

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

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

Vorgelegt über das Institut für Tierzucht der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Bereich Versuchstierkunde
Univ.-Prof. Dr. med. vet. J. Meyer

**Zur Inhalationsnarkose unter Isofluran oder Sevofluran mit und ohne
Atropin-Prämedikation beim Meerschweinchen (*Cavia porcellus*)**

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

von
Carmen Heide aus Erlangen

München, 2003

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Meyer
Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. A. Fischer

Tag der Promotion: 7. Februar 2003

Meinem Großvater und meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
2	SCHRIFTTUM	2
2.1	Das Meerschweinchen als Narkosepatient.....	2
2.2	Physiologische Blut-und Kreislaufwerte des Meerschweinchens	3
2.3	Narkosemöglichkeiten beim Meerschweinchen	4
2.4	Beurteilung der Narkosetiefe	6
2.5	Die Inhalationsnarkose	7
2.5.1	Anforderungen an Inhalationsanästhetika	7
2.5.2	Masken- und Kammerinhalation	8
2.5.3	Inhalationssysteme	10
2.6	Inhalationsanästhetika Isofluran und Sevofluran	11
2.6.1	Chemische und physikalische Eigenschaften.....	11
2.6.2	Umweltverträglichkeit.....	12
2.6.3	Anästhetische Potenz.....	12
2.6.4	Pharmakokinetik.....	13
2.6.4.1	<i>An- und Abflutung.....</i>	<i>13</i>
2.6.4.2	<i>Metabolisierung.....</i>	<i>14</i>
2.6.5	Pharmakodynamik.....	15
2.6.5.1	<i>Wirkung auf das Respirationssystem</i>	<i>15</i>
2.6.5.2	<i>Wirkung auf das kardiovaskuläre System</i>	<i>16</i>
2.6.5.3	<i>Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS)</i>	<i>17</i>
2.6.5.4	<i>Wirkung auf andere Organsysteme.....</i>	<i>18</i>
2.6.6	Toxikologie	19
2.7	Praktische Bedeutung für die Anwendung von Inhalationsanästhesien bei Nagetieren und Kaninchen.....	21
2.8	Tabellarischer Vergleich von Isofluran und Sevofluran.....	24
2.9	Parasympatholytika.....	25
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31
3.1	Zielsetzung.....	31
3.2	Material und Methoden.....	32

3.2.1	Versuchstiere und Haltungsbedingungen.....	32
3.2.2	Narkosegerät und Medikamente.....	33
3.2.2.1	<i>Narkosegerät</i>	33
3.2.2.2	<i>Medikamente</i>	37
3.2.3	Messgeräte und Messparameter	38
3.2.3.1	<i>Nicht-invasive Messparameter</i>	38
3.2.3.2	<i>Invasive Messparameter</i>	39
3.2.3.3	<i>Histologie von Lunge und Trachea</i>	40
3.2.4	Beobachtungsparameter und Reflexe.....	40
3.2.5	Messzeitpunkte.....	42
3.2.5.1	<i>Vorversuche 1 und 2 und Hauptversuch 1</i>	42
3.2.5.2	<i>Hauptversuch 2</i>	43
3.2.6	Versuchsdurchführung	45
3.2.6.1	<i>Versuchsvorbereitung</i>	45
3.2.6.2	<i>Prämedikation</i>	45
3.2.6.3	<i>Einleitung der Anästhesie</i>	46
3.2.6.4	<i>Narkosefortführung</i>	46
3.2.6.4.1	Durchführung der nicht-invasiven Versuche	47
3.2.6.4.2	Durchführung der invasiven Versuche	49
3.2.7	Datenauswertung und Dokumentation	52
3.3	Ergebnisse	53
3.3.1	Nicht-invasive Versuche	53
3.3.1.1	<i>Vorversuche 1 und 2</i>	53
3.3.1.1.1	Vorphase	53
3.3.1.1.2	Einschlafphase – Gemeinsamkeiten der Vorversuche.....	54
3.3.1.1.3	Narkosephase der Vorversuche 1 und 2.....	55
3.3.1.1.4	Aufwachphase – Gemeinsamkeiten der Vorversuche	76
3.3.1.2	<i>Hauptversuch 1</i>	76
3.3.1.2.1	Vorphase - Prämedikation mit Atropin.....	76
3.3.1.2.2	Einschlafphase	81
3.3.1.2.3	Speichelproduktion	83
3.3.1.2.4	Narkosephase	84
3.3.1.2.5	Aufwachphase.....	97
3.3.1.2.6	Auswertung der Blutgasanalyse (venös).....	99

3.3.2	Invasive Versuche	104
3.3.2.1	<i>Hauptversuch 2</i>	104
3.3.2.1.1	Messung des arteriellen mittleren Blutdrucks [$P_{a,mean}$, mmHg].....	104
3.3.2.1.2	Blutgasanalyse (arteriell)	106
3.3.2.1.3	Histologie	110
4	DISKUSSION	111
4.1	Zielsetzung und Planung der Narkosestudie	111
4.2	Material und Methoden	112
4.2.1	Überlegungen zur Implantation eines Katheters in die A. femoralis	112
4.3	Ergebnisse des Narkosevergleichs	113
4.3.1	Prämedikation mit Atropin	113
4.3.2	Narkosegaskonzentration	114
4.3.3	Beurteilung der chirurgischen Toleranz	115
4.3.4	Atmungssystem	117
4.3.5	Herz-Kreislaufsystem	120
4.3.6	Körpertemperatur	121
4.3.7	Blutgase und Säure-Basen-Status	122
4.3.8	Histologie	124
4.4	Schlussbetrachtung	125
5	ZUSAMMENFASSUNG	126
6	SUMMARY	128
7	LITERATURVERZEICHNIS	130
8	TABELLENVERZEICHNIS	150
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	152
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	154
11	DANKSAGUNG	155
12	LEBENS LAUF	156

1 EINLEITUNG

Das Hausmeerschweinchen (*Cavia porcellus*) gehört zur Ordnung der Nagetiere (Rodentia) und stammt vom Wildmeerschweinchen (*Cavia aperea*) ab, das als Gebirgstier im Süden Perus und im nördlichen Chile im Familienverband von bis zu 20 Tieren lebt. Neben Zwergkaninchen und Hamstern gehört das Meerschweinchen aufgrund seines freundlichen und unkomplizierten Charakters zu den beliebtesten kleinen Heimtieren.

Zudem findet das Meerschweinchen auch sehr häufig als Versuchstier Verwendung: Bereits 1870 wurden diese Tiere von Robert Koch in der Tuberkulosedagnostik eingesetzt, gegenwärtig werden sie vor allem in der Impfstoffentwicklung und für die Forschung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich eingesetzt (HAMEL 1990).

Da im Zusammenhang mit der üblichen Ketamin/Xylazin-Anästhesie intra oder post operationem bis zu 30 % der Tiere starben, musste das Meerschweinchen bis zur Einführung der vollständig antagonisierbaren Injektionsanästhesien als Risikopatient eingestuft werden (ROBERTS 1993, HENKE 1998). Neben der Berücksichtigung speziesspezifischer Besonderheiten ist eine maximal steuerbare Narkosemethode notwendig, um eine möglichst sichere Anästhesie am Meerschweinchen zu gewährleisten.

Obwohl in praxi sehr häufig die Injektionsnarkose durchgeführt wird, weist die Inhalationsnarkose Merkmale auf, die gerade beim Risikopatienten Meerschweinchen von Vorteil sind:

- Relativ stressarme Narkoseeinleitung
- Exakte Regulierung von Narkosedauer und -tiefe
- Geringe Stoffwechselbelastung durch niedrige Metabolisierungsrate

Bei den meisten Tierspezies wurde in den vergangenen Jahren das Inhalationsanästhetikum Halothan vor allem von Isofluran und in zunehmenden Maße auch von Sevofluran abgelöst.

In der vorliegenden Arbeit werden deshalb die beiden letztgenannten Anästhetika auf die klinische Anwendbarkeit beim Meerschweinchen getestet.

Da Meerschweinchen allgemein mit Salivation und Atemproblemen auf irritierende Atemgase reagieren, wird in der Literatur die Prämedikation mit dem Anticholinergikum Atropin auf der Basis empirisch gewonnener Erkenntnisse empfohlen. In der vorliegenden Narkosestudie wird deshalb auch die Wirkung dieser Prämedikation auf Speichelproduktion, Herz-Kreislauf- und Atemfunktion untersucht.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Das Meerschweinchen als Narkosepatient

Die Narkose des Meerschweinchens (*Cavia porcellus*) wird in der Literatur als schwierig beschrieben (HOAR 1969, GREEN 1975, FLECKNELL 1987).

Neben einer geringen therapeutischen Breite vieler Substanzen stellt die genaue Dosierung des Narkosemittels eine Schwierigkeit dar. Das für die genaue Dosierung notwendige Körpergewicht kann nicht exakt ermittelt werden, da ein gefüllter Gastrointestinaltrakt beim Meerschweinchen 30-40 % des gesamten Körpergewichts ausmachen kann (HOAR 1969, GREEN 1982, KRAMER 1998, HALL et al. 2001). Allerdings sollten Meerschweinchen vor der Narkose auch nicht fasten, da die Tiere leicht dehydrieren und hypoglykämisch werden (HENKE 1998, KRAMER 1998). Neben Geschlecht und Gewicht spielen zusätzlich auch Alter und Rasse eine Rolle bei der Narkoseverträglichkeit (GREEN 1982, MUIR 1993).

Meerschweinchen reagieren auf eine Anästhesie häufig mit Atemdepression und geschwächtem Kreislauf, so dass die Kriterien einer stabilen Narkose nicht erfüllt werden können (GREEN 1975, KRAMER 1998, ALEF und OECHTERING 1998).

Weiterhin neigen sie zu einer narkosebedingten Hypothermie, die zu verlängerten Aufwachzeiten und vermehrt zu Todesfällen führt. Eine Hypothermie ist definiert als eine Erniedrigung der Körpertemperatur unter 35°C (BLAIR 1971) und kann zu einer verzögerten Metabolisierung und Ausscheidung des Anästhetikums führen. Um eine Hypothermie zu vermeiden, sollte das Meerschweinchen während der Narkose auf einer warmen Unterlage (Wärmeplatte, Wärmflasche) liegen. Die Temperatur wird so gewählt, dass die rektale Körpertemperatur nicht unter 37°C sinkt (GREEN 1982, FUNK 1996, RADDE et al. 1996, HALL et al. 2001).

Eine weitere Eigenheit des Meerschweinchens sind die verhältnismäßig langen und engen Luftwege. Laut GREEN (1982) sollen die Luftwege adulter Meerschweinchen bis zu 8 cm betragen und stellen somit einen überproportional großen Totraum im Vergleich zum Körpergewicht dar. Während einer Inhalationsnarkose können die Atemwege mit zähem Schleim gefüllt sein, was die Atmung zusätzlich erschwert. Die erhöhte Schleimsekretion wird auf die Inhalation des trockenen und irritierenden Narkosegases zurückgeführt (HOAR 1969, GREEN 1975, GREEN 1982, HALL et al. 2001). Bei starker Schleimsekretion kann ein saugfähiges Tuch untergelegt und der Schleim aus der Mundhöhle mit Hilfe einer Spritze abgesaugt werden (HENKE 1998, Hall et al. 2001).

Um dieser vermehrten Salivation und Bronchosekretion vorzubeugen, wird dem Meerschweinchen als Prämedikation das Anticholinergikum Atropinsulfat intramuskulär injiziert (HOAR 1969, BRASS und SCHUTT 1975, SKARDA 1993a).

Bei Dehydratation oder instabiler Kreislaufsituation sollte dem Meerschweinchen während oder spätestens nach dem Eingriff 10-20 ml/kg KGW körperwarme physiologische NaCl-Lösung oder Ringerlösung s.c. verabreicht werden (HENKE 1998).

Grundsätzlich sollten Meerschweinchen wegen der Gefahr einer Milz-, Leber- oder Lungenruptur nicht nur mit einer Hand hochgehoben werden, sondern die zweite Hand sollte stets das Becken noch unterstützend umgreifen (HOAR 1969, GREEN 1982, HENKE 1998).

2.2 Physiologische Blut-und Kreislaufwerte des Meerschweinchens

Tabelle 2-1 gibt eine Übersicht über Blut- und Kreislaufparameter des Meerschweinchens. Die zum Teil stark differierenden Werte deuten darauf hin, dass Manipulationen oder eine ungewohnte Umgebung zu Streuungen der physiologischen Wachwerte führen.

Tab 2-1: Physiologische Wachwerte beim Meerschweinchen (Tiere mit 250-800 g Körpergewicht)

Parameter	Wachwerte	Literaturstellen
Körperinnentemperatur [°C]	37,5 - 39,5	KOLB 1989
	37,9 - 39,7	HAMEL 1990
	38,0 - 39,16	KIRK 1980
Atemfrequenz [Atemzüge/min]	40 - 100	SKARDA 1993a
	45 - 150	WASEL 1998
	84 - 104	BROWN et al. 1989
	90 - 150	GREEN 1982
Pulsfrequenz [Pulsschläge/min]	229 - 319	FARA und CATLETT 1971
	260	MARSHALL und HANNA 1956
	293 ± 39,5	LALL et al. 1976
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	53,1 ± 4,2	BROWN et al. 1989
	54 ± 5	HOSENPUD et al. 1983
	64,8 ± 8,7	LALL et al. 1976
BlutpH [-log(H ⁺)]	7,35	GREEN 1982
	7,444 ± 0,032	BAR-ILAN und MARDER 1980
	7,471 ± 0,035	LALL et al. 1976
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mmHg]	28,6 ± 2,2	LALL et al. 1976
	35,7 ± 4,4	BAR-ILAN und MARDER 1980
	40	GREEN 1982
Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]	91,9 ± 7,3	BAR-ILAN und MARDER 1980
	79,2 ± 4,8	LALL et al. 1976

2.3 Narkosemöglichkeiten beim Meerschweinchen

Beim Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) werden sowohl Injektionsnarkosen als auch Inhalationsnarkosen durchgeführt. Zu den häufig verwendeten Injektionsnarkosen gehören die Kombinationen von Ketamin und Xylazin sowie die antagonistische 3er - Kombination von Fentanyl, Midazolam und Medetomidin oder Fentanyl, Xylazin und Clomazepam (FLECKNELL 1987, ROBERTS 1993, BARZAGO et al. 1994, RADDE et al. 1996, HENKE et al. 1996b).

Neben einem schnellen Wirkungseintritt, einer guten Muskelrelaxierung und stabilen Herz-Kreislaufverhältnissen ist die gute Steuerbarkeit ein Vorteil der vollständig antagonisierbaren Injektionsnarkose. Allerdings sind Nachdosierungen mit größeren Risiken verbunden (RECHKEMMER und ENGELHARDT 1981, HENKE 1998).

So wird für kurze Eingriffe am Meerschweinchen meist die Inhalationsnarkose angewendet, während für längere Operationen die Injektionsnarkose vorgezogen wird (HOAR 1969).

Als Inhalationsanästhetika wird neben Ether, Halothan und Methoxyfluran (BETT et al. 1980, COOKE 1987, FLECKNELL 1987) auch Isofluran eingesetzt (SEIFEN et al. 1989). Der wichtigste Grund für den Einsatz von Inhalationsanästhetika ist die sehr gute Steuerbarkeit der Narkose. Allerdings wird zur Durchführung dieser Narkoseart ein Anästhesieapparat benötigt (PARKES 1987, HENKE 1998). Ein weiterer Nachteil der Inhalationsnarkose beim Meerschweinchen ist die starke Bronchosekretion, die durch Ether, Halothan oder Isofluran hervorgerufen wird (HOAR 1969, WATSON und MCLEOD 1978, FEHR 1984, HALL et al. 2001).

Tabelle 2-2 gibt eine Gesamtübersicht der Veröffentlichungen über Inhalationsnarkosen beim Meerschweinchen:

Tab. 2-2: Inhalationsnarkosen beim Meerschweinchen

Narkosegas	Dosierung	Narkosestadium	Prämedikation	Bronchosekretion	Literaturstelle
Methoxyfluran	2 Vol.%	Chirurg. Toleranz	Nein	Ja	BETT et al. 1980
Halothan	2,25 Vol.%	Chirurg. Toleranz	Nein	Keine Angabe	COOKE 1987
	2-3 Vol.%	Chirurg. Toleranz	Nein	Nein	FRANZ und DIXON 1988
	1,01 ± 0,03 Vol.%	Verlust des ZZR	Nein	Nein	SEIFEN et al. 1989
Enfluran	2,17 ± 0,04 Vol.%	Verlust des ZZR	Nein	Nein	SEIFEN et al. 1989
Isofluran	1,15 ± 0,05 Vol.%	Verlust des ZZR	Nein	Nein	SEIFEN et al. 1989

ZZR = Zwischenzehenreflex

2.4 Beurteilung der Narkosetiefe

Nach HOAR (1969) lassen sich beim Meerschweinchen während der Inhalationsnarkose vier verschiedene Stadien unterscheiden:

- I. In diesem Anfangsstadium kommt es zu willkürlichen Bewegungen, die durch Angst und Erregung entstehen.
- II. Während dieses Stadiums tritt die Bewußtlosigkeit ein. Dennoch reagiert das Tier noch mit einer Reflexantwort auf äußerlich gesetzte Reize.
- III. Meerschweinchen in diesem Stadium befinden sich in der chirurgischen Toleranz. In diesem Stadium ist die Reflexerregbarkeit vollständig ausgeschaltet und die Muskulatur gut relaxiert
- IV. Erreichen die Tiere durch weitere Vertiefung der Narkose dieses Stadium, wird das medulläre Atemzentrum blockiert. Dem Atemstillstand folgt der Herzstillstand.

