Fg = 9; p < 0,01)
- Reizstärken	:	73,86 (Fg = 1; p < 0,01)
- Dosen	:	4,00 (Fg = 4; p < 0,01)
- Tiere × Dosen	:	1,84 (Fg = 36; p < 0,01)
- Reizstärken × Dosen	:	4,19 (Fg = 4; p < 0,01)

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 5,31 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 36.

Folgende F-Werte erreichten die Signifikanz:

- Tiere	:	11,99 (Fg = 9; p < 0,01)
- Schwimmarten	:	102,33 (Fg = 1; p < 0,01)
- Dosen	:	2,56 (Fg = 4; p < 0,01)
- Tiere × Schwimmarten	:	8,75 (Fg = 9; p < 0,01)
- Tiere × Dosen	:	1,81 (Fg = 36; p < 0,01)

Die dem Duncan-Test in Abbildung 11 zugrunde gelegte Wechselstreuung Schwimmart mal Dose erreichte dagegen mit einem F-Wert von 2,33 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 4 die Signifikanz nicht.

In Abbildung 11 haben wir beim Analreiztest bei 56 Volt eine Dosenabhängigkeit der Analreizzeiten, bei 80 Volt nehmen sie mit ansteigenden Dosen unregelmäßig geringfügig zu und ab.

Betrachten wir die Signifikanzen, so ist 60/30 mg/kg signifikant gegen den Gummiarabicum-Wert, 120/60 mg/kg gegen 30/15 mg/kg und 240/120 mg/kg gegen 60/30 mg/kg.

Was den Kurvenverlauf beim Schwimmtest betrifft, haben wir erst bei der Schwimmart mit Last bei 120/60 mg/kg eine merkliche Zunahme zu verzeichnen; die nächste Dose liegt wieder etwas tiefer.

240/120 mg/kg ist signifikant gegen den Gummiarabicum-Wert.

Die kleinste Dose, welche signifikant ist gegen den Gummiarabicum-Wert, beträgt beim Analreiztest für 56 Volt 60/30 mg/kg, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 120/60 mg/kg.

Dies bedeutet, daß die analgetische Wirkung für 56 Volt eintritt, bevor bei der Schwimmart mit Last eine Verminderung der motorischen Leistung stattgefunden hat.

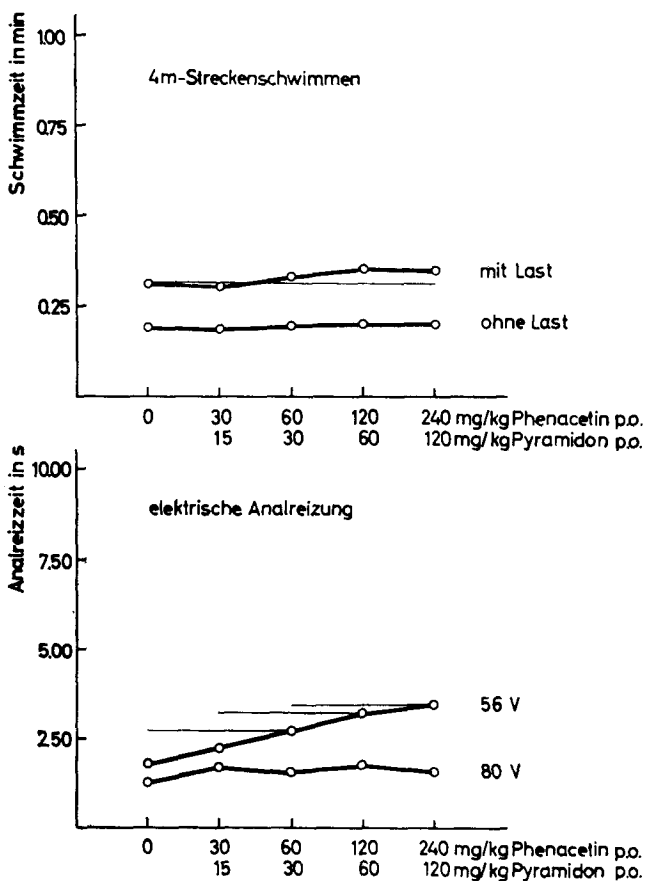


ABBILDUNG 11

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmtart mal Dose, haben wir in der Abbildung 11 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

16. Versuchsreihe: Das Verhalten der Analreizzeit und gleichzeitig der Schwimmleistung unter der Einwirkung von Phenacetin/Pyramidon/Coffein

Die Streuungszerlegungen ergaben folgende Resultate:

*beim Analreiztest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Reizstärken mal Dosen) betrug 0,41 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 32.

Folgende F-Werte wurden signifikant:

– Tiere	:	3,07 (Fg = 8; p < 0,01)
– Reizstärken	:	160,04 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	6,21 (Fg = 4; p < 0,01)
– Tiere × Dosen	:	2,00 (Fg = 32; p < 0,01)
– Reizstärken × Dosen	:	8,33 (Fg = 4; p < 0,01)

*beim Schwimmtest:*

Das Durchschnittsquadrat der Reststreuung (Tiere mal Schwimmarten mal Dosen) betrug 5,39 bei einem Freiheitsgrad (Fg) von 32.

Folgende F-Werte wurden signifikant:

– Tiere	:	28,77 (Fg = 8; p < 0,01)
– Schwimmarten	:	77,76 (Fg = 1; p < 0,01)
– Dosen	:	2,55 (Fg = 4; p < 0,05)
– Tiere × Schwimmarten	:	14,52 (Fg = 8; p < 0,01)
– Schwimmarten × Dosen	:	2,64 (Fg = 4; p < 0,05)

Bei der Betrachtung des Kurvenverlaufs für den Analreiztest in Abbildung 12 fällt zunächst bei 56 Volt auf, daß die Analreizzeiten schon bei 30/15/7,5 mg/kg erheblich zunehmen, dann wieder absinken, um nochmals sprunghaft länger zu werden bei 120/60/30 mg/kg; für die nächste Dose erfolgt ein nochmaliger kleiner Anstieg. Für 80 Volt weist die Kurve nur unbedeutende Veränderungen auf.

Signifikant sind 30/15/7,5 mg/kg gegen den Gummiarabicum-Wert und 120/60/30 mg/kg gegen 30/15/7,5 mg/kg.

Die Schwimmtart mit Last ergibt eine bei 60/30/15 mg/kg etwas absinkende Kurve, welche dann nach und nach etwas ansteigt.

240/120/60 mg/kg ist signifikant gegen den Gummiarabicum-Wert.

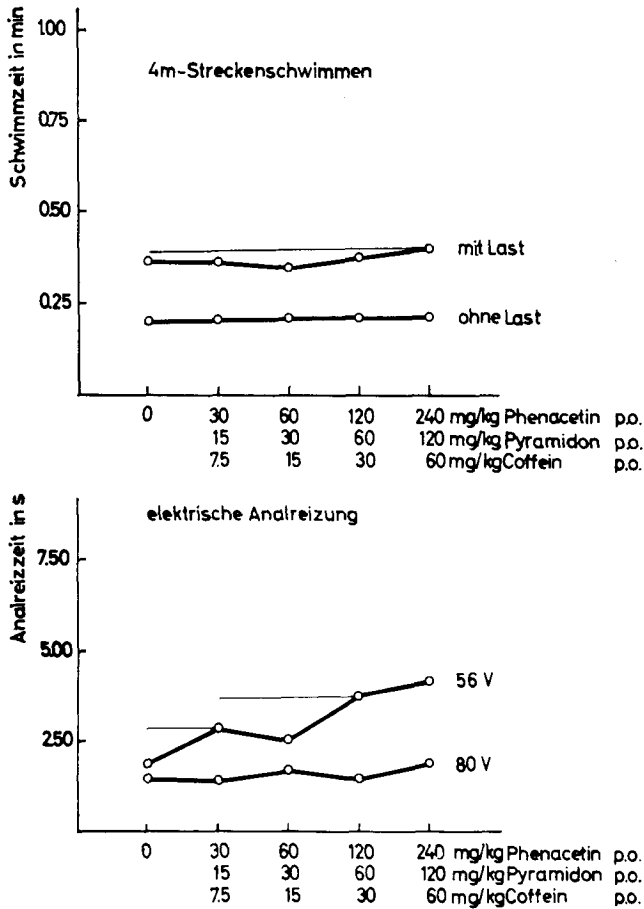


ABBILDUNG 12

Die Durchschnittswerte der Wechselwirkung Reizstärke mal Dose, resp. Schwimmarzt mal Dose, haben wir in der Abbildung 12 in Form von Dosis-Wirkungskurven graphisch dargestellt.

Wenn zwei Dosen voneinander signifikant sind, haben wir von der einen zur andern eine zur Abszisse parallele Linie gezeichnet ( $p < 0,05$ ).

Die niedrigste Dose, welche signifikant ist gegen den Gummi-arabicum-Wert, beträgt beim Analreiztest für 56 Volt 30/15/7,5 mg/kg, beim Schwimmtest für die Schwimmart mit Last 240/120/60 mg/kg.

Somit tritt eine analgetische Wirkung bei 56 Volt vor einer Verminderung der motorischen Leistung ein.

Leer - Vide - Empty

#### 4. DISKUSSION

Die Aufgabe unserer Untersuchung bestand darin, nach der Applikation eines Prüfstoffes an Ratten, dessen analgetische und sedative Wirkung parallel zu erfassen. Wir hatten also zwei Meßmethoden zu finden, die sich in kurzem Zeitabstand hintereinander am gleichen Tier zur Anwendung bringen lassen und die darüber hinaus eine genügend große Empfindlichkeit aufweisen.

Die Analgesiemessungen sollten den wichtigsten Anforderungen, welche *Beecher* (1959 b) an eine gute Methode stellt, genügen. Dies sind z. B.: «Konstanz der Reaktionsschwellen im zeitlichen Ablauf der Versuche, gute Meßbarkeit der schmerzzerzeugenden Veränderungen, Beziehung zwischen der Intensität des Stimulus und der Intensität des Schmerzes, Differenzierung verschiedener subtoxischer Dosen bei einem standardisierten Schmerzstimulus.» Die erste von uns erprobte Methode war die Messung der Latenzzeit der «unbedingten Fluchtreaktion» auf einen elektrischen, an die Tiere gegebenen Stromreiz nach *Bättig* (1957) (Fluchttest). Die Konstanz der einzelnen Meßwerte war bei diesem Test ungenügend; diese streuten so stark, daß auch zwischen unterschiedlichen Dosen keine Meßdifferenzen mehr auftraten. Daher war die Methode für unsere Versuche nicht geeignet. Der große Vorteil dieser Methode gegenüber vielen andern wäre der gewesen, daß das beobachtete Kriterium, die Latenzzeit der Flucht, genau definiert ist.