Über die Reflexaktivität als Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe bei Labor- und Heimtieren gibt es in der Literatur verschiedene Angaben: So beschreibt GREEN (1982) den Verlust des Palpebralreflexes und eine Reaktionslosigkeit auf das Einklemmen der Ohrmuschel mit der Moskitoklemme bis zur ersten Arretierung als Hinweis auf eine ausreichende chirurgische Toleranz beim Meerschweinchen. WHITE und FIELD (1987) weisen dagegen darauf hin, dass der Verlust des Palpebralreflexes nur auf ein oberflächliches Anästhesiestadium hindeutet und Reflexantworten des Auges von Spezies zu Spezies unterschiedlich zu deuten sind. Ihrer Ansicht nach ist der Verlust des Zwischenzehenreflex aussagekräftiger. Allerdings schreiben SKARDA (1993a) und HENKE (1998), dass beim Meerschweinchen der Zwischenzehenreflex auch in einem tiefen Narkosestadium noch vorhanden sein kann.

HASKINS (1992a) ergänzt zudem, dass die Herzfrequenz zur Beurteilung der Narkosetiefe verwendet werden kann, da entsprechend der Narkosetiefe die Herzfrequenz sinkt. Allerdings ändert sich die Herzfrequenz häufig erst, wenn sich die Tiere bereits in einem sehr tiefen Narkosestadium befinden.

Parameter zur Beurteilung der Narkosetiefe sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst:

Tab. 2-3: Parameter zur Beurteilung der Narkosetiefe (HASKINS 1992a)

Parameter	Oberflächliches Narkosestadium	Mittleres Narkosestadium	Tiefes Narkosestadium
Spontanbewegung	±	–	–
Reflexbewegung	±	–	–
Muskeltonus	+	±	–
Palpebralreflex	+	–	–
Lichtreflex	+	±	–

+ deutlich vorhanden, ± undeutlich vorhanden, - nicht vorhanden

2.5 Die Inhalationsnarkose

2.5.1 Anforderungen an Inhalationsanästhetika

Die große Gruppe der Inhalationsanästhetika ist gas- oder dampfförmig und wird stets über den Respirationstrakt in den Organismus aufgenommen.

Da die Anflutungsgeschwindigkeit im Hirngewebe die Dauer bis zum Eintritt der gewünschten Narkosetiefe des Patienten bestimmt, ist der Narkoseverlauf bei der Verwendung von Inhalationsnarkotika jederzeit gut steuerbar (FREY et al. 1996).

Ein volatiles Anästhetikum sollte molekulare Stabilität besitzen, nicht brennbar und nicht explosiv sein und Dampfdruck und Siedepunkt sollten so beschaffen sein, dass gängige Verdampfer bei Raumtemperatur verwendet werden können. Das Anästhetikum sollte rasch an- und abfluten können und kompatibel mit anderen Medikamenten sein (MERIN 1986, JONES 1990, MUIR 1993, ZBINDEN und THOMSON 1995, CONZEN 1996a).

Ein rasches An- und Abfluten des Inhalationsanästhetikum wird durch eine niedrige Blutlöslichkeit gewährleistet (LARSEN 1999a, CONZEN 1996a). Die anästhetische Potenz verhält sich dabei umgekehrt proportional zur minimalen alveolären Konzentration (MAK-Wert) (EGER et al. 1965, LARSEN 1999a, STEFFEY 1996).

Ziel des Einsatzes von volatilen Anästhetika ist es, beim Patienten eine Bewußtlosigkeit und Muskelrelaxierung herbeizuführen, die eine möglichst große Unterdrückung von

Schmerzreizen einschließt. Der Kreislauf und die zentralnervös gesteuerte Atmung sollten demgegenüber so wenig wie möglich beeinflusst und die Atemwege nicht irritiert werden (MERIN 1986, MUIR 1993, LARSEN 1999a, CONZEN 1996a).

Jedes Inhalationsanästhetikum erfährt im Organismus eine gewisse Biotransformation, deren Ausmaß von der chemischen Stabilität der Substanzen, der Dauer der Anästhesie, der Löslichkeit im Gewebe, der Gewebssättigung und der Gaskonzentration abhängig ist (SHORT 1987). Dabei können die Metaboliten pulmonal, renal oder biliär ausgeschieden werden (FEE und THOMPSON 1997). Die Metabolisierungsrate variiert stark unter den Inhalationsanästhetika und reicht von 0,002 % für Desfluran über 0,2 % für Isofluran, 5 % für Sevofluran bis hin zu 45 % für Halothan (EGER 1981, FEE und THOMPSON 1997).

2.5.2 Masken- und Kammerinhalation

Die endotracheale Intubation von kleinen Heimtieren ist in der Praxis unüblich und schwer durchzuführen, da ein spezielles Laryngoskop und sehr kleine endotracheale Tuben benötigt werden (WHITE und FIELD 1987, SKARDA 1993a). Beim Meerschweinchen wird die Intubation noch zusätzlich durch lange Luftwege und häufig im Maul vorhandene Futterreste erschwert.

Trotzdem beschreiben BLOUIN und CORMIER (1987) die mehrmalige endotracheale Intubation von anästhesierten Meerschweinchen bei direkter Laryngoskopie ohne Irritationen der Atemwege. Als Tubus eignet sich am besten ein Cole-Tubus mit einem Durchmesser von 2-3,5 mm Durchmesser, der beispielsweise mit Hilfe eines Venenkatheters als Führungsstab eingeführt werden kann (MACRAE und GUERREIRO 1989, BECHTOLD und ABRUTYN 1991, SEDGWICK et al. 1992, KRAMER 1998).

Da allerdings die Gefahr einer Aspirationspneumonie beim Meerschweinchen zu groß ist und ein Tubus zudem Pharynxödeme verursachen kann, ist eine Intubation bei dieser Tierspezies trotzdem nicht zu empfehlen (PARKES 1987, FRANZ und DIXON 1988, HENKE 1998, KRAMER 1998). Im Notfall sollte eine Tracheotomie durchgeführt werden (GREEN 1982, HARKNESS und WAGNER 1995).

Zur routinemäßigen Applikation volatiler Anästhetika sollte beim Meerschweinchen eine Kopf- bzw. Ganzkörperkammer verwendet werden (HOAR 1969, GREEN 1982, FRANZ und DIXON 1988, HALL et al. 2001).

Die **Kammerinhalation** wird vor allem zur Narkoseinduktion verwendet. Dabei wird das Tier in eine geschlossene Kammer mit einem narkotikum-getränkten Wattebausch gesetzt. Nachteil hierbei ist, dass es sich um ein schlecht steuerbares System handelt, da die Narkosegaskonzentration nicht kontrolliert werden kann. Zudem reichert sich bei längerem Verweilen des Tieres in der geschlossenen Kammer das ausgeatmete Kohlendioxid unkontrolliert an (BEN et al. 1969).

Die Vorteile dieser Einleitungsart sind das stressfreie Einsetzen der Tiere, der geringe Atemwiderstand und die niedrigen Ausrüstungskosten (ERHARDT et al. 1986, WHITE und FIELD 1987, SEDGWICK et al. 1992, SKARDA 1993b).

Handelt es sich um ein steuerbares System, wird die Ganzkörperkammer in ein Narkosekreissystem eingebaut. Dabei kann die Gaszufuhr über den Verdampfer gesteuert werden und das CO₂ wird über den Atemkalk absorbiert (ERHARDT et al. 1995, POST 1997, GINDER 2000).

Bei der **Maskeninhalation** unterscheidet man je nach Art der Anästhetikumapplikation verschiedene Systeme:

- Der **Nasenkonus** ist ein Behälter, der mit einem narkotikum-getränkten Wattebausch über den Kopf des Patienten gestülpt wird. Ist die gewünschte Narkosetiefe erreicht, kann der Konus abgenommen und zur Vertiefung der Narkose wieder aufgesetzt werden (BEN et al. 1969, ERHARDT et al. 1986).
- Unter einer **Kopfkammer mit Open-drop-Verdampfer** versteht man eine Maske, in der sich ein Wattebausch befindet und die über Mund und Nase geschoben wird. Der Wattebausch wird von außen über eine Spritze mit Anästhetikum getränkt. Der Konus ist an eine Sauerstoffquelle angeschlossen und das abgeatmete Kohlendioxid wird seitlich aus der Maske hinausgeblasen (TOBER-MEYER 1977, GREEN 1982, SEDGWICK et al. 1992).
- Die **Kopfkammer mit geregelterm, angeschlossenem Verdampfer** ist ebenfalls eine Kammer, die dem Kopf des Patienten angepasst wird. Über zwei gegenüberliegende Anschlüsse wird es wie die Ganzkörperkammer in ein Kreissystem integriert und mit Narkosegas durchströmt (SEDGWICK et al. 1992, ERHARDT et al. 1995, POST 1997).

2.5.3 Inhalationssysteme

Eine Inhalationsnarkose kann mit verschiedenen Systemen durchgeführt werden. Nach MERKENSCHLAGER und HILLER (1975), ERHARDT (1992), GILROY und HABERSTROH (1992), SKARDA (1993b) und ALEF et al. (1999) können die Systeme nach funktionellen Kriterien eingeteilt werden:

- **Geräte ohne Rückatmung**

Bei diesen Systemen wird die Expirationsluft in der Kammer oder Maske nicht rückgeatmet. Ist kein Frischgasreservoir in das System eingebaut und erfolgt die CO₂-Entfernung nur durch den Zustrom von Raumluft, handelt es sich um ein **offenes System**. Dabei kann es allerdings zu einer unkontrollierten Veränderung der Narkosegaskonzentration kommen. Ein Beispiel hierfür ist die sog. Schimmelbusch-Maske.

Handelt es sich um ein System, bei dem zwar ein Frischgasreservoir vorhanden ist aber kein Absorber für die CO₂-Entfernung bereitgestellt wird, spricht man von einem **halboffenen System**. Das Expirationsgas wird verdünnt und über Richtungsventile ausgeleitet. Das Atemminutenvolumen ist kleiner als der Frischgasfluss.

- **Geräte mit Rückatmung**

Wird das Expirationsgas nur teilweise rückgeatmet, spricht man von einem **halbgeschlossenen System**. Dabei ist der Frischgasfluss größer als die Gasaufnahme in den Körper und kleiner als das Atemminutenvolumen. Das überschüssige Gas gelangt durch ein Auslassventil ins Freie und das restliche Gas wird nach Passage eines CO₂-Absorbers rückgeatmet. Ein Beispiel hierfür sind Kreissysteme mit niedrigem Frischgasfluss.

Wird allerdings das gesamte Expirationsgas nach Passage des CO₂-Absorbers rückgeatmet, handelt es sich um ein fast **geschlossenes System**. Dabei ist der Frischgasfluss kleiner als das Atemminutenvolumen und das Auslassventil ist geschlossen. Beispiele hierfür sind Kreissysteme mit Minimalflow-Betrieb wie das Stephens-Narkosegerät.

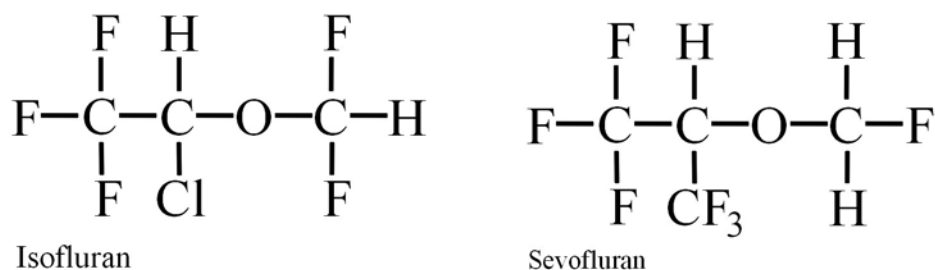
2.6 Inhalationsanästhetika Isofluran und Sevofluran

2.6.1 Chemische und physikalische Eigenschaften

Isofluran ist ein halogenerter Methylether mit fünf Fluorionen und einem Chlorion und wurde 1965 von Ross Terrell synthetisiert. Dieses Isomer zu Enfluran hat die Bezeichnung 1-Chlor-2,2,2-trifluorethyl-difluor-methylether (FREY et al. 1996).

Sevofluran ist ebenfalls ein halogenerter Ether, besitzt sieben Fluoratome und wurde von Bernard Regan in den siebziger Jahren synthetisiert (WALLIN et al. 1975) Die chemische Bezeichnung ist Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoro-methyl-)ethyl-ether (FREY et al. 1996).

Abb. 2-1: Strukturformel von Iso- und Sevofluran



Beide Substanzen sind klare Flüssigkeiten, die nicht entflammbar sind (YOUNG und APFELBAUM 1995, PLUMB 1995). Sie haben einen charakteristischen etherartigen Geruch, der bei **Isofluran** als unangenehm empfunden wird (CONZEN und HOBBAHN 1996).

Sevofluran dagegen reizt die Atemwege praktisch nicht und löst im Vergleich zu Isofluran keinen Hustenreiz aus. So eignet sich Sevofluran vor allem bei Kindern zur schonenden Einleitungsanästhesie (WALLIN et al. 1975, DOI und IKEDA 1993, LERMAN 1993)

Sevofluran ist mit einem Molekulargewicht von 200,05 Dalton etwas schwerer als **Isofluran** mit einem Molekulargewicht von 184,5 Dalton. Bei 20°C ist der Dampfdruck von Isofluran mit 238 mmHg höher als der von Sevofluran mit 157 mmHg und der Siedepunkt ist bei Sevofluran mit 58,5°C um 10°C höher als bei Isofluran. Das spezifische Gewicht beträgt bei Isofluran 1,496 g/ml und bei Sevofluran 1,53 g/ml (HASKINS 1992b, CONZEN und HOBBAHN 1996, LARSEN 1999a).

Beide Inhalationsanästhetika können mit einem geregelten Verdampfer in einen gasförmigen Zustand überführt werden und benötigen aufgrund ihrer hohen molekularen Stabilität kein Konservierungsmittel (CONZEN und HOBBAHN 1996). Isofluran ist in den Plastik- und Gummianteilen des Narkosegerätes stärker löslich als Sevofluran (TARG et al. 1989).

2.6.2 Umweltverträglichkeit

Die Chlorverbindung **Isofluran** hat eine viel höhere katalytische und ozonzerstörende Wirkung als die Fluorverbindung **Sevofluran**. Allerdings sind mit Brom halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Halothan noch umweltschädlicher und fördern durch ihre zerstörerische Wirkung auf die Ozonschicht den Treibhauseffekt (WESTHORPE und BLUTSTEIN 1990).

2.6.3 Anästhetische Potenz

Inhalationsanästhetika lassen sich aufgrund ihrer anästhetischen Potenz unterscheiden. Der MAK-Wert (minimale alveoläre Konzentration) wurde eingeführt, um einen definierten Vergleich der Potenz zu ermöglichen. So ist 1 MAK als die alveoläre Konzentration eines Anästhetikums definiert, bei welcher 50 % der Patienten keine gezielten Abwehrbewegungen auf einen definierten Schmerzreiz zeigen. Je niedriger die MAK ist, desto höher ist die anästhetische Potenz des Narkosegases. Die Messung der Konzentration des Anästhetikums erfolgt am Ende der Expiration (LARSEN 1990, MUIR 1993, ALEF 1999).

Es hat sich herausgestellt, dass zur Induktion der Narkose eine Gaskonzentration benötigt wird, die etwa 50 % höher als der MAK-Wert liegen muss (EGER 1981). Außerdem können verschiedene Faktoren die minimale alveoläre Konzentration beeinflussen. So vermindert sich beispielsweise mit zunehmendem Alter des Patienten die MAK von Iso- und Sevofluran (KATOH et al. 1993). Auch die Körpertemperatur beeinflusst den MAK-Wert. So reduziert sich der MAK-Wert von Isofluran beim Absinken der Körpertemperatur von 1°C um 5 % (MAZZE et al. 1985). Ebenso soll der Zustand der Sepsis die MAK von Isofluran reduzieren (GILL et al. 1995).

Da Sevofluran nur mit Fluorionen halogeniert ist, ist es im Organismus weniger lipophil als Isofluran und hat damit geringere Affinität zum cerebralen Gewebe, so dass bei Sevofluran mit höheren MAK-Werten zu rechnen ist (CONZEN und NUSCHELER 1996). Zum

Vergleich der MAK-Werte von Iso- und Sevofluran sind verschiedene Spezies in Tabelle 2-4 aufgelistet:

Tab. 2-4: MAK-Werte bzw. Konzentrationen zum Erreichen der chirurgischen Toleranz für Isofluran und Sevofluran

Tierart	Isoflurankonz. für 1 MAK [%]	Sevoflurankonz. für 1 MAK [%]	Literaturstelle
Maus	1,35	nicht bekannt	MAZZE et al 1985
Gerbil	3,2*	5,2*	STRACK 2002
Hamster	1,63 2,3*	3,5*	VIVIEN et al. 1997a SCHURIAN 2000
Ratte	1,38	2,4-2,8	STEFFEY 1996
Chinchilla	2,5*	4,0*	NÜRNBERG in Vorber.
Meerschweinchen	1,15 ± 0,05	nicht bekannt	SEIFEN et al. 1989
Kaninchen	2,05*	3,7*	STEFFEY 1996
Katze	1,2	2,58	PLUMB 1995, STEFFEY1996
Hund	1,5	2,1-2,36	PLUMB 1995, STEFFEY1996
Pferd	1,31	2,31	PLUMB 1995, STEFFEY1996

* = Stadium der chirurgischen Toleranz (Anästhesiestadium III₂)

2.6.4 Pharmakokinetik

2.6.4.1 An- und Abflutung

Die Aufnahme eines Narkosegases in den Organismus hängt einerseits von der Anästhetikumkonzentration in der Einatemluft und andererseits vom Ventilationsgradienten der Lunge ab (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a). Des Weiteren sind der Blutfluss um die Alveolen, die Diffusionsgröße Alveole/Blut und die Blutlöslichkeit des Anästhetikums verantwortlich für die Anflutungsgeschwindigkeit (ZBINDEN 1987, PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient beschreibt in der Gleichgewichtsphase (steadystate) das Verhältnis von Anästhetikumkonzentration im Blut zu Anästhetikumkonzentration in der Gasphase.

Das Inhalationsanästhetikum flutet um so schneller an und ab, je kleiner der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist (ZBINDEN und THOMSON 1995).

Isofluran besitzt mit 1,4 (CROMWELL et al. 1971, HOCHLEITHNER et al. 1996) einen mehr als doppelt so hohen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten wie **Sevofluran** mit 0,63 (MALVIYA und LERMAN 1990, YASUDA et al. 1990). Laut MERIN (1993) und EGER (1994) ist das fehlende Chloratom bei Sevofluran der Grund für den geringeren Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und somit für die gute Steuerbarkeit verantwortlich (YASUDA et al. 1991, MUTOH et al. 1995).

Während die Blutlöslichkeit von Isofluran mit dem Alter des Patienten ansteigt, verändert sich der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von Sevofluran mit zunehmenden Alter des Patienten nicht (LERMAN et al. 1984, MALVIYA und LERMAN 1990).

Entsprechend dem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten sinkt die Anflutungsgeschwindigkeit in der Reihenfolge Sevofluran, Isofluran und Halothan (KATHO und IKEDA 1987, YASUDA et al. 1991, DUDZIAK und VETTERMANN 1996).

2.6.4.2 Metabolisierung

Da **Isofluran** sehr stabile physikalische und chemische Eigenschaften besitzt, wird es nur zu 0,17 % im Körper metabolisiert und so fast vollständig wieder pulmonal abgegeben (HOLADAY et al. 1975). Bei den Metaboliten handelt es sich um atoxische organische Trifluoressigsäure und anorganisches Fluor (MUIR 1993, YOUNG und APFELBAUM 1995).

Sevofluran wird zu 3 bis 5 % fast ausschließlich durch Cytochrom P₄₅₀ in der Leber metabolisiert (SHIRAISHI und IKEDA 1990). Dabei entstehen Hexafluorisopropanol, anorganisches Fluorid und CO₂ (COOK et al. 1975, WALLIN et al. 1975, KHASRASCH und THUMMEL 1993). Während Hexafluorisopropanol durch die Bindung an Glukuronsäure entgiftet wird, besitzt das anorganische Fluorid potentielle nephrotoxische Eigenschaften (WALLIN et al. 1975, MARTIS et al. 1981, FRINK et al. 1992a, HALL et al. 2001). Die Serumfluorid-Konzentration steigt beim Menschen in den ersten zwei Stunden nach der Anästhesie kontinuierlich an, um innerhalb der nächsten 48 Stunden wieder auf den Ausgangswert abzufallen (SHIRAISHI und IKEDA 1990, WIESNER et al. 1996).

MALAN (1995) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die nierentoxische Schwelle für Fluoride von 50 µmol/l beim Menschen zuweilen überschritten wird. Bei Untersuchungen an Ratten konnten allerdings keine Nierenschädigung durch Sevofluran nachgewiesen werden (MALAN et al. 1993)

2.6.5 Pharmakodynamik

2.6.5.1 Wirkung auf das Respirationssystem

Der unangenehm stechende Geruch von **Isofluran** irritiert die Atemwege und ist verantwortlich für Husten, Bronchosekretion und Atemanhalten während der Einleitungsphase (DRUMMOND et al. 1983, DOI und IKEDA 1993).

Die durch Isofluran induzierte Atemdepression ähnelt der unter Halothan. Die Atemfrequenz sinkt unabhängig von der Narkosetiefe kontinuierlich ab. Die Atemdepression ist auf eine zentrale Depression respiratorischer Neurone der Medulla oblongata zurückzuführen, die wiederum eine verminderte Kontraktilität des Zwerchfells bewirkt (VEBER et al. 1989, STUTH et al. 1992, HIKASA et al. 1997).

Durch eine chirurgische Stimulation kann der Atemdepression entgegengewirkt und somit auch ein starker Anstieg des P_aCO_2 vermieden werden (MUIR 1993, MERIN 1993). Der trotzdem unvermeidbare Anstieg des P_aCO_2 bewirkt allerdings stets eine Erniedrigung des pH-Wertes, was zu einer respiratorischen Azidose führen kann (EGER 1981, JONES und SEYMOUR 1986).

Sevofluran reizt die Atemwege im Vergleich zu Isofluran und Halothan kaum. Ebenso löst Sevofluran keinen Hustenreiz und keine Apnoe aus (DOI und IKEDA 1993). Allerdings wirkt auch Sevofluran bei Hund und Katze atemdepressiv und dadurch steigt der P_aCO_2 im Blut an (DOI et al. 1987, EGER 1994, HOBBAHN 1996a). Wahrscheinlich ist ebenfalls eine zentrale Depression respiratorischer Neurone in der Medulla oblongata dafür verantwortlich (DOI et al. 1988, MASUDA et al. 1995).

Ein durch Asthma oder Anaphylaxie induzierter Bronchospasmus wird durch die bronchodilatatorische Eigenschaft von Sevofluran relaxiert. Dabei wirkt das Narkosegas vor allem dilatierend auf eine durch Azetylcholin oder Histamin kontrahierte Bronchialmuskulatur (MITSUHATA et al. 1994).

2.6.5.2 Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Während es zu Beginn der **Isoflurannarkose** zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommt, sinkt diese in tieferen Narkosestadien unter den Ausgangswert ab (STEFFEY und HOWLAND 1977, HOBBAHN et al. 1985). Als Erklärung nennen ERHARDT et al. (1994) eine vagale Reizung durch das Narkosegas. Der Herzrhythmus wird allerdings nicht beeinflusst, da Isofluran im Gegensatz zu Halothan das Herz weder für exogene Katecholamine noch für andere Vasopressoren sensibilisiert (EGER 1981, STEFFEY 1996, FEE und THOMPSON 1997). Isofluran wirkt zwar auf das Myokard negativ inotrop, allerdings ist die myokardiale Depression im Vergleich zu Halothan relativ gering (EGER 1981, BRUNSON 1997, VIVIEN et al. 1997b). Unabhängig von der Narkosegaskonzentration sinkt das Herzzeitvolumen trotz verringertem Schlagvolumen nicht (STEVENS et al. 1971, LARSEN 1999a). Als Begründung nennen STEVENS et al. (1971) eine Kompensation durch eine erhöhte Herzfrequenz.

Da Isofluran den peripheren Gefäßwiderstand herabsetzt, kommt es stets zu einem dosisabhängigen Blutdruckabfall (EGER 1981, HEAVNER 1994, BRUNSON 1997), der jedoch während eines chirurgischen Eingriffs wieder auf den Ausgangswert steigt (HOMI et al. 1972). Dieser Blutdruckabfall ist auf eine reduzierte Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur auf sympathische Impulse zurückzuführen (STEVENS et al. 1971).

Über die Wirkung von **Sevofluran** auf die Herzfrequenz gibt es in der Literatur verschiedene Angaben. So ist Sevofluran für eine erhöhte Herzfrequenz bis hin zu höheren Werten als im Wachzustand verantwortlich (BERNARD et al. 1990, MUTOH et al. 1997). MUTOH et al. (1997) begründen die gesteigerte Herzfrequenz einerseits mit einem Blutdruckabfall und andererseits mit einem erhöhten Sympathikustonus, bedingt durch eine erhöhte CO₂-Konzentrationen während der Narkose. CONZEN et al. (1992) berichten allerdings ebenso wie KAZAMA und IKEDA (1988), dass die Herzfrequenz unter Sevofluraneinfluss geringer ist als unter Isofluraneinfluss.

Der Herzrhythmus wird durch eine Narkose mit Sevofluran nicht beeinflusst (DOI und IKEDA 1989). Des Weiteren wirkt auch Sevofluran negativ-inotrop auf die Herzmuskulatur, was auf eine Blockade des Kalzium-Einstroms zurückzuführen ist (BERNARD et al. 1990, HATAKEYAMA et al. 1993, HARKIN et al. 1994). Unter einer Sevofluran-Narkose sinkt

sowohl das Herz-Zeit-Volumen als auch der Gefäßwiderstand mit steigender Dosis (BERNARD et al. 1990, CONZEN et al. 1992, MUTOH et al. 1997). Das Inhalationsanästhetikum senkt den systemischen Gefäßwiderstand, indem es die glatte Muskulatur der Gefäße blockiert (CONZEN 1996b). Eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes ist wahrscheinlich auch verantwortlich für die blutdrucksenkende Wirkung von Sevofluran (HOLADAY und SMITH 1981). Während BERNARD et al. (1990), HARKIN et al. (1994) und MUTOH et al. (1997) keinen Unterschied zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung von Isofluran und Sevofluran erkennen können, stellen KAZAMA und IKEDA (1988) fest, dass Sevofluran beim Hund den Blutdruck stärker senkt als Isofluran. SCHURIAN (2000) beschreibt hingegen beim Goldhamster die höchsten Blutdruckwerte unter Sevofluran mit 117,9 mmHg, gefolgt von durchschnittlich 108,9 mmHg unter Isofluran und die niedrigsten Werte unter Halothan mit durchschnittlich 87,3 mmHg. Beim Kaninchen hingegen ermittelt WREDE (1999) einen dramatischen Blutdruckabfall von mehr als 50% sowohl unter Isofluran als auch unter Sevofluran. Der Gerbil wiederum entwickelt unter Isofluran mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von 44 mmHg eine stärkere Blutdruckreduktion als unter Sevofluran mit durchschnittlichen Werten von 52 mmHg (STRACK 2002).

2.6.5.3 Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Allgemein wirkt **Isofluran** auf das ZNS dosisabhängig depressiv (EGER 1981). Während der intrakranielle Druck ansteigt, sinken der zerebrale Sauerstoffverbrauch und die elektrische Aktivität des ZNS (NEWBERG et al. 1984, SCHELLER et al. 1988, SHICHINO et al. 1997). HENKE et al. (1996a) weisen darauf hin, dass sowohl die Einschlaf- als auch die Aufwachphase bei den meisten Tierarten ohne Exzitationen verlaufen. Allerdings beobachtet DODMAN (1992) während der Induktion eine gesteigerte Erregung und Opisthotonus bei Katzen. Die Aufwachzeit nach einer Isoflurannarkose ist abhängig von der Narkosedauer (CROMWELL et al. 1971).

Auch **Sevofluran** wirkt dämpfend auf das ZNS, indem unter Narkose sowohl der zerebrale Sauerstoffverbrauch als auch die Metabolisierungsrate vermindert ist (CONZEN et al. 1992, CRAWFORD et al. 1992). Während der intrakranielle Druck beim Kaninchen zunimmt (SCHELLER et al. 1988), ist beim Hund kein Anstieg zu verzeichnen (TAKAHASHI et al.

1993). TACKE et al. (1997) beschreiben die Aufwachphase bei Hund und Katze als ruhig und ohne Exzitationen.

Über die Aufwachdauer nach einer Sevoflurannarkose gibt es unterschiedliche Literaturangaben: Während FRINK et al. (1992b) und TACKE et al. (1997) unter Sevofluran eine kürzere Aufwachdauer als unter Isofluran beschreiben, kann HIKASA et al. (1996) keinen Unterschied in der Aufwachdauer zwischen Isofluran- und Sevoflurannarkose erkennen. STRACK (2002) bestätigt für den Gerbil die Aussagen von FRINK et al. (1992b) und TACKE et al. (1997), da in der Sevoflurangruppe die Aufwachzeit von durchschnittlich 124 sec deutlich unter der Aufwachzeit der Isoflurangruppe mit 281 sec liegt. Untersuchungen am Goldhamster (SCHURIAN 2000) bestätigen diese Erkenntnisse: Die Aufwachzeit liegt unter Halothan mit durchschnittlich 16,3 min deutlich höher als unter Isofluran mit 5,8 min und unter Sevofluran mit 3,5 min. WREDE (1999) hingegen kann bei Untersuchungen am Kaninchen keinen Unterschied in der Aufwachphase zwischen den Isofluran- und Sevoflurangruppen feststellen. Unabhängig von der Art des Narkosegases kehrt der Stellreflex nach durchschnittlich 11 min zurück.

2.6.5.4 Wirkung auf andere Organsysteme

Wirkung auf die Leberfunktion

Im Vergleich zu Halothan sind die Effekte einer **Isoflurannarkose** auf die Leber gering. Allerdings ist der durch Isofluran induzierte geringere Pfortaderfluss Grund für eine verminderte Lebergesamtdurchblutung. Als Reaktion des Organismus wird durch eine Dilatation der arteriellen Blutgefäße der arterielle Blutfluss erhöht. Somit kommt es auch unter Narkosebedingungen zu einer ausreichenden Oxygenierung der Leber (GELMAN et al. 1984). Der Serumspiegel leberspezifischer Enzyme wird durch eine Isoflurannarkose nicht verändert (WADE und STEVENS 1981).

Sevofluran hat ebenfalls keinen Einfluss auf Laborparameter der Leber wie AP, ALT und AST (CONZEN 1996c). FRINK et al. (1992a) bringen auch den postoperativen Anstieg verschiedener Transaminasen nicht mit einer vorangegangenen Sevoflurananästhesie in Verbindung.

Während CONZEN et al. (1992) bei Ratten eine verringerte Durchblutung der Leber unter Sevofluran beschreiben, beobachten CRAWFORD et al. (1992) eine unveränderte Leberdurchblutung während der Narkose.

Bei Menschen mit Leberzirrhose kann weder unter Isofluran noch unter Sevofluran eine Beeinträchtigung der Leberfunktion nachgewiesen werden (FRINK 1995).

Wirkung auf die Nierenfunktion

Aufgrund der blutdrucksenkenden Eigenschaft von **Isofluran** stellt sich während der Narkose eine Funktionsminderung der Niere ein. Neben einer verminderten Filtrationsrate und einem verminderten renalen Blutfluss ist auch eine geringere Urinproduktion Folge der Anästhesie. Nach Beendigung der Narkose kommt es wieder zur Verbesserung der Diurese (WADE und STEVENS 1981, ARROYO et al. 1986, FEE und THOMPSON 1997).

CONZEN (1996d) und EGER et al. (1997) berichten, dass beim Menschen unter **Sevofluran**narkose das Harnkonzentrationsvermögen der Niere nicht beeinträchtigt ist. Auch haben Untersuchungen an Ratten gezeigt, dass eine Anästhesie mit Sevofluran die Nierenfunktion nicht beeinflusst (STRUM et al. 1987, MALAN et al. 1993). Abbauprodukte des Narkosegases im Organismus wie das anorganische, potentiell nephrotoxische Fluorid verursachen keine beweisbaren renalen oder hepatischen Schäden (MALAN et al. 1993, FRINK 1995).

2.6.6 Toxikologie

Da **Isofluran** kaum im Organismus metabolisiert wird, besteht keine Hepato- oder Nephrotoxizität (HOLADAY et al. 1975, EGER 1981). Obwohl Isofluran anfangs wegen angeblicher Hepatokarzinogenität nicht zur klinischen Anwendung zugelassen wurde, konnte ihm letztendlich kein kanzerogenes, mutagenes oder teratogenes Potential nachgewiesen werden (BADEN et al. 1977, EGER 1981, FEE und THOMPSON 1997).