Wir wandten uns einer andern Methode zu, der elektrischen Reizung der äußern Analschleimhaut (Analreiztest). Diese weist den Vorteil auf, daß die Messungen an einer relativ empfindlichen und definierten Körperstelle vorgenommen werden können, was erhoffen läßt, daß mit relativ schwachen, die Tiere nicht schädi-

genden Stimuli gearbeitet werden kann. Dagegen ist es schwierig, zu beurteilen, inwiefern die entsprechende Reaktion wirklich eine Schmerzreaktion darstellt. So nahm *Gibson* (1955) bei seiner Methode mit der Einführung einer Elektrode in das Rektum der Ratte das Schreien des Versuchstiers als Kriterium. Dies schien ihm ein eindeutiger Ausdruck einer Schmerzempfindung zu sein. Dies steht aber im Gegensatz zu *Starkenstein* (1932), welcher das Schreien nicht unbedingt als Schmerzäußerung auffaßte. Die Versuchsanordnung von *Gibson* (1955) ist der unsern insofern überlegen, als das Beobachtungskriterium eindeutig definiert ist. Sie weist aber den Nachteil auf, daß die Tiere erst bei relativ hohen Reizstärken schreien und daß ein derart intensiver Schmerz auch erst durch hohe Dosen unterdrückt werden kann.

Wir verwendeten als Kriterium die Latenzzeit vom Einschalten des Schmerzstroms bis zum Beginn der motorischen «Abwehrreaktion». Als motorische «Abwehrreaktion» bezeichneten wir jede für den Experimentator, welcher das Tier auf seinem Schoß mit den Händen festhielt, wahrnehmbare motorische Äußerung, ohne Rücksicht darauf, ob es sich um einfaches Zucken oder einen Fluchtversuch mit Schreien handelte. Bei dieser Beurteilung achteten wir darauf, motorische Zuckungen, die im Zusammenhang mit der Atembewegung standen, nicht mit der Schmerzreaktion zu verwechseln. Um ferner nicht Zuckungen, die durch das bloße Berühren der Analschleimhaut entstehen, falsch zu interpretieren, schalteten wir den Reizstrom erst ein, nachdem sich das Tier auf das Anlegen der Elektrode hin wieder völlig beruhigt hatte. Somit war unser Beobachtungskriterium relativ schlecht definiert. Um die Zuverlässigkeit der Methode trotz diesem Mangel optimal zu gestalten, haben wir die Zahl und Art der Kontrollversuche sorgfältig geplant, indem z. B. jedes Tier in jeder Versuchsreihe seine eigenen Kontrollwerte zu liefern hatte. Ferner unterwarfen wir die Ergebnisse eingehender statistischer Analysen.

Die mit der Methode erhaltenen Resultate rechtfertigen die Wahl unseres Beobachtungskriteriums. Wir fanden eine überraschend große Zuverlässigkeit, indem die Meßwerte z. B. nur geringe, unsignifikante Tagesschwankungen aufwiesen und indem sich auch die Rangfolge der Tiere innerhalb einer Gruppe von einem



Meßtag zum andern nicht wesentlich verschob (Spearman-Test) *Geigy* (1960). Zudem war die Methode in pharmakologischer Hinsicht bereits bei kleinen Dosen relativ gut empfindlich und wies im Hinblick auf die verschiedenen Dosen ein hohes Differenzierungsvermögen auf.

Das Differenzierungsvermögen zwischen den Dosen war bei unserem Test besser, wenn wir zur Schmerzerzeugung 56 Volt verwendeten, als wenn wir die höhere Intensität von 80 Volt gebrauchten. Wir nehmen an, daß dies seinen Grund darin haben könnte, daß es bei starkem oder bei zu starkem Schmerz (80 Volt) höhere Dosen brauchen dürfte, um die entsprechend stärkere Schmerzäußerung zu beeinflussen.

Bei der späteren Benützung des Testes in pharmakologischen Reihenversuchen mit verschiedenen Analgetika zeigte es sich ferner, daß die Streuung der Meßwerte durchweg relativ klein war. Auch sprach die Methode nicht bloß auf sehr starke Analgetika wie Morphium und seine Derivate an, sondern auch auf schwächere wie beispielsweise die Analgetika der antipyretischen Reihe. So haben wir nicht nur bei Morphium, sondern auch bei Pyramidon, Phenacetin, Butazolidin und Aspirin einzeln und in Kombinationen eine analgetische Wirkung statistisch sichern können.

Wie aus der Einleitung zu ersehen ist, waren diese Analgetika mit den älteren Prüfmethode, die kaum je eine moderne statistische Planung und Auswertung der Versuche berücksichtigten und ferner vorwiegend mechanische Schmerzreize verwendeten, gar nicht oder nur sehr unbefriedigend wirksam gewesen. So konnte *Sivadjan* (1937) zum Schluß kommen, das einzige wirkliche Analgetikum sei Morphium.