Isofluran reagiert mit trockenem Atemkalk und es entsteht eine Wärmeentwicklung von 76-80°C. Diese hohen Temperaturen deuten auf Zersetzungsreaktionen hin, die als Produkt Kohlenmonoxid entstehen lassen (WISSING et al. 1997, KNOLLE und GILLY 2000). Obwohl beim Menschen noch keine Berichte über eine Schädigung durch diese CO-Exposition vorliegen (FANG et al. 1995), weisen FRINK et al. (1997) beim Schwein auf ein

potentiell letales Risiko durch eine CO-Exposition während der Narkose hin. Der größte CO-Bildner ist Desfluran, gefolgt von Enfluran und Isofluran (FANG et al. 1995).

Sevofluran entwickelt mit CO₂-Absorbern wie NaOH oder Ba(OH)₂ im Atemkalkbehälter Temperaturen von 126-130°C (WISSING et al. 1997). In der Literatur wurden bereits Narkose-Zwischenfälle in Form einer starken Erhitzung des Absorberbehälters unter Sevofluran beschrieben (JANSCHON und DUDZIAK 1997). Während dieser Zersetzungsvorgänge können die Abbauprodukte Compound A, B, C, D und E entstehen. Wobei unter klinischen Bedingungen nur Compound A (Pentafluoroisopropenylfluormethyl-ether) anfällt (WALLIN et al. 1975, HANAKI et al. 1987, WONG und LERMAN 1992, JONES und CONZEN 1996). Die Zersetzungsreaktionen können durch eine Austrocknung des Atemkalks noch gesteigert werden (WONG und LERMAN 1992, FANG et al. 1996).

Compound A wird in der Leber mit Hilfe der Glutathion-S-Transferase mit Glutathion konjugiert und gelangt über den enterohepatischen Kreislauf in die Nierentubuluszellen. Dort entstehen reaktive elektrophile Moleküle, die kovalente Bindungen mit Makromolekülen eingehen und dadurch die Tubuluszellen schädigen (CONZEN 1996d, JONES und CONZEN 1996). Compound A wirkt bei Nagern in einer Konzentration von 400 ppm tödlich (EGER 1994). Allerdings ist die Nephrotoxizität nur bei Ratten nachgewiesen (MORIO et al. 1992, EGER 1994).

Eine teratogene Wirkung von Sevofluran wurde nicht beobachtet (CONZEN 1996d). Laut STRUM et al. (1987) sind die möglichen Leberschäden bei Ratten durch Sevofluran geringer als durch Halothan und ähnlich denen durch Isofluran. Da Sevofluran im Organismus nicht wie Halothan zu Trifluoressigsäure abgebaut wird, sind Leberschäden durch eine Sevoflurannarkose kaum zu erwarten (HOBBHAHN 1996b).

2.7 Praktische Bedeutung für die Anwendung von Inhalationsanästhesien bei Nagetieren und Kaninchen

Aufgrund der sehr guten Steuerbarkeit von Dauer und Tiefe der Narkose werden beim Nager häufig Inhalationsnarkosen angewendet. Unter dem Aspekt von Wirkung und Nebenwirkung stellt die Inhalationsnarkose allerdings kein „ideales“ Verfahren dar. Alle Inhalationsanästhetika wirken nur hypnotisch und kaum analgetisch, zudem wirken sie atem- und kreislaufdepressiv. Da die Ausprägung der Nebenwirkungen stark von der Narkosegaskonzentration abhängig ist, wird durch die Verwendung von Lachgas oder mit Hilfe einer analgetischen Prämedikation versucht, die Narkosegaskonzentration zu verringern (WHITE und FIELD 1987, ALEF und OECHTERING 1998). Allerdings weisen SEDGWICK et al. (1992) darauf hin, dass Lachgas als Trägergas beim Meerschweinchen wegen der Gefahr einer Blinddarmtympanie nicht verwendet werden sollte.

Bei Nagetieren erfolgt die Narkoseinduktion am stressfreisten in einer Ganzkörperkammer mit anschließender Umlagerung an eine Kopfkammer (MULDER und HAUSER 1984, ERHARDT et al. 1995, FLECKNELL et al. 1996, POST 1997).

Von einer komplikationslosen **Isoflurannarkose** bei verschiedenen Nagern berichten HOCHLEITHNER et al. (1996): Im offenen System erfolgt die Induktion mit einer übergestülpten Narkosemaske bei einem Sauerstofffluss von 0,6 bis 1 l und 5 Vol.% Isofluran über 30 bis 120 Sekunden. Die Erhaltungsdosis liegt bei einem Sauerstofffluss von 0,4 bis 0,6 l bei 2 bis 3 Vol.% Isofluran. Obwohl bei allen 93 Meerschweinchen und 86 Kaninchen keine Prämedikation erfolgte, kam es angeblich zu keinerlei Komplikationen während der unterschiedlich lang andauernden chirurgischen Eingriffe. Auch SEIFEN et al. (1989) berichten bei ihren Versuchen zur MAK-Wert-Bestimmung von Isofluran bei Meerschweinchen ohne Prämedikation von keinerlei Komplikationen während des gesamten Versuchs. Entgegen dieser Erfahrungen postuliert HENKE (1998), dass das Meerschweinchen unter Isofluran zu einer starken Bronchosekretion neigt und das Sekret unter Atropingabe sogar noch eingedickt wird, was die Atmung zusätzlich erschwert. NÜRNBERG (in Vorber.) beschreibt beim Chinchilla während der Einleitungsphase mit Isofluran ebenfalls eine starke Speichelproduktion.

WHITE und FIELD (1987) weisen beim Meerschweinchen auf die Gefahr hin, dass die Tiere aufgrund des beißenden Geruchs von Isofluran während der Einleitung zuerst den Atem anhalten und anschließend sehr tief einatmen. Dadurch kann sich das Anästhetikum sehr rasch anreichern und eventuell zu respiratorischen oder kardiovaskulären Problemen führen.

Studien mit Kaninchen haben gezeigt, dass die Tiere während der Induktionsphase mit Isofluran eine Bradykardie entwickeln und wegen des unangenehmen Geruchs über längere Zeit die Luft anhalten (FLECKNELL et al. 1996). Ein Narkosevergleich zwischen Iso- und Sevofluran beim Kaninchen ergab extrem niedrige Blutdruckwerte bis zu 39 mmHg. Wobei unter Isofluran-Einfluss der Blutdruck stets tiefer lag als unter Sevofluran (WREDE 1999).

Beim Hamster beschreiben BÖHRER et al. (1987) einen Abfall des arteriellen Blutdrucks durch Isofluran, wogegen bei Ratten das Anästhetikum zu einem stabileren Blutdruck und besseren Blutgasparametern führt als eine Narkose mit Halothan (ERHARDT et al. 1995, POST 1997). SCHURIAN (2000) bestätigt diese Angaben beim Hamster mit Blutdruckmittelwerten von 87,3 mmHg unter Halothan, 108,9 mmHg unter Isofluran und 117,9 mmHg unter Sevofluran.

Bei verschiedenen Mäusestämmen wird während der Einleitung mit Isofluran die Entwicklung eines Opisthotonus beobachtet (KOMATSU und OGLI 1987). Die MAK-Werte von Isofluran für Mäuse und Ratten sind unabhängig vom Geschlecht der Tiere und unabhängig davon, ob die Tiere tragend sind oder nicht (MAZZE et al. 1985).

STRACK (2002) beschreibt beim Gerbil einen stärkeren Blutdruckabfall unter Isofluran als unter Sevofluran.

Sevofluran wurde erstmals 1975 von WALLIN et al. bei Ratten und Mäusen eingesetzt. Eine chirurgische Toleranz wird bei einem Sauerstofffluss von 0,45 bis 1 l/min bei 2,2 Vol.% Sevofluran erreicht. Während die Einleitungsphase bei Mäusen unter einer Minute liegt, wird die Induktion bei Ratten innerhalb von fünf Minuten erreicht. Die Aufwachdauer beträgt bei Ratten drei bis sieben Minuten, wohingegen Mäuse innerhalb der ersten fünf Minuten aus der Narkose erwachen (WALLIN et al. 1975).

Eine Vergleichsstudie von Isofluran und Sevofluran beim Kaninchen hat ergeben, dass eine Sevoflurannarkose nicht besser toleriert wird als eine Isoflurannarkose. Die Tiere reagieren auf eine Induktion mit Sevofluran ebenfalls mit einer zeitweisen Apnoe, gefolgt von Hyperkapnie und der Entwicklung einer starken Bradykardie (FLECKNELL et al. 1997). WREDE (1999) weist darauf hin, dass aufgrund des dramatischen Blutdruckabfalls unter Iso- und Sevofluran eine „balanced anaesthesia“ durch die Kombination verschiedener Anästhetika der Mononarkose mit Inhalationsanästhetika beim Kaninchen vorzuziehen ist. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist unter Sevofluran signifikant geringer als unter Isofluran (FLECKNELL et al. 1997). Des Weiteren steigt unter Sevoflurannarkose beim Kaninchen der intrakranielle Druck an (SCHELLER et al. 1988).

Beim Chinchilla unterscheiden sich Herz- und Atemfrequenz sowohl unter Isofluran als auch unter Sevofluran nur geringfügig voneinander. Allerdings speicheln die Tiere während der Induktion mit Sevofluran deutlich weniger als unter Isofluran (NÜRNBERG in Vorber.).

STRACK (2002) hat keine Salivation beim Gerbil während der Induktionsphase beobachten können. Obwohl der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von Sevofluran geringer ist als von Isofluran, ist die Einschlafzeit unter Isofluran beim Gerbil deutlich kürzer.

Bei vergleichenden Untersuchungen am Hamster hat sich gezeigt, dass Isofluran und Sevofluran gute Anästhetika für diese Tierart sind. Eine chirurgische Toleranz wird unter Isofluran mit 2,3 Vol.% und unter Sevofluran mit 3,5 Vol.% erreicht (Tab. 2-4). Atem- und Herzfrequenz liegen bei beiden Anästhetika im gleichen Bereich. Halothan allerdings bewirkt beim Hamster eine höhere Atemfrequenz als Iso- und Sevofluran. Wohingegen die Herzfrequenz unter Halothan-Einfluss niedriger ist als unter den beiden anderen Narkosegasen. Der mittlere arterielle Blutdruck ist unter der Sevoflurannarkose stabiler als unter Isofluran und Halothan (SCHURIAN 2000).

Über die klinische Anwendung von Sevofluran beim Meerschweinchen sind keine Literaturangaben verfügbar.

2.8 Tabellarischer Vergleich von Isofluran und Sevofluran

Tab. 2-5: Vergleich einiger physikalischer, chemischer und klinischer Parameter unter Isofluran und Sevofluran

Eigenschaften	Isofluran	Sevofluran	Literaturstelle
Molekulargewicht [Dalton]	184,5	200,1	LARSEN 1999a
Spezifisches Gewicht	1,50	1,53	CONZEN und HOBBHAHN 1996
Siedepunkt [°C]	48,5	58,5	LARSEN 1999a
Dampfdruck [mmHg bei 20°C]	238	157	CONZEN und HOBBHAHN 1996
Konservierungsstoff	keiner	keiner	LARSEN 1999a
Ozonschichtschädigung	ja	minimal	LARSEN 1999a
Geruch	unangenehm	angenehm	CONZEN und HOBBHAHN 1996
Atemwegsirritation	ja	nein	CONZEN und HOBBHAHN 1996
Blut/Gas- Verteilungskoeffizient	1,46	0,69	LARSEN 1999a
Metabolisierungsrate	0,2 %	3,0 %	EGER 1994
Herzfrequenz	variabel	stabil	LARSEN 1999a
Herzzeitvolumen	variabel	dosisabhängig	LARSEN 1999a
Negativ inotrope Wirkung	dosisabhängig	dosisabhängig	LARSEN 1999a
Blutdruckabfall	dosisabhängig	dosisabhängig	LARSEN 1999a
Vasodilatation	stark	stark	LARSEN 1999a
Muskelrelaxierung	gut	gut	LARSEN 1999a

2.9 Parasympatholytika

Parasympatholytika sind Substanzen, die den Transmitter Acetylcholin kompetitiv an den postganglionären muscarinartigen Cholinozeptoren hemmen. Atropin wirkt somit an Rezeptoren des Gewebes, das parasymphatisch innerviert ist und an der glatten Muskulatur, die ebenfalls auf Acetylcholin reagiert (WELLHÖNER 1988, LÖSCHER 1996, LÜLLMANN et al. 1996a). Parasympatholytika werden auch Anticholinergika oder Antispasmodika genannt und zu dieser Gruppe gehören die Wirkstoffe Glykopyrrolat, Scopolamin und Atropin (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1989, PADDLEFORD 1999).

Parasympatholytika können therapeutisch eingesetzt werden zur:

- Hemmung der Drüsensekretion: Neben der Verminderung der Magensäuresekretion wird vor allem Atropin zur Prämedikation vor Inhalationsnarkosen eingesetzt, um eine Hypersekretion von Bronchialschleim zu verhindern. Zudem hemmen Parasympatholytika die Sekretion der Speicheldrüsen (WELLHÖNER 1988, LÜLLMANN et al. 1996a, PADDLEFORD 1996).
- Erschlaffung der glatten Muskulatur: Parasympatholytika werden vor allem bei Atemwegserkrankungen mit erhöhtem Atemwiderstand eingesetzt, da sie die Bronchen weitstellen. Desweiteren werden sie als Mydriatika in der Augenheilkunde und als Spasmolytika bei Gallen- oder Nierenkoliken eingesetzt. Außerdem senken sie die Darmmotilität (PADDLEFORD 1999, ADAMS 2001).
- Beschleunigung der Herzaktion: Bradykardien und Störungen der Erregungsweiterleitung bis hin zum Herzstillstand, die als Folgen einer Nervus-vagus-Erregung auftreten, kann durch den Einsatz von Parasympatholytika entgegengewirkt werden (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1989, LÜLLMANN et al. 1996a).
- Dämpfung des ZNS: Sowohl Atropin als auch Scopolamin können die Wirkung zentral dämpfender Pharmaka verstärken. Allerdings kann eine hohe Dosierung zu Ruhelosigkeit, zentraler Erregung, Orientierungsverlust bis hin zum Delirium führen (WELLHÖNER 1988, LÖSCHER 1996).

Atropin

Chemie

Atropin ist ein pflanzliches Alkaloid, das aus Nachtschattengewächsen wie beispielsweise der Tollkirsche *Atropa belladonna*, dem Stechapfel *Datura stramonium*, oder dem Bilsenkraut *Hyascyamus niger* extrahiert wird. Es handelt sich dabei um einen Ester aus Tropasäure und Tropin, der in wässriger Lösung zu D,L-Hyoscyamin racemisiert (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1989, LÖSCHER 1996, STARKE 1996).

Pharmakokinetik

Atropin wird vom Gastrointestinaltrakt rasch und fast vollständig resorbiert. Ebenso kann es über den Bindehautsack und andere Schleimhäute in den Organismus aufgenommen werden (LÖSCHER 1996, STARKE 1996). Atropin geht rasch vom zirkulierenden Blut auf verschiedene Organe über. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50 % und das Verteilungsvolumen liegt bei 2 bis 4 l/kg Körpergewicht (WELLHÖNER 1988). LÜLLMANN et al. (1996b) weisen auf die mangelnde Organ-Spezifität des Alkaloids hin, da Atropin zwar spezifisch an die Acetylcholin-Rezeptoren vom Muskarin-Typ bindet, diese aber in zahlreichen Organen vorkommen: Zielorgane können somit Speicheldrüsen, Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt, Blase und das ZNS sein. Atropin passiert die Plazentarschranke und kann in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen (WELLHÖNER 1988, LÖSCHER 1996).

Die Plasmahalbwertszeit beim Menschen beträgt für Atropin 13 bis 38 Stunden (WELLHÖNER 1988). Während nach SCHULTE AM ESCH et al. (2000) die Wirkung beim Menschen nach intravenöser Gabe innerhalb von einer Minute einsetzt und 30 bis 60 Minuten anhält, beschreibt PADDLEFORD (1999) die Wirkungsdauer von Atropin bei Kleintieren mit 60 bis 90 Minuten. Zudem reagieren die Tierarten unterschiedlich empfindlich auf Atropin, so dass die Empfindlichkeit vom Kaninchen über die Ratte, den Wiederkäuer, das Pferd und Schwein bis zu den Fleischfressern Hund und Katze zunimmt (SOMA 1971, LÖSCHER 1996, UNGEMACH 1999, ADAMS 2001). So ist bekannt, dass Wildkaninchen und einige Kaninchenstämme nicht auf Atropin reagieren. Grund hierfür ist das Vorhandensein einer Atropin-Esterase im Serum und der Leber der Kaninchen. Dieses Enzym spaltet das Atropin

sofort und macht es somit unwirksam (HAPKE 1987, ADAMS 2001). Neben dem Kaninchen besitzt auch die Ratte eine leberständige Atropin-Esterase. Nach THURMON et al. (1996) sinkt die Toleranz gegenüber Atropin in der Reihenfolge Katze, Wiederkäuer, Pferd, Schwein und Hund ab.

Während beim Hund ein Teil des Atropins unverändert über die Nieren ausgeschieden und der andere Teil über die Leber metabolisiert wird, gelangt der Großteil des Alkaloids bei der Katze in die Leber, wo es ebenfalls von einer Atropinesterase gespalten wird (LÖSCHER 1996, PADDLEFORD 1999).

Pharmakodynamik

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Organe auf Atropin ist unterschiedlich. Am empfindlichsten sind Schweiß- und Speicheldrüsen. Es folgt bei steigender Dosierung eine Pupillenerweiterung, Tachykardie, Akkommodationsstörungen, Schluckbeschwerden, verminderte Darmmotilität und Harnverhalten (LÜLLMANN et al. 1996a). Atropin ist laut STARKE (1996) und PADDLEFORD (1999) auch in der Lage, die Tränenproduktion zu reduzieren.

Respirationstrakt

Parasympatholytika wirken auf die submukösen Zellen im oberen Atemtrakt und verhindern im oronasalen Bereich weitestgehend die Schleimsekretion. Allerdings kann der Larynx-Bereich nicht durch Atropin beeinflusst werden, da dieser Nicotinrezeptoren besitzt (WIDDICOMBE 1986). Die Tracheobronchialmuskulatur wiederum besitzt Cholinozeptoren und spricht somit auf eine Atropingabe an, was zu einer Dilatation der Atemwege führt (NADEL 1980, WIDDICOMBE 1986). Auch einem Bronchospasmus kann durch Atropingabe entgegengewirkt werden (PADDLEFORD 1999). Allerdings ist nach UNGEMACH (1999) die Anwendung von Atropin als Bronchospasmolytikum als obsolet anzusehen, da neben der tracheobronchialen Sekretion auch die Ziliaraktivität herabgesetzt wird. Ebenso postulieren SACKNER et al. (1977), dass Atropin die mukoziliäre Clearance heruntersetzt. Sie fanden heraus, dass innerhalb von 30 bis 120 Minuten nach Atropinapplikation die tracheale Fließgeschwindigkeit des mukösen Sekrets um 60 % vermindert ist. Grund hierfür ist eine verringerte ziliäre Schlagfrequenz (WANNER 1986). YEATES et al. (1975) weisen darauf hin, dass beim Menschen die muköse

Fließgeschwindigkeit nach intravenöser Atropingabe bereits nach 10 Minuten stark vermindert ist und dieser Zustand bis zu vier Stunden anhält. Während Atropin einerseits die ziliäre Clearance herabsetzt, hat es andererseits keinen Einfluss auf die Schleimsekretion im unteren Respirationstrakt und es kommt dort zur Ansammlung von zähem Schleim (FOSTER et al. 1976, SACKNER et al. 1977, WANNER 1986). Während die Viskosität des Schleims erhöht und durch die Bronchodilatation der respiratorische Totraum vergrößert wird, verringert sich der Atemwiderstand (PADDLEFORD 1999, SCHULTE AM ESCH et al. 2000). Weiterhin erklären WHITESIDE et al. (1984), dass sich aufgrund der herabgesetzten mukoziliären Clearance inhalierte oder aspirierte Bakterien und andere Mikroorganismen länger in der Trachea aufhalten und es dadurch häufiger zu Infektionen kommt.

Das Anticholinergikum Glycopyrrolat soll nach WARRAN et al. (1981) und WYANT und KAO (1974) die Salivation nachhaltiger hemmen als Atropin. Ausserdem wird Glycopyrrolat ein stabilisierender Effekt auf die Herzfrequenz zugeschrieben, wenn es vor der Narkose intramuskulär injiziert wird (MIRAKHUR et al. 1979, WATNEY et al. 1987).

Herz und Kreislauf

Atropin verursacht grundsätzlich eine Tachykardie. Allerdings kann es nach Gabe einer geringen Dosis Atropin auch zu einer Bradykardie kommen, da Atropin die hemmenden Muskarin-Autorezeptoren der parasympathischen Nervenendigungen blockiert und somit vermehrt Acetylcholin freigesetzt wird (LÖSCHER 1996, STARKE 1996). Da Atropin die Überleitung vagaler Impulse auf das Herz blockiert, entwickeln Tiere mit einem grundsätzlich hohen vagalen Tonus eine stärkere Tachykardie als Tiere mit einem grundsätzlich niedrigeren vagalen Tonus (ADAMS 2001). In therapeutischen Dosen hat Atropin einen minimalen Effekt auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck. Allerdings sind die gesamten kardialen Effekte von Atropin geringer ausgeprägt als von Scopolamin und Glykopyrrolat (PADDLEFORD 1999, SCHULTE AM ESCH et al. 2000).

Gastrointestinaltrakt

Atropin hemmt die Kontraktion der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und vermindert den Blasentonus (LÜLLMANN et al. 1996a, STARKE 1996).

Das Alkaloid ist auch verantwortlich für eine verringerte Magensäureproduktion. Während allerdings die Salivation bereits durch geringe Mengen Atropin deutlich reduziert werden

kann, wird die Sekretion der Magensäure erst durch die Gabe sehr hoher Dosen verringert (ADAMS 2001).

ZNS

Atropin kann die Blut/Hirn-Schranke passieren. Aber erst bei Überdosierung blockiert Atropin die Cholinozeptoren des Gehirns und es kommt zu Halluzinationen und Tremor (LÖSCHER 1996, STARKE 1996, PADDLEFORD 1999). Des Weiteren wird das Alkaloid eingesetzt, um einer Reizung des Nervus vagus entgegenzuwirken (LÜLLMANN et al. 1996a, ADAMS 2001).

Toxikologie

Während die therapeutische Breite von Atropin tierartlich sehr unterschiedlich ist, sind die Symptome einer Vergiftung bei allen Tieren gleich: Neben Verstopfung, Tachykardie, Hyperpnoe und Unruhe kommt es zu Ataxien, Muskelzittern bis hin zum Delirium (PADDLEFORD 1999, ADAMS 2001). Bei letalen Dosen kommt es zu einer curareähnlichen Lähmung der Skelettmuskulatur, Atemdepression und Tod durch Atemversagen (WELLHÖNER 1988, KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1989, LÖSCHER 1996). Die Therapie einer Atropinintoxikation umfasst neben symptomatischen Maßnahmen die Behandlung mit dem indirekten Parasympathomimetikum Physostigmin, das die Acetylcholinesterase hemmt (LÜLLMANN et al. 1996a, STARKE 1996).

Parasympatholytika sollten nicht bei Patienten mit Glaukom eingesetzt werden, da durch Erschlaffung des M. sphinkter pupillae der Abfluss des Kammerwassers behindert wird. Eine Atropingabe bei Miktionsstörungen, die durch eine Prostatavergrößerung verursacht ist, erscheint ebenfalls kontraindiziert (LÖSCHER 1996, LÜLLMANN et al. 1996a, MUTSCHLER et al. 2001).

Klinische Anwendung

Atropin kann subkutan, intramuskulär, intravenös oder über die Schleimhaut verabreicht werden (LÖSCHER 1996, PADDLEFORD 1999). Die Dosierungsempfehlungen reichen speziesabhängig von 0,025 mg/kg (UNGEMACH 1999) über 0,04 mg/kg (KRAMER 1998, ADAMS 2001) bis hin zu 0,05 mg/kg Körpergewicht (GREEN 1982, SKARDA 1993a).

Das Alkaloid wird bei Tieren vor allem zur präoperativen vegetativen Stabilisierung verabreicht. Dabei steht der Schutz vor vagalen Kreislaufregulationsstörungen und vor einer narkosebedingten Bradykardie im Vordergrund. Aber auch zur Hemmung von Speichel- und Bronchialsekretion während der Inhalationsnarkose ist eine Atropinprämedikation indiziert (LÖSCHER 1996, PADDLEFORD 1999, UNGEMACH 1999, ADAMS 2001). Da das Alkaloid die Speichelsekretion mindert, sollte stets darauf geachtet werden, dass die Tiere vor der Medikation gut hydriert sind. Ansonsten besteht die Gefahr, dass der Mukus stark eindickt und die Luftwege austrocknen (YAEGER 1971).

Eine weitere wichtige Indikation von Atropin ist die Behandlung von Vergiftungen mit Parasympathomimetika wie organischen Phosphorsäureestern. Als Antidot muss Atropin in hohen Dosen je nach Wirkung verabreicht werden. Vergiftungen und die Therapie eines AV-Blocks intra operationem stellen die einzigen Indikation dar, Atropin intravenös zu applizieren, da sonst die Nebenwirkungen zu groß sind (LÖSCHER 1996, STARKE 1996, UNGEMACH 1999).

Atropin kann auch bei Tieren mit einer Sinusbradykardie eingesetzt werden. Der Einsatz bei Tieren mit einer bereits bestehenden Tachykardie ist kontraindiziert (PADDLEFORD 1999, UNGEMACH 1999).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Wirkungen der Inhalationsanästhetika Isofluran und Sevofluran sowie des Anticholinergikums Atropin auf das Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) zu untersuchen.

In den Vorversuchen (siehe Tab. 3-1) wird für das jeweilige Inhalationsanästhetikum die Gaskonzentration ermittelt, bei der sich eine Mehrzahl der Tiere im Anästhesiestadium der chirurgischen Toleranz (Immobilisation, Bewußtlosigkeit, Schmerzausschaltung) befindet.

Da die Tiere während der Einschlafphase in der Ganzkörperkammer unter beiden zu untersuchenden Inhalationsanästhetika vermehrt speicheln und im weiteren Verlauf der Narkose zum Teil massive Atemprobleme entwickeln, wird zudem die Wirkungsweise von Atropin als Prämedikation untersucht.

Um den anatomischen Totraum beim Meerschweinchen bestimmen und mit Literaturangaben vergleichen zu können (GREEN 1982), wird bei den euthanasierten Tieren die Trachea vermessen und auf Schleimansammlungen untersucht. Ebenso wird die Lunge histologisch untersucht.

Die Untersuchungen zur Pharmakodynamik umfassen die Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System, die Atmung und die Thermoregulation. Dabei wird eine 10-minütige präoperative Phase ebenso beurteilt wie das Verhalten des Tieres während der Induktion, während der Narkose- und in der Aufwachphase. Neben dem Reflexverhalten werden auch die Speichelproduktion und die Atemfunktion dokumentiert.

Die Untersuchungen zur Pharmakokinetik bestehen aus der Messung der Einschlaf- und Aufwachzeit, sowie der Dokumentation des Reflexverhaltens während der Narkose.

Die Versuche wurden gemäß § 8a des Deutschen Tierschutzgesetzes bei der Regierung von Oberbayern angezeigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Bei den eingesetzten Versuchstieren handelt es sich um 32 weibliche Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) im Durchschnittsalter von 6 Monaten (4-8 Monate) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 864 g (740-975 g). Die Meerschweinchen [BFA, short-hair, tricolour] stammen von der Firma Charles River, Sulzfeld.

Die Tiere werden in Kolonie bei einer Raumtemperatur zwischen 19 und 21°C und einer relativen Luftfeuchte von 50 bis 70 % in einem begehbaren Tierstall ohne Fenster gehalten. Ein Zeitschaltprogramm gibt einen Tages-Nacht-Rhythmus von je 12 Stunden vor. Als Einstreu wird entstaubte und entkeimte Weichholzfaser [Fa. Altromin] verwendet, die zweimal in der Woche gewechselt wird. Neben Trinkwasser und Alleinfutter [Haltungsfuttermittel für Meerschweinchen, Fa. Altromin GmbH, Lage], das ad libitum angeboten wird, stehen täglich frisches Heu und Karotten zur Verfügung.

Zwischen dem Tag der Anlieferung und dem ersten Tierversuch befinden sich mindestens 14 Tage Akklimatisierungszeit. Tieren, die mehrmals in den Versuchen eingesetzt werden, wird zwischen den einzelnen Versuchen einer Erholungsphase von mindestens 7 Tagen gewährt.

Tab. 3-1: Gruppeneinteilung für die Vor- und Hauptversuche

Versuchsanordnung	Narkosegas	Prämedikation mit Atropin	Tierzahl
Vorversuch 1	Isofluran	nein	8
	Sevofluran	nein	8
Vorversuch 2	Isofluran	nein	8
	Sevofluran	nein	8
Hauptversuch 1	Isofluran	ja	11
		nein	11
	Sevofluran	ja	11
		nein	11
Hauptversuch 2	Isofluran	ja	8
		nein	8

3.2.2 Narkosegerät und Medikamente

3.2.2.1 Narkosegerät

Es wird ein Narkosekreissystem [Fa.Völker GmbH, Kaltenkirchen] mit integriertem Ventilator und je einem vorgeschalteten Vapor 19.3-Präzisionsverdampfer für Isofluran bzw. für Sevofluran verwendet.

Die Sauerstoffversorgung

Der Sauerstoff gelangt von einer zentralen Gasversorgung über den Wandanschluss in das Narkosegerät.

Der Verdampfer

Sowohl Isofluran als auch Sevofluran liegen bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck als Flüssigkeiten vor, die verdampft werden müssen.

Die beiden geregelten Verdampfer sind dem Kreissystem vorgeschaltet und speziell für Isofluran bzw. Sevofluran konzipiert und gekennzeichnet. Das Umstellen eines Schalthebels genügt, um das Narkosegas zu wechseln.

Das Kreissystem

Das Narkosegas wird über die Atemschläuche geleitet. Dafür wird ein modifiziertes „Ulmer-Kinder-Narkoset“ [Fa. Rüscher, Waiblingen] benutzt. Im inspiratorischen Schenkel ist ein Ventilator [Venticraft DC Power Supply Model 2256®, Fa. Völker, Kaltenkirchen] integriert, um einen gleichmäßigen Transport definierter Narkosegaskonzentrationen zu gewährleisten (POST 1997, GINDER 2000). Bei allen durchgeführten Versuchen wird der Ventilator mit einer Einstellung von 3,5 Volt eingesetzt.

Die Bestimmung der effektiven Gaskonzentration [%]

Da die beim Verdampfer eingestellte Gaskonzentration um 0,2 bis 0,3 Vol.% von der tatsächlich beim Patienten ankommenden Konzentration abweicht (GINDER 2000), wird die effektive Gaskonzentration von einem Kapnometer gesondert gemessen. Hierfür wird über einen Schlauch, der an den expiratorischen Schenkel des Kreissystems angeschlossen ist, eine Gasprobe (200 ml/min) zum Capnomac Ultima® [Fa. Datex c/o Hoyer, Bremen] abgeführt. Die Ermittlung der effektiven Narkosegaskonzentration erfolgt dort über Infrarotabsorptionstechnik.

Vor jedem Einsatz eicht sich das Gerät selbständig gegen 30 ml Raumluft.

Der Atemkalkbehälter

Dem Inspirationsteil des Kreissystems ist ein Atemkalkbehälter aus Plexiglas mit einem Fassungsvermögen von 1100 ccm zwischengeschaltet. Der Atemkalk [Drägersorb® 800] wird

zu Beginn jeder Versuchswoche erneuert und dient in dem System mit Rückatmung zur Absorption von CO₂.

Die Ganzkörperkammer

Um eine stressfreie Narkoseeinleitung zu gewährleisten, wird das wache Meerschweinchen in die bereits mit Narkosegas-Sauerstoff-Gemisch angereicherte Ganzkörperkammer gesetzt. Dabei wird der Verdampfer auf die höchste Stufe eingestellt und die Kammer so lange geflutet, bis sich eine konstante Gaskonzentration einstellt. Bei einem Sauerstofffluss von 2 l/min beträgt die maximal erreichbare Gaskonzentration bei Isofluran 5,8 Vol.% und bei Sevofluran 7,8 Vol.%.

Als Kammer dient eine Plexiglasröhre [Josef Weiss Plastic GmbH, München]. Diese ist 36,5 cm lang, weist einen Durchmesser von 15 cm auf und hat eine Wandstärke von 8 mm. Die schraubbaren Deckel bestehen ebenfalls aus Plexiglas und in deren Mitte befindet sich jeweils ein Konnektor für die Atemschlauchverbindungen.

Aus der institutseigenen Werkstatt wird ein Lochblech aus Aluminium mit Löchern von 4 mm Durchmesser in die Röhre eingepasst. Dafür wird das Lochblech mit zwei seitlichen und einer mittigen Plexiglasstrebe versehen und liegt somit 3 cm über der Röhrenwand. Diese Plattform dient dem Meerschweinchen als Lauf- bzw. Liegefläche und ist komplett herausnehmbar. Der während der Induktion produzierte Speichel und Harn kann durch die Löcher fließen und wird aufgefangen. Die mittige Strebe verhindert das Zusammenlaufen von Harn und Speichel im Auffangbereich (siehe Abb. 3-1).

Die Kopfkammer

Die Kopfkammer besteht ebenfalls aus Plexiglas und wird in der institutseigenen Werkstatt hergestellt. Nach der Einleitungsphase dient die Maskeninhalation zur Aufrechterhaltung der Narkose.