*Morphium* war auch in unsern Versuchen das stärkste Analgetikum. Die kleinste signifikant wirksame Dose betrug 4 mg/kg bei einer Reizstärke von 56 Volt. Dieser Wert liegt in derselben Größenordnung wie der wirksame Dosenbereich bei andern Autoren. So fanden beispielsweise *Gibson* (1955) mit der Reizung mittels einer Rektalelektrode an Ratten 5 mg/kg als wirksame Dose, *Herz und Yacoub* (1964) 7,5 mg/kg mit elektrischer Reizung der Schwanzwurzel an Ratten, *Fleisch und Dolivo* (1953) 2,5 mg/kg mit der Zahnpulpareizung am Kaninchen und *Raduoco-Thomas*

und Mitarbeiter (1957) ebenfalls 2,5 mg/kg mit der Zahnpulpareizung am Meerschweinchen.

Als ebenfalls wirksames Analgetikum mit eindeutiger Dosenabhängigkeit erwies sich das *Pyramidon*. Die niedrigste signifikante Dose lag bei 30 mg/kg für 56 Volt bei intraperitonealer Verabreichung, bei peroraler Applikationsart bei 120 mg/kg für dieselbe Reizstärke. Die perorale Applikation ist in der Literatur über *Pyramidon* auch meist angegeben. So fanden *Fleisch und Dolivo* (1953) mit Zahnpulpareizungen am Kaninchen eine Wirkung bei 100 mg/kg, *Radouco-Thomas und Mitarbeiter* (1957) mit Zahnpulpareizungen am Meerschweinchen bei 50 mg/kg, *Mac Kenzie* (1962) mit Reizungen des Mäuseschwanzes bei 200 mg/kg und *Gibson* (1955) bei 450 mg/kg mit Reizungen mit der Rektal-elektrode an Ratten.

*Phenacetin* wurde in der älteren Literatur oft als analgetisch unwirksames Antipyretikum bezeichnet. Wir erhielten dagegen einen analgetischen Effekt bei 240 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt. Auch hier zeigte sich eine Dosenabhängigkeit. *Fleisch und Dolivo* (1953) erhielten mit Zahnpulpareizungen am Kaninchen schon bei 100 mg/kg eine signifikante Erhöhung der Reizschwelle. *Mac Kenzie und Beechey* (1962) konnten durch elektrische Reizung des Mäuseschwanzes einen analgetischen Effekt nachweisen bei 500 mg/kg. Auch mit der von *Fleisch und Dolivo* (1953) in Frage gestellten Methode der Skrotumreizungen von *Macht* (1940) erwies sich *Phenacetin* als wirksames Analgetikum.

*Aspirin* zeigte eine analgetische Wirksamkeit bei 120 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt. Auch dieser Prüfstoff zeigte eine Dosenabhängigkeit. Über *Aspirin* und dessen chemisch verwandte Stoffe sind schon zahlreiche Versuche angestellt worden. Bei den meisten in der Literatur angegebenen Versuchsanordnungen erwies sich die Substanz als analgetisch nur sehr gering oder nicht wirksam. *Knowlton* (1943) fand mit Zahnpulpareizungen am Hund eine Wirkung bei 40 mg/kg. *Gibson* (1955) erhielt einen signifikant analgetischen Effekt mit Rektalreizungen an Ratten bei einer Dose von 450 mg/kg.

Bei *Butazolidin* zeigte sich eine schwächere Dosenabhängigkeit als bei den übrigen Antipyretika. Eine analgetische Wirkung trat

ein bei 120 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt. Bei den Zahnpulpareizungen am Kaninchen erwies sich der Prüfstoff als wirksam bei 200 mg/kg nach *Fleisch und Dolivo* (1953), mit den Zahnpulpareizungen am Meerschweinchen nach *Frommel und Mitarbeitern* (1958) bei 50–100 mg/kg.

Auch das Hypnotikum *Veronal-Natrium* sprach mit unserer Analgesie-Methode an, ebenso das Psychosedativum *Chlorpromazin*, letzteres bei 2 mg/kg für die Reizstärke von 56 Volt. Bei 2 bis 4 mg/kg erhielten auch *Herz und Yacoub* (1964) eine analgetische Reaktion mit einer elektrischen Schwanzreizung an Ratten. Bei beiden Substanzen verkleinerte sich aber die analgetische Wirkung bei höheren Dosen. Wir haben also hier keine Dosenabhängigkeit wie bei den bisherigen Stoffen.

In den letzten Versuchsreihen kombinierten wir *Phenacetin*, *Pyramidon* und *Coffein* miteinander. Es wurde öfters behauptet, beispielsweise bei *Hofmann, Gräfe und Opitz* (1953), Coffein könne die analgetische Wirkung von Analgetika verstärken. In der Kombination von *Phenacetin/Coffein* verstärkte Coffein die analgetische Wirkung nicht. Allein wies der Prüfstoff, wie zu erwarten war, auch keine analgetische Wirksamkeit auf. In der Kombination *Pyramidon/Coffein* war Coffein ebenfalls wirkungslos. Bei der Kombination von *Phenacetin/Pyramidon* hingegen hatten wir beim Analreiztest eine früher eintretende Analgesie als bei Pyramidon und Phenacetin allein. Ferner zeigte sich hier auch die beste Dosenabhängigkeit von allen Kombinationen. Während bei Pyramidon die wirksamen Dosen bei 120 mg/kg für 56 Volt und bei Phenacetin bei 240 mg/kg für die selbe Reizstärke liegen, war die Kombination schon wirksam bei 60 mg/kg Phenacetin mit 30 mg/kg Pyramidon. Bei der Kombination von *Phenacetin/Pyramidon/Coffein* zeigte sich eine Wirksamkeit schon bei 30 mg/kg Phenacetin mit 15 mg/kg Pyramidon und 7,5 mg/kg Coffein. Die Wirkung trat also früher ein als bei der selben Kombination ohne Coffein. Dafür verschlechterte sich diese bei der nächst höheren Dose wieder.

Zusammenfassend kann über die Kombinationen gesagt werden, daß eine Wirkungsverstärkung mit eindeutiger Dosenabhängigkeit bei den Kombinationen Penacetin/Pyramidon auftrat. Das Coffein verursachte dagegen eine uneinheitliche Wirkung, welche

die Analgesie entweder gar nicht oder höchstens nicht dosenabhängig verstärkte.

Aus diesen Gegenüberstellungen geht hervor, daß unsere Methode in der Empfindlichkeit im gleichen Bereich liegt wie die übrigen neueren Methoden. Die wirksamen Dosen liegen etwa im selben Bereich wie die Zahnpulpareizungen von *Fleisch und Dolivo* (1953), welche heute als eine der zuverlässigsten Methoden der Analgesiemessung gilt.

Als Sedativtest wählten wir den von *Bättig* (1961) entwickelten Streckenschwimmtest (Schwimmtest). Er weist eine kleine Streuung auf, liefert gut reproduzierbare Werte und spricht bereits auf sehr kleine Dosen des Hypnotikums Veronal-Natrium an. Die Versuchsanordnung ergibt nur geringfügig variierende Schwimmzeiten. Die Tiere sind stets bestrebt, das Ziel, die Trockenfläche, zu erreichen. Dazu werden sie zusätzlich motiviert durch den Wind und das Licht am Start und durch die ihnen angehängten Zuggewichte. Der Test ist viel genauer als das Schwimmen bis zur Erschöpfung in einer Tonne nach *Jacob und Michaud* (1961, 1962). Die Erschöpfungszeiten können stark streuen, da diese von verschiedenen Faktoren abhängig sind, aber auch, weil die Versuchstiere mit der Zeit lernen, eine Erschöpfung vorzutäuschen.

Wir haben bei unsern pharmakologischen Versuchen zwei sedativ wirkende Prüfstoffe verwendet, welche auch *Bättig* (1961, 1963) mit derselben Versuchsanordnung getestet hat, *Veronal-Natrium* und *Chlorpromazin*. Bei *Veronal-Natrium* zeigte sich eine starke Dosenabhängigkeit. Die prozentualen Anstiege von Dose zu Dose waren etwa die selben wie bei *Bättig* (1961), ebenfalls die durchschnittlichen Schwimmzeiten der Tiere. Hingegen erhielt *Bättig* (1961) schon bei 20 mg/kg einen signifikanten Unterschied für die Schwimmarth ohne Last, wir aber erst bei 120 mg/kg; beim Schwimmen mit Last erhielt er eine statistisch gesicherte Differenz bei 15 mg/kg, wir dagegen bei 30 mg/kg. Diese Unterschiede bei praktisch den gleichen Bedingungen kamen offenbar daher, daß die Schwimmzeiten seiner Versuchstiere weniger stark streuten.

Analoge Unterschiede fanden sich auch bei *Chlorpromazin*. So erhielten wir für die Schwimmarth mit Last bei 4 mg/kg einen signifikanten Unterschied, für die Schwimmarth ohne Last bei

16 mg/kg. Bei Bättig (1963) zeigten sich schon statistisch gesicherte Differenzen bei 1,25 mg/kg für beide Schwimmarten.

Beim *Morphium* erhielten wir bei 8 mg/kg eine signifikante Verlängerung der Schwimmzeiten für beide Schwimmarten, *Jacob und Michaud* (1961/1962) beim Schwimmen in der Tonne erst bei 25 mg/kg. Hier zeigt sich die größere Empfindlichkeit unserer Versuchsanordnung gegenüber derjenigen von *Jacob und Michaud* (1961/1962).

*Coffein* bewirkte in den Schwimmversuchen von Bättig (1963) nie eine Verbesserung, jedoch zeitweise eine geringe unsignifikante Verschlechterung der Leistungen. Bei unseren Versuchen kam es einzig bei der Dose von 120 mg/kg gegenüber 60 mg/kg zu einer Verschlechterung, nicht aber gegenüber dem Kontrollwert. Diese vereinzelte Verlängerung der Schwimmzeit bei 120 mg/kg war aber nur sehr gering.

Die sedative Wirkung der übrigen geprüften Stoffe war relativ gering und trat meist erst bei hohen Dosen auf. So zeigte *Butazolidin* überhaupt keine sedative Wirksamkeit, *Phenacetin* und *Aspirin* erst bei 240 mg/kg, und zwar lediglich für die Schwimmart mit Last, *Pyramidon* erst bei 480 mg/kg für die Schwimmart mit Last, wenn die Substanz peroral gegeben wurde; bei der intraperitonealen Applikation von *Pyramidon* zeigte sich dagegen ein sedativer Effekt schon bei 60 mg/kg.