An der Kopfkammer von 7 cm Länge und einem Durchmesser von 5,5 cm befinden sich seitlich zwei Öffnungen (Durchmesser 15 mm), die als Konnektoren für die Atemschläuche dienen.

Eine Seite der Kammer ist nicht verschlossen. Über diese Öffnung wird ein OP-Handschuh aus Latex gestülpt und in die Membran wird ein Loch für die Nase des Tieres geschnitten (siehe Abb. 3-2).

Abb. 3-1: Ganzkörperkammer

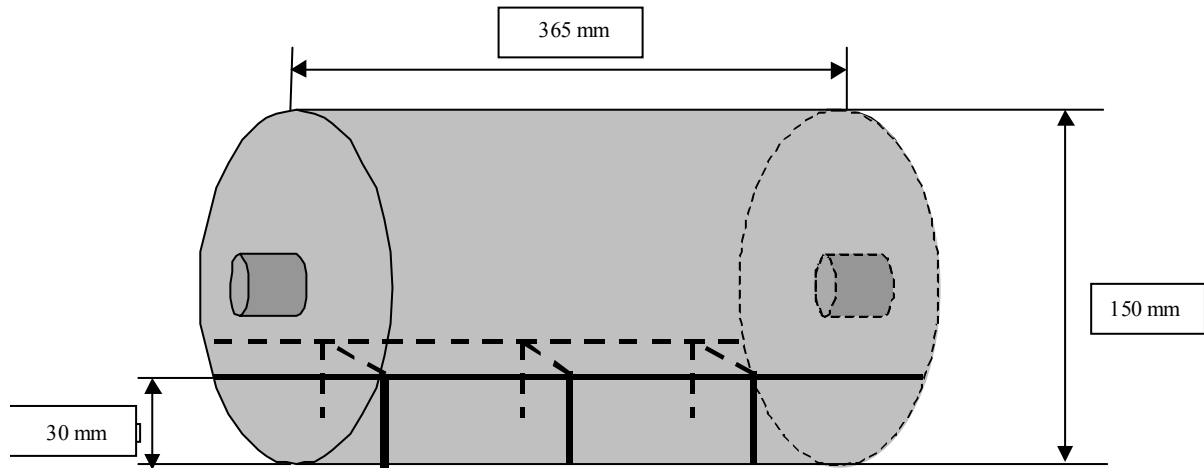
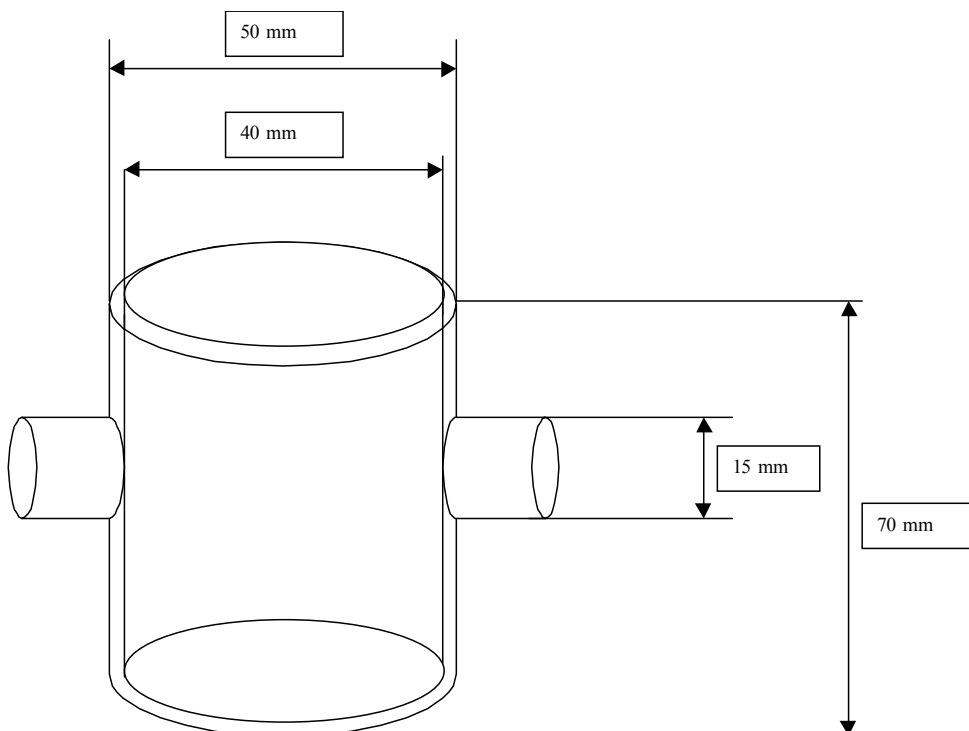


Abb. 3-2: Kopfkammer [aus GINDER 2000]



3.2.2.2 **Medikamente**

Zur Inhalationsnarkose werden die in der Tabelle 3-2 aufgeführten Anästhetika verwendet. Die zusätzlich eingesetzten Medikamente sind in Tabelle 3-3 aufgelistet.

Tab. 3-2: Anästhetika

Anästhetikum	Handelsname	Firma	Anwendungsform
Isofluran	Forene®	Fa. Abbott	1 Flasche enthält 250 ml Flüssigkeit
Sevofluran	Sevorane®	Fa. Abbott	1 Flasche enthält 250 ml Flüssigkeit

Tab. 3-3: Versuchsbegleitende Pharmaka

Arzneimittel	Handelsname	Firma	Anwendungsform	Konzentration
Atropinsulfat	Atropinum sulf. Eifelfango®	Eifelfango GmbH	Injektionslösung	1,0 mg/ml
Dexpanthenol	Bepanthen®	Fa. Hoffmann- La Roche AG	Augensalbe	0,05 mg/g Salbe
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium 25000- ratiopharm®	ratiopharm	Injektionslösung	5000 I.E./ml Lösung
Hydroxyethylstärke in isotonischer NaCl-Lösung	Plasmasteril® 6% Haes 450/0,7	Fresenius	Injektionslösung	60 mg Hydroxyethyl- stärke/l
NaCl-Lösung	Isotone NaCl- Lösung	Delta-Pharma	Infusionslösung	0,9 %
Pentobarbital	Narcoren®	Merial GmbH	Injektionslösung	16 g/100ml

3.2.3 Messgeräte und Messparameter

3.2.3.1 Nicht-invasive Messparameter

Die Körperinnentemperatur [$^{\circ}\text{C}$]

Mit einem digitalen Thermometer wird die Körperinnentemperatur bestimmt. Nach dem Anlegen an die Kopfkammer wird hierzu die Sonde 1 cm in das Rektum eingeführt und mit einem Streifen Leukoplast von 1,25 cm Breite am Körper befestigt.

Die Versuchstiere liegen in der Narkose- und Aufwachphase stets in Rückenlage.

Während in den Vorversuchen alle Tiere auf einer unzureichend steuerbaren Heizmatte liegen, werden die Meerschweinchen in den Hauptversuchen auf eine Heizplatte gelegt, die exakt auf $37,5^{\circ}\text{C}$ temperiert ist.

Die Atemfrequenz [Atemzüge pro Minute]

Während das Tier auf dem Rücken liegt, werden die Thoraxbewegungen im Zeitraum einer Minute gezählt. Die Frequenzbestimmung erfolgt stets vor der Reflexprüfung.

Der Puls [Herzschläge pro Minute]

Die permanente Messung der Herzfrequenz wird mit einem High-Speed-Pulsoxymeter [Nonin® 8600V, Fa. MI, medical Innovation GmbH, Jena] vorgenommen. Das Gerät misst Frequenzen von 18 bis 500 Schlägen in der Minute. Es besitzt einen Messsensorclip, der am Mittelfuß oder der Mittelhand angebracht wird. Im invasiven Hauptversuch 2 wird die Pulsfrequenz durch ein Blutdruckmessgerät [AO 3316.7, Fa. Schwarzer, München] bestimmt.

Die periphere Sauerstoffsättigung [SpO_2 in %]

Die Sauerstoffsättigung wird ebenfalls über das High-Speed-Pulsoxymeter ermittelt. Das Gerät misst die Sauerstoffsättigung in der peripheren arteriellen Strombahn.

Die Speichelproduktion [ml]

Der während der Einleitungsphase produzierte Speichel wird in der Kammer aufgefangen. Nach Herausnahme des Tieres aus der Ganzkörperkammer wird der Speichel in eine Tuberkulinspritze mit einer Kanüle [Microlance®, 20G 1,5, 0,9 x 40 mm] aufgezogen und gemessen.

3.2.3.2 Invasive Messparameter

Der mittlere arterielle Blutdruck [$P_{a,mean}$ in mmHg]

Für die Messung des arteriellen Blutdruckes wird die A. femoralis dexter kanüliert. Anschließend wird der Katheter [Polyethylenschlauch, 0,58 x 0,97 mm, Länge 33,5 cm] an einen Dreiwegehahn angeschlossen und ist über einen 50 cm langen Druckschlauch mit dem Druckdom des Blutdruckmessgerätes (AO 3316.7, Fa. Schwarzer, München) verbunden.

Die Blutgas- und Säure-Basen-Analyse

Heparinisierte Tuberkulinspritzen werden je nach Versuch mit 0,1 ml venösem Blut aus dem Venenwinkel oder 0,1 ml arteriellem Blut aus der A. femoralis gefüllt. Mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes [1306 Blood Gas Analyzer, Fa. Instrumentation Laboratory Company, Lexington, USA] wird der venöse oder arterielle Sauerstoffpartialdruck P_vO_2 bzw. P_aO_2 [mmHg], der venöse oder arterielle Kohlendioxidpartialdruck P_vCO_2 oder P_aCO_2 [mmHg], sowie der venöse oder arterielle pH-Wert $[-\log(H^+)]$, das Standardbikarbonat HCO_3^- [mmol/l] und der Basenüberschuss BE [mmol/l] der Probe ermittelt.

Gesamtlänge der Trachea

Anschließend an die Euthanasie werden den Meerschweinchen der Kehlkopf, die Trachea und die Lunge zusammenhängend entnommen. Die Organe werden auf eine glatte Unterlage gelegt und die Trachea wird vermessen. Hierfür wird ein 15 cm langes Lineal an die Trachea

angelegt und der Abstand zwischen dem caudalen Ende des Kehlkopfes und der Bifurkation gemessen.

3.2.3.3 Histologie von Lunge und Trachea

Die im Hauptversuch 2 entnommenen Organe werden in Formalin konserviert. Spätestens nach 4 Tagen werden vom Kehlkopf, von der Trachea und Lunge histologische Schnitte angefertigt und diese mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Die histologische Beurteilung erfolgt rein subjektiv und wird geblindet durchgeführt.

Zusätzlich zu den 16 Meerschweinchen aus dem laufenden Versuch werden zwei Tiere ohne Inhalationsnarkose euthanasiert und dienen bei der histologischen Beurteilung als Kontrollgruppe.

3.2.4 Beobachtungsparameter und Reflexe

Der Stellreflex

Dieser Reflex gilt solange als ausgeschaltet, wie das Tier während der Induktions- und Aufwachphase nicht in der Lage ist, sich selbständig von der Rücken- in die physiologische Bauchlage zu drehen.

Der Lidreflex

Der Lidreflex wird ausgelöst, indem die Lidränder am medialen Augenwinkel mit einem Watteträger berührt werden. Ein Zucken der Augenlider gilt als positiv.

Der Cornealreflex

Dieser Reflex wird als positiv bewertet, wenn das Touchieren der Cornea mit der benetzten Öffnung einer Augensalbtube das Zukneifen des Augenlids auslöst.

Der Ohrreflex

Die Auslösbarkeit des Ohrreflexes wird dadurch geprüft, dass der äußere Gehörgang mit der Spitze einer Moskitoklemme berührt wird. Sowohl das Kopfschütteln als auch das Zucken der Ohrmuschel gilt als positive Reaktion.

Der Zwischenzehenreflex

Dieser Reflex wird sowohl an den Vorder- als auch an den Hintergliedmaßen überprüft. Dabei ist der Reflex dann als positiv zu bewerten, wenn das Zwickeln mit einer Moskitoklemme bis zur ersten Arretierung im Zwischenzehenbereich ein Zurückziehen der Gliedmaße bewirkt.

Alle Reflexe werden im Anschluss an die Messung der Atem- und Pulsfrequenz geprüft. Als Differenzierungscode gilt für alle Reflexe gemeinsam:

0 = keine 1 = verzögerte 2 = prompte Reflexauslösung

Geräusche auf Trachea und Lunge

Hierfür wird das Stethoskop über der Trachea und anschließend über der Lunge platziert, während sich die Tiere in Rückenlage befinden. Von Interesse ist hierbei das Röcheln der Tiere während der Phase der Maskeninhalation. Neben der Dokumentation, ob und wann ein Röcheln auftritt, wird weiterhin festgehalten, wie stark das Röcheln ist. Dabei wird unterschieden zwischen:

- 0 : kein Röcheln
- 1 : Röcheln nur mit Stethoskop wahrnehmbar
- 2 : Röcheln mit bloßem Ohr hörbar

3.2.5 Messzeitpunkte

3.2.5.1 Vorversuche 1 und 2 und Hauptversuch 1

Vorphase

Während der Vorphase werden sowohl 10 Minuten vor, als auch unmittelbar vor der Einleitungsphase Wachwerte der Tiere ermittelt. Hierzu gehört die Messung der Temperatur, der Atem- und Pulsfrequenz sowie der peripheren Sauerstoffsättigung.

Einleitungsphase

Im Zeitraum der Induktion werden der Zeitpunkt des Verlustes des Stellreflexes, die Speichelproduktion sowie Urin- und Kotabsatz dokumentiert.

Maskeninhalation

Während dieser Phase werden Temperatur, Atem- und Pulsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung sowie die oben genannten Reflexe alle 5 Minuten gemessen. Im Hauptversuch 1 erfolgt nach 40-minütiger Narkosedauer eine Blutabnahme aus dem Venenwinkel.

Aufwachphase

Nach der Entfernung der Inhalationsmaske werden jede Minute ebenfalls Temperatur, Atem- und Pulsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung sowie die Reflexe gemessen. Als Zeitpunkt des Erwachens ist das Wiederauftreten des Stellreflexes definiert.

3.2.5.2 Hauptversuch 2

Der Untersuchungszeitraum des invasiven Hauptversuches beginnt 20 Minuten nach Beginn der Maskeninhalation. Neben Temperatur, Atem- und Pulsfrequenz wird alle 10 Minuten der mittlere arterielle Blutdruck gemessen und eine Blutprobe entnommen. Nach einem Zeitraum von 40 Minuten wird die Inhalationsmaske entfernt und die Tiere befinden sich in der Aufwachphase.

Ab diesem Zeitpunkt wird jede Minute Temperatur, Atem- und Pulsfrequenz sowie der mittlere arterielle Blutdruck gemessen. Nach 5 Minuten wird den Meerschweinchen nochmals Blut abgenommen, bevor sie zum Zeitpunkt $t = 46$ Minuten via Katheter mit Pentobarbital [Narcoren®, 2 ml] euthanasiert werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3-4: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte

	Versuchs- anordnung	Parameter	Messgerät	Mess- zeit- punkte		
				vor	während	nach der Narkose
Wärmeregulierung	V1+2, H1+H2	Temperatur [°C]	Elektronisches Thermometer	t ₁₀ t ₀	alle 5 min	jede Minute
Atmung	V1+2, H1+H2	Atemfrequenz [Züge/min]	Visuelle Erfassung der Thoraxhebungen	t ₁₀ t ₀	alle 5 min	jede Minute
Herz- kreislauf	V1+2, H1+H2	Pulsfrequenz [Schläge/min]	Pulsoxymeter	t ₁₀ t ₀	alle 5 min	jede Minute
	V1+2, H1+H2	SpO ₂ [%]	Pulsoxymeter	t ₁₀ t ₀	alle 5 min	jede Minute
	H2	p _a mean [mmHg]	Blutdruckmessgerät		alle 10 min	jede Minute
Blutgase, Säure- Basen- Status	H1	pH [-log(H ⁺)] pCO ₂ [mmHg] pO ₂ [mmHg] HCO ₃ ⁻ [mmol/l] BE [mmol/l]	Blutgasanalysegerät		nach 40 min (venös)	nach 5 Minuten
	H2				alle 10 min (arteriell)	
Reflexe	V1+2, H1+H2	STR, LR, CR, OR, ZZRvo, ZZRhi	palpatorisch, visuell		alle 5 min	jede Minute
Atmungs- trakt	V1+2, H1+H2	Geräusche auf Lunge und Trachea	Stethoskop		alle 5 min	jede Minute
Speichel- produktion	H1	aufgefangene Speichelmenge	Tuberkulinspritze		nach Kammer- induktion	
Ein-/Aus- leitung	H1	Zeitdauer	Stoppuhr		während Induktion	Bis zur Wiederherstellung des Stellreflexes
Narkose- gas- Konzent- ration	V1+2, H1	Narkosegas (Vol.%)	Kapnometer		alle 5 min	
	H2				alle 10 min	

V1+2 Vorversuche 1 und 2

H1 Hauptversuch 1

H2 Hauptversuch 2

SpO₂ periphere Sauerstoffsättigung

pCO₂ Kohlendioxidpartialdruck

pO₂ Sauerstoffpartialdruck

HCO₃⁻ Bikarbonatkonzentration

BE Basenüberschuss

STR Stellreflex

LR Lidreflex

CR Cornealreflex

OR Ohrreflex

ZZRvo Zwischenzehenreflex vorne

ZZRhi Zwischenzehenreflex hinten

3.2.6 Versuchsdurchführung

3.2.6.1 Versuchsvorbereitung

Sobald das zu untersuchende Meerschweinchen von seinen Artgenossen getrennt ist, wird es auf 10 Gramm genau gewogen und in einen Makrolonkäfig gesetzt. Bis zu Beginn der Narkoseuntersuchung steht dem Tier Futter und Wasser zur freien Verfügung. Der Versuch findet bei einer Raumtemperatur von 22 bis 24°C statt. Der Boden des Makrolonkäfigs ist durch eine Wärmeplatte auf ca. 37,5°C geheizt. Da Meerschweinchen sehr geräuschempfindlich sind (FARA und CATLETT 1971), wird stets darauf geachtet, dass der Untersuchungsraum geschlossen ist und somit keine ungewohnten Geräusche die Tiere stören.