Bei der Kombination *Phenacetin/Coffein* zeigten sich gegenüber *Phenacetin* allein keine wesentlichen Unterschiede, jedoch differenzierte sich die Wirkung der Kombination *Pyramidon/Coffein* gegenüber der Applikation von *Pyramidon*. Während bei der oralen *Pyramidon*-gabe allein eine Sedation erst bei 480 mg/kg eintrat für die Schwimmart mit Last, schien das *Coffein* in der Kombination die sedative Wirkung unregelmäßig zu beeinflussen. So wirkten sich Kombinationen von 30 mg/kg *Pyramidon* mit 15 mg/kg *Coffein* signifikant gegen den Gummiarabicum-Wert aus, ebenfalls 120 mg/kg *Pyramidon* mit 60 mg/kg *Coffein*, nicht aber 240 mg/kg *Pyramidon* mit 120 mg/kg *Coffein*. Das *Coffein* schien also in kleinen Dosen die sedative Wirkung von kleinen *Pyramidon*-mengen zu verstärken und in höheren Dosen jene von höheren *Pyramidon*-dosen abzuschwächen. Bei der Kombination von *Pyramidon* mit *Phenacetin* trat die sedative Wirkung, ähnlich

wie die analgetische Wirkung beim Analreiztest, etwas früher ein als bei den beiden Stoffen allein, nämlich bei 120 mg/kg Phenacetin mit 30 mg/kg Pyramidon. Die Coffeinzugabe zu diesen beiden Stoffen verringerte die Sedation wieder etwas; diese trat erst ein bei der Kombination von 240 mg/kg Phenacetin mit 120 mg/kg Pyramidon und 60 mg/kg Coffein.

Fassen wir alle Resultate zusammen, so können wir unsere einzelnen Prüfstoffe in folgende Gruppen einteilen:

Zur ersten Gruppe gehören diejenigen Prüfstoffe, bei welchen sowohl eine Analgesie als auch eine Sedationswirkung feststellbar war. Dazu gehören zwei Stoffe: Morphinum und Chlorpromazin. In einer zweiten Gruppe können wir diejenigen Prüfstoffe zusammenfassen, bei welchen die sedative Wirkung kaum oder viel schwächer ausgeprägt war als die analgetische. Hierin gehören die Antipyretika, nämlich Butazolidin, Aspirin, Pyramidon, Phenacetin und die Kombinationen.

In einer dritten Gruppe befinden sich die Stoffe, welche eindeutig sedativ wirken, deren analgetische Wirkung aber davor zurücksteht. Hierhin gehört Veronal-Natrium.

In einer letzten Gruppe haben wir diejenigen Stoffe zusammengefaßt, welche bei beiden Testen keine besondere Wirksamkeit aufwiesen. Dies ist der Fall bei Coffein.

Eine gute Schmerzstillung mit geringer sedativer Nebenwirkung kommt also in erster Linie durch die Antipyretika zustande, wobei außer der intraperitonealen Gabe von Pyramidon an erster Stelle die Kombination von Phenacetin mit Pyramidon steht. Dann folgen Phenacetin, Aspirin und Pyramidon per os nebst den übrigen Kombinationen und Butazolidin.

Bei den stärker sedativ wirkenden Prüfstoffen erwies sich Veronal-Natrium eher als schwaches Analgetikum, während Chlorpromazin und ganz besonders Morphinum gute schmerzstillende Eigenschaften zeitigten.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Wir suchten nach zwei Methoden, welche es uns ermöglichen sollten, an Albinoratten eine analgetische und sedative Wirkung von Prüfstoffen gleichzeitig zu erfassen.

Als Analgesiemethoden wählten wir eine unbedingte Fluchtreaktion (Fluchtttest) und eine elektrische Reizung der Anal-schleimhaut (Analreiztest). Der Fluchtttest erwies sich für unsere Versuchszwecke als ungeeignet. Der Analreiztest stellte sich als eine brauchbare Methode zur Erfassung der Analgesie heraus.

Zur Erfassung der Sedation verwendeten wir einen Streckenschwimmtest mit einem 4 Meter langen Wassertrog.

Mit diesen beiden Methoden prüften wir die analgetische und sedative Wirksamkeit einiger gebräuchlicher Analgetika und Sedativa, einzeln und in Kombinationen.

Die einzelnen Wirkstoffe ließen sich dabei in folgende vier Gruppen einteilen:

1. Prüfstoffe mit eindeutiger analgetischer und sedativer Wirkung (*Morphium* und *Chlorpromazin*).
2. Prüfstoffe ohne oder mit schwächerer sedativer Wirkung als die analgetische (*Butazolidin*, *Aspirin*, *Pyramidon*, *Phenacetin* und Kombinationen von *Phenacetin/Coffein*, *Phenacetin/Pyramidon*, *Pyramidon/Coffein* und *Phenacetin/Pyramidon/Coffein*).
3. Prüfstoffe mit stärkerer sedativer als analgetischer Wirkung (*Veronal-Natrium*).
4. Prüfstoffe ohne analgetische und sedative Wirkung (*Coffein*).