Während das Tier adspektorisch durch die Käfigwand hindurch auf sein Verhalten hin untersucht wird, erfolgt gleichzeitig die Bestimmung der Atemfrequenz. Anschließend wird das Meerschweinchen aus dem Käfig genommen und neben einer klinischen Untersuchung der Augen, des Fells und der Mundhöhle wird rektal die Körpertemperatur ermittelt. Mit Hilfe des High-Speed-Pulsoxymeters wird die Pulsfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung bestimmt. Während der Auskultation der Lunge und Trachea wird besonders auf pathologische Atemgeräusche geachtet: Nur klinisch gesunde Tiere werden in die Versuchsreihe aufgenommen.

3.2.6.2 Prämedikation

Durch Randomisierung werden die Tiere ermittelt, die sowohl vor der Isoflurannarkose als auch vor der Sevoflurannarkose mit Atropin prämediziert werden. Die Dosierung richtet sich nach dem aktuellen Körpergewicht und liegt bei 0,04 mg/kg Körpergewicht (HOAR 1969). Die errechnete Menge wird dem Meerschweinchen intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Die Tiere ohne Prämedikation erhalten eine Injektion einer adäquaten Menge NaCl-Lösung ebenfalls intramuskulär.

Nach der Injektion wird das Tier in den Käfig zurückgesetzt und abgedeckt. Exakt 10 Minuten nach der Injektion erfolgt eine nochmalige Untersuchung bevor das Meerschweinchen in die Ganzkörperkammer gesetzt wird. Dabei wird die Körpertemperatur, die Atem- und Pulsfrequenz sowie die periphere Sauerstoffsättigung dokumentiert.

3.2.6.3 Einleitung der Anästhesie

Die Ganzkörperkammer ist in das Kreissystem eingebaut und wird mit Narkosegas vorgeflutet. Während der Isoflurannarkosen wird mit einem Sauerstofffluss von 2 l/min und einer Ventilatoreinstellung von 3,5 Volt so lange vorgeflutet, bis der angeschlossene Kapnometer die maximal erreichbare Narkosegaskonzentration von 5,8 Vol.% anzeigt.

Bei den Sevoflurannarkosen erfolgt die Flutung der Ganzkörperkammer ebenfalls bei einem Sauerstofffluss von 2 l/min und einer Ventilatoreinstellung von 3,5 Volt so lange, bis sich die maximal erreichbare Narkosegaskonzentration von 7,8 Vol.% eingestellt hat. Dieser Vorgang ist in allen Vor- und Hauptversuchen gleich.

Ist die angestrebte Narkosegaskonzentration erreicht, wird der Ventilator und der Sauerstofffluss abgeschaltet, der Deckel der Kammer aufgeschraubt und das Meerschweinchen hineingesetzt. Sobald die Kammer wieder verschlossen ist, werden der Ventilator und der Sauerstofffluss wieder eingeschaltet und das Verhalten des Tieres dokumentiert. Dabei ist das Speichelverhalten von besonderem Interesse.

Sobald der Stellreflex ausfällt (bei leichtem Drehen der runden Kammer korrigieren die Tiere ihre Haltung nicht), wird der Sauerstofffluss heruntergefahren und der Ventilator ausgeschaltet. Anschließend werden die Atemschläuche des Kreissystems abgestöpselt.

3.2.6.4 Narkosefortführung

Die Kopfkammer wird an die Atemschläuche angeschlossen und der Ventilator wird wieder auf 3,5 Volt eingestellt. Der Sauerstofffluss ist bei Isofluran auf 200 ml/min und bei Sevofluran auf 400 ml/min festgelegt, da dies der geringste Sauerstoffflow ist, bei dem die vorgegebene Narkosegaskonzentration erreicht und konstant gehalten werden kann.

Das narkotisierte Tier wird aus der Ganzkörperkammer genommen und mit der Nase durch die Membran an die Kopfkammer angeschlossen. Dabei wird darauf geachtet, dass sich die Nase in der Kammer befindet und die Membranöffnung so groß ist, dass die Atemwege nicht eingengt werden. Sobald sich das Tier in korrekter Rückenlage befindet, erfolgt die Einstellung des Verdampfers auf die gewünschte Startkonzentration. Es dauert ca. 1 Minute, bis der angeschlossene Kapnometer die gewünschte Konzentration anzeigt. Sobald das der Fall ist, wird die Stoppuhr erneut gestartet.

Das Tier liegt auf einer Heizplatte, die auf 37,5°C eingestellt ist. Ein Papierhandtuch, das unter dem Körper liegt, verbessert die Kontrolle von Urin- und Kotabsatz.

Nun werden die Corneae mit Augensalbe bestrichen und das Thermometer ca. 1cm in das Rektum eingeführt. Die Klippsonde des Pulsoxymeters wird an derjenigen Gliedmaße angebracht, die am wenigsten pigmentiert ist, da erfahrungsgemäß an dunkel pigmentierten Stellen die Messungen häufig nicht funktionieren.

3.2.6.4.1 Durchführung der nicht-invasiven Versuche

Vorversuch 1:

Diese Versuche dienen dazu herauszufinden, bei welcher Isofluran- bzw. Sevoflurankonzentration die Meerschweinchen chirurgisch tolerant sind. Zu diesem Zweck wird die Narkosegaskonzentration alle 20 Minuten um 0,5 Vol.% verstellt. Eine Prämedikation findet nicht statt. Während der Induktionsphase wird außerdem darauf geachtet, ob es Unterschiede in der Salivation zwischen den beiden Narkosegasen gibt. Die Anfangskonzentrationen werden in vorangegangenen Versuchen ermittelt und so gewählt, dass der Stellreflex ausgefallen ist und die Tiere keine unwillkürlichen Spontanbewegungen mehr zeigen.

Sobald der Zwischenzehenreflex vorne und hinten ausgefallen ist, wird im nächsten Schritt die Konzentration um 0,5 Vol.% verringert. Diese Minderung wird so lange durchgeführt, bis der Zwischenzehenreflex vorne wieder vorhanden ist.

Bei den Isoflurannarkosen wird die Anfangskonzentration von 3,5 Vol.% erst in 0,5er Schritten bis auf 4,5 % hochgefahren und anschließend bis auf 3,0 Vol.% zurückgefahren.

Bei den Sevoflurannarkosen wird die Gaskonzentration von anfänglichen 7,0 Vol.% auf 7,5 Vol.% hoch- und dann auf 6,0 Vol.% heruntergefahren.

Da der Zeitpunkt des Wiedereintritts des Zwischenzehenreflexes von Tier zu Tier unterschiedlich ist, sind die Narkosezeiten in diesen Versuchen unterschiedlich lang.

Beide Versuchsreihen werden mit den selben 8 Meerschweinchen durchgeführt, wobei die Erstauswahl der Tiere randomisiert erfolgt.

Vorversuch 2:

Die durchgeführten Versuche dienen dazu, die Gaskonzentration, die zur chirurgischen Toleranz führt, näher einzugrenzen. Hierfür wird bei beiden Narkosegasen die Konzentration anfangs alle 10 Minuten um 0,1 Vol.% erhöht. Sobald sich eine chirurgische Toleranz eingestellt hat, wird in den nächsten zwei Schritten alle 10 Minuten die Konzentration um 0,5 Vol.% verringert, da die Konzentrationsspanne zwischen Verlust und Wiedereintritt des Stellreflexes relativ groß ist. In den folgenden Schritten wird die Konzentration alle 10 Minuten wieder um 0,1 Vol.% gemindert, bis der Stellreflex wieder vorhanden ist.

Im Verlauf der Isoflurannarkosen muss die Konzentration von 4,0 Vol.% auf 4,2 Vol.% erhöht werden, bevor sie über die Konzentrationen 3,7 Vol.% und 3,2 Vol.% bis auf 3,0 Vol.% verringert wird.

Bei den Sevoflurannarkosen wird die Konzentration von 7,0 Vol.% auf 7,2 Vol.% erhöht und anschließend über 6,7 Vol.% und 6,2 Vol.% bis auf 6,0 Vol.% vermindert.

Eine Prämedikation wird nicht durchgeführt.

Da der Zeitpunkt des Wiedereintritts des Zwischenzehenreflexes vorne individuell unterschiedlich ist, sind die Narkosezeiten unterschiedlich lang.

Beide Versuche werden mit den selben 8 Meerschweinchen durchgeführt, die im Vorversuch 1 eingesetzt wurden.

Hauptversuch 1:

Mit Hilfe dieser Versuche soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob die Tiere in der Konzentrationsspanne, die eine chirurgische Toleranz bewirkt, vergleichbare Narkosetiefen aufweisen.

Hierfür wird bei den Isoflurannarkosen die Anfangskonzentration von 4,2 Vol.% alle 10 Minuten um 0,3 Vol.% bis auf 3,0 Vol.% verringert.

Während der Sevoflurannarkosen wird die Anfangskonzentration von 7,2 Vol.% alle 10 Minuten um 0,3 Vol.% bis auf 6,0 Vol.% vermindert.

Zudem soll die Wirkung von Atropin als Prämedikation auf die Salivation, den Atmungstrakt und das Kreislaufsystem untersucht werden.

Weiterhin wird das Verhalten der Tiere in der Einschlaf- und Aufwachphase dokumentiert. 40 Minuten nach Beginn der Maskeninhalation entnimmt man aus dem jugularen Venenwinkel 0,2 ml venöses Blut zur Blutgasanalyse.

Alle Tiere werden 50 Minuten lang an der Maskeninhalation gehalten, unabhängig davon, seit wann der Zwischenzehenreflex wieder auslösbar ist.

Für diese Versuche werden die selben Meerschweinchen eingesetzt, die bereits in den Vorversuchen verwendet wurden. Die Tierzahl wird mit 3 neuen Tieren auf 11 erhöht, damit für die statistische Auswertung des Hauptversuchs eine größere Anzahl von auswertbaren Ergebnissen vorliegt.

3.2.6.4.2 Durchführung der invasiven Versuche

Hauptversuch 2:

Für den invasiven Hauptversuch wird eine neue Kolonie von 16 Meerschweinchen verwendet. Dadurch soll eine Beeinflussung der Tiere durch früher verabreichte Narkosegase ausgeschlossen werden.

Die Versuchsvorbereitung verläuft analog zu dem oben beschriebenen Hauptversuch 1. Die Hälfte der Tiere wird ebenfalls mit Atropin prämediziert. Allerdings wird in diesem Versuch als Narkosegas nur Isofluran verwendet, da der Einsatz von Sevofluran aufgrund der gewonnenen Daten aus den vorherigen Versuchen keine zufriedenstellende Narkose für Meerschweinchen darstellt.

Der Druckdom des Blutdruckmessgerätes wird mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, das Gerät geeicht und der Katheter mit einer 1:10 verdünnten Heparin-NaCl-Lösung gefüllt.

Die Narkoseeinleitung erfolgt wie beschrieben in der Ganzkörperkammer, bevor das Tier an die Kopfkammer gelegt und in Rückenlage gebracht wird. Die Narkosegaskonzentration wird so gewählt, dass sich die Tiere stets im chirurgisch toleranten Stadium befinden.

Das Meerschweinchen wird in der Inguinalregion geschoren und es erfolgt eine Hautinzision von ca. 1cm parallel zum Verlauf der gut sichtbaren Arteria saphena. Diese mündet im proximalen Abschnitt der Inzision in die Arteria femoralis, welche anschließend kanüliert wird.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Hierzu wird durch stumpfe Präparation die Arterie von der Vene getrennt und der distale Anteil mit einem vorgelegten Faden [Mersilene®, 4/0, Ethicon] ligiert. Das Gefäß wird durch Unterschieben einer Nakayama-Pinzette proximal der Ligatur gespannt.

Mit Hilfe einer Kanüle [Microlance®, 24G 1, 0,55 x 25 mm], deren Spitze zuvor um 90° gebogen wurde, wird die Wand des Gefäßes durchstoßen und somit ein Eintrittsloch für den Katheter erzeugt.

Dieser Katheter wird unter der Kanülenspitze in das Gefäß eingeführt und ca. 1 cm weit in Richtung Aorta geschoben, mit einem vorgelegten Faden an der Arterienwand fixiert und über Druckdom und Druckaufnehmer an das Blutdruckmessgerät angeschlossen.

20 Minuten nach Beginn der Operation wird erstmals der Blutdruck gemessen und 0,1 ml Blut mit einer heparinisierten Tuberkulinspritze für die arterielle Blutgasanalyse abgezogen.

Um den Volumenverlust so gering wie möglich zu halten, wird anschließend 0,1 ml Plasmasteril®-Lösung zugeführt, bevor der Katheter wieder mit der vorher abgezogenen Spülflüssigkeit gefüllt wird. Das Blut wird gekühlt aufbewahrt und innerhalb der nächsten 5 Minuten untersucht.

Nachdem alle Blutdruckmessungen und Blutabnahmen in der Narkose- und Aufwachphase durchgeführt sind, wird das Tier euthanasiert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3-5: Versuchsübersicht

Versuch	Anästhetikum, Prämedikation, Anzahl verwendeter Tiere	Versuchsdurchführung	Ziel des Versuchs
Vorversuch 1	Isofluran: 8 Sevofluran: 8	<ul style="list-style-type: none"> • Isofluran bei Gaskonz. 3,0-4,5% • Sevofluran bei Gaskonz. 6,0-7,5% <p>Konzentrationsänderungen in 0,5%- Abständen, 20 Minuten bei gleicher Gaskonz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vertrautwerden mit den Reaktionen der Tiere auf die Narkose und die Reflexausfälle, • grobe Abschätzung der chirurg. Toleranz
Vorversuch 2	Isofluran: 8 Sevofluran: 8	<ul style="list-style-type: none"> • Isofluran bei Gaskonz. 4,2-3,0% • Sevofluran bei Gaskonz. 7,2-6,0% <p>Konzentrationsänderungen in 0,1- bzw. 0,5%-Abständen, 10 Minuten bei gleicher Gaskonz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung der Reaktionen der Tiere auf die Narkose, • Feinabschätzung der chirurg. Toleranz
Hauptversuch 1	Isofluran: 11 Isofluran/Atropin: 11 Sevofluran: 11 Sevofluran/Atropin: 11	<ul style="list-style-type: none"> • Isofluran bei Gaskonz. 4,2-3,0% • Sevofluran bei Gaskonz. 7,2-6,0% <p>Konzentrationsänderung in 0,3%- Abständen, 10 Minuten bei gleicher Gaskonz., Blutabnahme aus dem Venenwinkel nach 40 Minuten, Speicheluntersuchung, Narkosedauer 50 Minuten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungen der Reaktionen der Tiere auf die Narkose, • Dokumentation der Wirkung von Atropin, • Vergleich der Einschlaf- und Aufwachzeiten, • Messung der Speichelmenge, • Vergleich der Blutwerte bei den verschiedenen Narkosen
Hauptversuch 2	Isofluran: 8 Isofluran/Atropin: 8	<ul style="list-style-type: none"> • Isofluran bei Gaskonz. 4,2 dann 3,6%, 20 Minuten bei gleicher Gaskonz., Kanülierung der A. femoralis, • Blutabnahme (art.) nach 20, 30, 40 Minuten der Narkose und nach 5 Minuten in der Aufwachphase, • Blutdruckmessung nach 20, 30, 40 Minuten, dann jede Minute in der Aufwachphase, • Euthanasie in der 46. Minute 	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung der Reaktionen der Tiere auf die Narkose, • Vergleich des arteriellen Blutdruckes, • Vergleich der arteriellen Blutwerte, • Histologische Untersuchung von Kehlkopf, Trachea und Lunge

3.2.7 Datenauswertung und Dokumentation

Die rechnerische Auswertung des Datenmaterials erfolgt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 10.