Leer - Vide - Empty



## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Bättig, K.* (1957): Die Anbahnung einer bedingten Fluchtreaktion bei der Ratte. Dissertation ETH, Zürich.
- (1961): Das Schwimmen von Ratten durch einen Wasserkanal. Methodische und pharmakologische Einflüsse auf Leistung und Ermüdung. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 19, 384–398.
  - (1963): Differential psychopharmacological patterns of action in rats. «Psychopharmacological Methods». Proceedings of a symposium on effects of psychotropic drugs on high nervous activity. Pergamon press, Oxford.
- Beecher, H. K.* (1959a): «Measurement of subjective responses». Oxford University press, New York, 11.
- (1959b): «Measurement of subjective responses». Oxford University press, New York, 14.
  - (1959c): «Measurement of subjective responses». Oxford University press, New York, 243–244.
- Birren, J. E., and Kay, H.* (1958): Swimming speed of the albino rat. I, Age and sex differences. *J. Geront.* 13, 374–377.
- Chen, K. K.* (1954): The pharmacological evaluation of sedative and hypnotic drugs. Symposium on sedative and hypnotic drugs. Williams & Wilkins, Baltimore, 45–56.
- D'Amour, F. E., and Smith, D. L.* (1941): A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol.* 72, 74–79.
- Duncan, D. B.* (1955): Multiple rangs and multiple F-tests. *Biometrics*, 11, 1–42.
- Eddy, N B.* (1928): Studies on hypnotics of the barbituric acid series. *J. Pharmacol. (Am.)* 33, 43–68.
- (1932): Studies on morphine, codeine and their derivates. I. General methods. *J. Pharmacol. (Am.)* 45, 339–359.
- Farris, E. J., and Engvall, G.* (1939): Turntable for exercising rats. *Science* 90, 144.
- Fleisch, A., und Dolivo, M.* (1953): Auswertung der Analgetika im Tierversuch. *Helv. Physiol. Acta* 11, 305–322.

- Forst, A. W.* (1939): Morphin und Dihydrodesoxymorphin, verglichen mittels einer neuen Methode der Motilitätsmessung. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 192, 257–270.
- Frey, M. von* (1939): Versuche über schmerzzerregende Reize. *Z. Biol.* 76, 1–24.
- Frommel, B., et Fleury, C.* (1958): De la confrontation de quatre méthodes dites d'analgésimétrie. *Helv. Physiol. Acta* 16, 163–170.
- Geigy Documenta* (1960): Der Spearman'sche Rang-Korrelationskoeffizient. 170. 11–170. 12.
- Gibson, R. D., Miya, T. S., and Edwards, L. D.* (1955): A biological method for the evaluation of the nonnarcotic analgesics. *J. Amer. Pharm. Ass.* 44, 605–607.
- Goetz, F. R., Burrill, D. Y., and Ivy, A. C.* (1943): A critical analysis of analgesimetric methods. *Quart. Bull. Northw. Univers. Med. School.* 17, 280–291.
- Greenman, M. J., and Duhring, F. L.* (1931): Breeding and care of the albino-rat for research purpose. Wistar Institute, Philadelphia.
- Gross, F.* (1947): Eine einfache Methode zur quantitativen Analgesieprüfung. *Helv. Physiol. Acta* 5, C 31–33.
- Gross, F., und Meier, R.* (1949): 1-methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (Cliradon), ein neues synthetisches Analgeticum mit morphinähnlicher Wirkung. *Schweiz. med. Wschr.* 79, 1154–1159.
- Haffner, F.* (1929): Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. *Dtsch. med. Wschr.* 18, 731–733.
- Hardy, J. D., Wolff, H. G., and Goodell, H. J.* (1940): Studies on pain: A new method for measuring pain threshold: observation on spatial summation of pain. *J. clin. Invest. (Am.)* 19, 649.
- (1947): Studies on pain: Discrimination of differences in intensity of a pain stimulus on a basis of a scale of pain intensity. *J. clin. Invest. (Am.)* 26, 1152–1156.
- Herz, A., und Yacoub, F.* (1964): Hemmung nociceptiver und bedingter Reaktionen durch Cholinomimetica im Vergleich mit der Wirkung anderer zentral angreifender Substanzen. *Psychopharmacol.* 5, 115–125.
- Hesse, E.* (1930): Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. I. Mitteilung. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 158, 233–246.
- Hesse, E., Rösler, G., und Bühler, F.* (1930): Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. II. Mitteilung. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 158, 247–253.
- Hildebrandt, F.* (1934): Die Prüfung der Analgetika im Tierexperiment mittels einer neuen Methode. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 174, 405–415.

- Hofmann, H., Gräfe, H. J., und Opitz, K.* (1953): Über pharmakologische Untersuchungen neuer Kombinationsanalgetika, *Pharmazie* 8, 1005–1010.
- Hunt, J. Mc V., and Schlosberg, H.* (1939): General activity in the male white rat. *J. comp. Psychol.* 28, 23–38.
- Jacob, J., et Michaud, G.* (1961): Actions de divers agents pharmacologiques sur les temps d'épuisements et le comportement de souris nageant à 20° C. *Arch. int. Pharmacodyn.* 133, 101–111.
- (1962): Actions de divers agents pharmacologiques sur les temps d'épuisement et le comportement de souris nageant à 20° C. *Arch. int. Pharmacodyn.* 135, 462–471.
- Kenzie, Mc J. S., and Beechey, N. R.* (1962): A method of investigating analgesic substances in mice, using electrical stimulation of the tail. *Arch. int. Pharmacodyn.* 135, 376–392.
- Knowlton, G. C., and Gross, E. G.* (1943): A method for studying the analgetic effect of drugs in animals. *J. Pharmacol.* 78, 93–99.
- Koll, W., und Reffert, H.* (1938): Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkung im Tierversuch. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 190, 687–711.
- Koll, W., und Fleischmann, G.* (1941): Messungen der analgetischen Wirksamkeit einiger Antipyretika am Hund. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 198, 390–406.
- Le Roy, H. L.* (1960): «Statistische Methoden der Populationsgenetik». Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart.
- Linder, A.* (1951): «Statistische Methoden». Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart.
- Macht, D. J., and Macht, M. B.* (1940): Quantitative studies on pain threshold after administration of various drugs. *J. amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 29, 193–199.
- Munn, N. L.* (1950): «Handbook of psychological research on the rat», The Riverside press, Cambridge Massachusetts, 181–225.
- Pavlov, J. P.* (1953): Die wichtigsten Gesetze der Tätigkeit des Zentralnervensystems, wie sie sich beim Studium der bedingten Reflexe klären lassen. *Sämtliche Werke* 3/1, 137–148, Akademie Verlag, Berlin.
- Pohle, K., und Spiekermann, W.* (1931a): Vergleichende Untersuchungen über die analgetische Breite verschiedener Antipyretika bei Kombination mit Schlafmitteln. I. Mitteilung, Kombination mit Veronal, *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 162, 685–705.
- Pohle, K., und Vogel, F.* (1931b): Vergleichende Untersuchungen über die analgetische Breite verschiedener Antipyretika bei Kombination mit Schlafmitteln. II. Mitteilung, Kombinationen mit Urethan. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 162, 706–715.

- Pohle, K., und Dittrich, P.* (1931c): Vergleichende Untersuchungen über die analgetische Breite verschiedener Antipyretika bei Kombination mit Schlafmitteln. III. Mitteilung. Kombinationen mit Sulfonal. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 162, 716–726.
- Pohle, K., und Welke, K.* (1938): Über die Analgesieprüfung von Veronal-Pyramidon-Gemischen im Tierversuch. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 190, 174–176.
- Radouco-Thomas, G., Radouco-Thomas, S., und Frommel, E.* (1957): Méthode algésimétrique expérimentale. Etude quantitative de l'action des analgésiques (Butazolidine, Aminopyrine, Morphine, Pethidine). Helv. Physiol. Acta 15, 93–199.
- Richter, C. P.* (1922): A behavioristic study of the activity of the rat. Comp. Psychol. Monograph. 1, 1–55.
- (1927): Animal behaviour and internal drives. Quart. Rev. Biol. 2, 307–343.
- Ruckstuhl, K.* (1939): Beitrag zur pharmakodynamischen Prüfung der Analgetika. Dissertation Bern.
- Shirley, M.* (1928): Studies in activity. I. Consistency of the revolving drum method of measuring the activity of the rat. J. comp. Psycho. 8, 23–38.
- Sivadjan, J.* (1935): Antipyrétiques et analgésiques. Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérap. 52, 142–147.
- (1937): Contribution à l'étude des analgésiques. Anaesth. et Analg. 3, 330–334.
- Skinner, B. E.* (1933): The measurement of spontaneous activity. J. gen. Psychol. 9, 3–23.
- Starkenstein, E.* (1932): Zur Methodik der Prüfung schmerzstillender Mittel im Tierversuch. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 165, 325–338.
- Stewart, C. C.* (1898): Variations in daily activity produced by alcohol and by changes in barometric pressure and diet, with a description of recording methods. Amer. J. Physiol. 1, 40–56.
- Straub, W., und Triendl, E.* (1940): Über die Messungen analgetisch-sedativer Wirkung am Tier und die Übertragbarkeit der Messungsergebnisse auf den Menschen. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 195, 481–490.
- Turrian, H., Doebelin, R., und Gross, F.* (1957): Une nouvelle méthode de différenciation de l'activité sédative. Helv. Physiol. Acta. 15, C 39–41.
- Warner, L. H.* (1932a): The association span of the white rat. J. genet. Psychol. 41, 57–90.
- (1932b): An experimental search for the «conditioned responses». J. genet. Psychol. 41, 91–115.
- Wilbur, K. M.* (1936): A method for the measurement of activity of small animals. Science 84, 274.
- Woolfe, G., and Macdonald, A. D.* (1944): The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). J. Pharmacol. 80, 300–307.

## MEIN LEBENSLAUF

Ich bin am 30. November 1933 in Brugg (Kt. Aargau) als Sohn eines Zürcher Bauingenieurs geboren. Die Primarschule besuchte ich zunächst für kurze Zeit in Brugg, dann in Zürich. Hier war ich auch Schüler der Kantonsschule und absolvierte im Jahre 1954 als Literar-Gymnasiast die Maturitätsprüfung. Anschließend begann ich das Pharmazie-Studium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule, wo ich im Herbst 1960 das Staatsexamen bestand. Den praktischen Teil meines Berufes (Praktikum, Assistentenjahr) erlernte ich ebenfalls in Zürich. Nach kurzer Praxis nach dem Staatsexamen begann ich eine Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich. In dieser Stellung führte ich auch die Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertationsarbeit durch.