Zum Vergleich der einzelnen Narkosegruppen und -phasen werden die quantitativen Parameter Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (STD) sowie Minimal- und Maximalwert bestimmt.

Zur Überprüfung der Narkosegruppen und -phasen auf signifikante Unterschiede wird die parametrische Varianzanalyse (Repeated Measures ANOVA) angewendet.

Um die Messzeitpunkte untereinander vergleichen zu können, wird der BONFERRONI (All-pairwise) Multiple Comparison Test herangezogen.

Das Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ für signifikant und bei $p < 0,01$ für hoch signifikant.

Die Ergebnisse werden verbal und tabellarisch beschrieben. Relevante Unterschiede werden als Kurven- oder Balkendiagramme dargestellt.

Die hier angewandte Statistik ist als explorative und nicht als konfirmative zu verstehen.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Nicht-invasive Versuche

3.3.1.1 Vorversuche 1 und 2

Die Vorversuche dienen der Ermittlung der notwendigen Isofluran- bzw. Sevoflurankonzentration, um eine chirurgische Toleranz beim Meerschweinchen zu erreichen. Während im Vorversuch 1 nur eine angenäherte Einschätzung der nötigen Konzentration erfolgt, wird sie im Vorversuch 2 näher eingegrenzt.

3.3.1.1.1 Vorphase

Die Meerschweinchen lassen sich ohne größere Aufregung aus dem Käfig heben und untersuchen. Die Oberfläche des Untersuchungstisches wird dabei von den Tieren durch Schnüffeln erkundet. Alle Meerschweinchen tolerieren eine leichte Fixation des Oberkörpers, um die klinischen Daten erheben zu können. Zur Befestigung der Klippsonde des Pulsoxymeters werden die Tiere auf den Unterarm des Untersuchers gesetzt und eine herabhängende Gliedmaße wird angeklippt. Alle Meerschweinchen akzeptieren diese Fixation sehr gut, da sie im abgewinkelten Ellenbogengelenk des Untersuchers Schutz suchen können. Auch das Einführen des Thermometers wird von allen Tieren nach anfänglichen Lautäußerungen gut toleriert.

Die ermittelten physiologischen Daten der Vorversuche 1 und 2 sind in der Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tab. 3-6: Physiologische Wachwerte der Vorversuche 1 und 2 von 32 weiblichen Meerschweinchen mit 740-975g KGW, Alter 4-8 Monate

Parameter	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max
Temperatur [°C]	38,04 ± 0,58	36,4	38,7
Atemfrequenz [Züge/min]	109 ± 9,14	96	128
Pulsfrequenz [Schläge/min]	221 ± 17,83	196	240
Periphere O ₂ -Sättigung [%]	97 ± 3,65	86	100

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

3.3.1.1.2 Einschlafphase – Gemeinsamkeiten der Vorversuche

Nachdem die klinischen Daten erfasst sind, können die Meerschweinchen ohne Schwierigkeiten in die Ganzkörperkammer gesetzt werden. Da die Kammer bereits vorgeflutet ist, kann kein Erkundungsverhalten beobachtet werden: Die Tiere drängen sich in eine Ecke der Röhre und heben den Kopf in die Höhe. Ein Atemanhalten kann nicht beobachtet werden.

Während des Induktionsverlaufs beginnen die Tiere zu speicheln und zu tränen. Als Reaktion darauf schütteln sich die Tiere und putzen Nase und Maul.

Mit fortschreitender Induktion beginnen die Tiere zu torkeln und fallen von einer Seite auf die andere. Dieses Stadium kann als Exzitationsstadium gedeutet werden. Bei andauernder Narkosegaszufuhr bleiben die Meerschweinchen in der Seiten-, Bauch- oder Rückenlage liegen und die Atmung wird stoßweise und pumpend. Der Stellreflex ist vollständig ausgefallen.

Die meisten Tiere setzen in dieser Phase Urin, seltener Kot ab.

Sowohl unter Isofluran als auch unter Sevofluran durchlaufen alle Tiere mehr oder weniger ausgeprägt alle beschriebenen Stadien in gleicher Reihenfolge.

Eine vermehrte Speichelproduktion wird bei allen Tieren sowohl unter Isofluran als auch unter Sevofluran beobachtet.

3.3.1.1.3 Narkosephase der Vorversuche 1 und 2

Reflexe

Isofluran

Im **Vorversuch 1** zeigen die Meerschweinchen nach einer Induktionsphase bei 5,8 Vol.% Isofluran nach dem Umsetzen an die Kopfkammer bei 3,5 Vol.% noch mittlere bis starke Reflextätigkeit. So kann der Zwischenzehenreflex vorne und hinten unter dieser Gaskonzentration noch bei allen Tieren prompt ausgelöst werden. Der Ohrreflex ist bei über der Hälfte der Tiere nach der Umlagerung an die Kopfkammer noch verzögert auslösbar. In vereinzelten Fällen ist sogar noch der Lid- und der Cornealreflex vorhanden.

Bei allen Tieren ist eine Reihenfolge der Reflexausfälle zu beobachten: Nach dem Ausfall des Stellreflexes folgt der Ausfall des Lidreflexes bei 7 von 8 Tieren nach 10 minütiger Narkosedauer. Bei einem Tier ist eine 25 minütige Narkose und eine Konzentrationserhöhung auf 4,0 Vol.% nötig, bevor der Lidreflex vollständig ausfällt. Bei 6 von 8 Tieren ist nach 10 Minuten an der Kopfkammer der Cornealreflex nicht mehr auslösbar. Ein Meerschweinchen liegt 20 Minuten bei 3,5 Vol.% an der Kopfkammer, bevor der Cornealreflex verschwindet. Der Ohrreflex ist bei 6 von 8 Tieren nach 25 minütiger Narkosedauer und einer Narkosegaskonzentration von 4,0% nicht mehr auslösbar. 2 Meerschweinchen liegen 50 Minuten an der Kopfkammer, bevor auch bei ihnen bei einer Gaskonzentration von 4,5 Vol.% der Ohrreflex vollständig ausfällt. Zuletzt verschwindet bei allen Tieren der Zwischenzehenreflex. Wobei stets der Zwischenzehenreflex hinten früher ausfällt als vorne: Während nach 55 Minuten an der Kopfkammer und einer Konzentrationserhöhung auf 4,5 Vol.% bei allen Tieren der ZZR hinten bereits ausgefallen ist, dauert es nochmal 5 Minuten, bis auch der ZZR vorne verschwindet.

Im Vorversuch 1 stellt sich heraus, dass die Narkosegaskonzentration, die eine chirurgische Toleranz herbeiführt, zwischen 4,0 und 4,5 Vol.% liegen muss.

Die Gaskonzentration kann dann schrittweise bis auf 3,0 Vol.% verringert werden, bevor sich bei den ersten Tieren der Zwischenzehenreflex vorne wieder auslösen lässt.

Im **Vorversuch 2** erhalten die Meerschweinchen Isofluran in einer Konzentration von 4,0 Vol.%. Nur bei einem einzigen Tier ist bei dieser Initialkonzentration noch ein verzögerter Lid- und Cornealreflex auslösbar. Bei zwei weiteren Tieren ist zu Beginn der Kopfkammerinhalation der Ohrreflex noch verzögert positiv. Nur noch bei der Hälfte der Tiere tritt der Zwischenzehenreflex prompt ein.

Während sechs Meerschweinchen bei einer Gaskonzentration von 4,1 Vol.% bereits chirurgisch tolerant sind, benötigen zwei Tiere eine Isoflurankonzentration von 4,2 Vol.% für das Stadium der chirurgischen Toleranz.

Beim Absenken der Isoflurankonzentration ist bereits bei 3,2 Vol.% bei einem Tier der Zwischenzehenreflex vorne wieder verzögert auslösbar. Drei weitere Tiere reagieren bei 3,1 Vol.%, die anderen bei 3,0 Vol.% mit einem positiven Zwischenzehenreflex vorne.

Das Stadium der chirurgischen Toleranz für Isofluran beginnt demnach zwischen 4,1 und 4,2 Vol.% und endet bei Absenken der Gaskonzentration bei 3,1 bis 3,0 Vol.%.

Sevofluran

Wie zu erwarten war, benötigen die Meerschweinchen für das Stadium der chirurgischen Toleranz eine viel höhere Sevofluran- als Isoflurankonzentration. Um eine sichere Ausschaltung des Stellreflexes zu gewährleisten, beträgt die Sevoflurankonzentration in der Ganzkörperkammer 7,8 Vol.% und in der Kopfkammer 7,0 Vol.%.

Im **Vorversuch 1** ist zu Beginn der Kopfkammerinhalation bei keinem Tier mehr der Lid- oder Cornealreflex auslösbar. Die Hälfte der Tiere reagiert auf Stimulation des Ohrreflexes nicht mehr, die andere Hälfte reagiert nur noch mit einer verzögerten Reflexantwort.

Jedoch ist wie bei der Isoflurannarkose der Zwischenzehenreflex bei allen Tieren vorne und hinten zu diesem Zeitpunkt noch prompt auslösbar.

Bereits nach fünf Minuten Inhalationsnarkose entwickelt das erste Meerschweinchen an der Kopfkammer eine Schnappatmung. Bei diesem Tier sind zu diesem Zeitpunkt der Stellreflex, Lid-, Corneal- und Ohrreflex ausgefallen.

Zwischen der 10. und 22. Minute reagieren weitere vier Tiere mit Schnappatmung auf die Sevoflurannarkose. Bei allen betroffenen Tieren ist zu diesem Zeitpunkt ebenfalls der Stell-, Lid-, Corneal- und Ohrreflex ausgefallen. Der Zwischenzehenreflex ist bei allen Meerschweinchen sowohl vorne als auch hinten noch prompt auslösbar.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Alle Tiere, die eine Schnappatmung entwickeln, werden aus der Kopfkammer genommen und mit reiner Sauerstoffzufuhr therapiert. Der Versuch wird abgebrochen.

Im Vorversuch 1 bleiben somit nur drei Tiere übrig, die die Sevoflurannarkose tolerieren. Diese verhalten sich in ihrer Reflexantwort identisch zu den ausgeschiedenen Meerschweinchen: Der Verlust des Zwischenzehenreflexes tritt auch unter Sevofluran hinten schneller ein als vorne. Die Tiere sind bei einer Konzentration von 7,5 Vol.% chirurgisch tolerant. Erst bei einer Gaskonzentration von 6,0 Vol.% kehrt bei den Tieren der Zwischenzehenreflex zurück. Anders als unter Isofluran ist der Zwischenzehenreflex unter Sevofluran vorne und hinten wieder gleichzeitig auslösbar.

Im **Vorversuch 2** ist zu Beginn der Narkose bei einer Sevoflurankonzentration von 7,0 Vol.% ebenfalls bei allen Tieren Stell-, Lid- und Cornealreflex ausgeschaltet. Drei der Tiere reagieren auf die Stimulation noch mit einem verzögerten Ohrreflex. Außer bei einem Meerschweinchen ist der Zwischenzehenreflex vorne und hinten prompt auslösbar. Ein Meerschweinchen zeigt sowohl hinten als auch vorne nur noch eine verzögerte Reflexantwort. Bereits in den ersten 10 Minuten entwickelt ein Tier bei 7,0 Vol.% Sevofluran eine Schnappatmung. Wie schon in Vorversuch 1 sind zu diesem Zeitpunkt Stell-, Lid-, Corneal- und Ohrreflex ausgefallen. Die Zwischenzehenreflexe sind noch prompt auslösbar.

Zwischen der 10. und 18. Minute der Narkose entwickeln weitere fünf Meerschweinchen bei 7,1 Vol.% eine Schnappatmung. Bei allen war zum Zeitpunkt der Schnappatmung der Zwischenzehenreflex noch prompt oder verzögert auslösbar.

Zwei Meerschweinchen durchlaufen die Narkose ohne Komplikationen: Ein Tier ist bereits bei 7,1 Vol.% chirurgisch tolerant, das zweite Tier erreicht bei 7,2 Vol.% dieses Stadium. Während ein Tier bei der Konzentration von 6,1 Vol.% Sevofluran bereits mit einem auslösbaren Zwischenreflex vorne und hinten reagiert, benötigt das andere Tier 6,0 Vol.% bis diese Reflexe wieder auslösbar sind.

Im Vorversuch 2 entwickeln all die Tiere eine Schnappatmung, die bereits im Vorversuch 1 dieses Symptom gezeigt haben. Die Meerschweinchen, die bereits den Vorversuch 1 komplikationslos überstanden haben, entwickeln auch im Vorversuch 2 keine Symptome. Lediglich ein Tier, das im Vorversuch 1 noch keine Schnappatmung zeigt, entwickelt dieses Symptom anschließend im Vorversuch 2.

Da in beiden Vorversuchen über die gesamte Versuchsdauer nur von wenigen Tieren Daten ausgewertet werden können, wurde eine statistische Auswertung nur in den ersten 15 Minuten der Narkosedauer durchgeführt.

Atemfrequenz

Isofluran

In beiden Vorversuchen ist in den ersten fünf Minuten der Kopfkammerinhalation ein deutliches Absinken der Atemfrequenz zu beobachten. Mit steigender Narkosegaskonzentration und fortschreitender Narkosedauer sinkt in beiden Versuchen die Atemfrequenz auf sehr tiefe Werte ab. So können bei einem Meerschweinchen über die Dauer von 10 Minuten und bei einer Gaskonzentration von 4,5 Vol.% nur noch acht Atemzüge in der Minute gezählt werden. Durchschnittlich liegt in Vorversuch 1 ab der 50. Minute die Atemfrequenz bei 17 Zügen pro Minute (siehe Tab. 3-7).

Im Vorversuch 2 pendelt sich die Atmung im Durchschnitt bei 22 Zügen/min ein (Tab. 3-8). Mit sinkender Frequenz kann bei den meisten Tieren eine stark pumpende Atembewegung beobachtet werden. Manche Tiere entwickeln über längere Zeitabschnitte hinweg eine Pressatmung.

Nach der Umlagerung an die Kopfkammer wird bei keinem Tier mehr eine gesteigerte Salivation beobachtet. Allerdings entwickeln alle Tiere mehr oder weniger ausgeprägte röchelnde Atemgeräusche über der Lunge und Trachea. Auch scheinen die oberen Luft- und Atemwege der Meerschweinchen eingeengt zu sein, da bei jedem Atemzug pfeifende und röchelnde Geräusche entstehen, die vom Untersucher ohne Stethoskop wahrgenommen werden können. Eine verringerte Narkosegaskonzentration kann der Atemdepression nur bedingt entgegenwirken. Die Atemfrequenz pendelt sich dabei im Durchschnitt bei 17 Zügen pro Minute ein.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3-7: Atemfrequenzen Vorversuch 1 – Isofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfammer)	Gaskonzentration [%]	\bar{x} [Züge/min]	STD	Min	Max
5	3,5	65	14	48	88
10	3,5	59	11	46	74
15	3,5	55	10	46	70
20	3,5	48	10	36	66
25	4,0	38	7	28	48
30	4,0	29	5	24	36
35	4,0	25	3	20	28
40	4,0	23	2	20	26
45	4,5	20	2	16	24
50	4,5	19	4	16	24
55	4,5	17	4	8	20
60	4,5	16	4	8	20
65	4,0	17	3	12	20
70	4,0	17	3	12	20
75	4,0	16	3	12	20
80	4,0	17	3	12	20
85	3,5	18	2	16	22
90	3,5	18	2	16	20
95	3,5	18	2	16	20
100	3,5	17	2	16	20
105	3,0	19	2	16	20
110	3,0	22	2	20	24
115	3,0	21	2	20	24

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Tab. 3-8: Atemfrequenzen Vorversuch 2 - Isofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gaskonzentration [%]	\bar{x} [Züge/min]	STD	Min	Max
5	4,0	50	7	36	60
10	4,0	38	8	28	52
15	4,1	32	5	24	36
20	4,1	26	3	20	28
25	4,2	24	3	20	28
30	4,2	21	3	16	24
35	3,7	20	3	16	24
40	3,7	21	4	16	28
45	3,2	22	4	16	28
50	3,2	22	4	16	28
55	3,1	22	3	20	28
60	3,1	23	2	20	26
65	3,0	23	2	20	26

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Sevofluran

Wie bereits bei der Isoflurannarkose beobachtet, sinkt auch unter Sevofluran in beiden Vorversuchen die Atemfrequenz in den ersten fünf Minuten bei 7,0 Vol.% auf über die Hälfte der physiologischen Wachwerte ab. Während der Erhöhung der Narkosegaskonzentration kommt es zu einem Absinken der Frequenz bis auf 16 Züge pro Minute. Obwohl die Gaskonzentration ab diesem Zeitpunkt wieder kontinuierlich gesenkt wird, kann die Atemdepression nicht behoben werden. Bei einem Meerschweinchen werden unter 7,0 Vol.% nur noch 14 Atemzüge in der Minute gezählt (siehe Tab. 3-9, Tab. 3-10).

Bevor das erste Tier im Vorversuch 1 nach fünf Minuten eine Schnappatmung entwickelt, beträgt die Atemfrequenz 48 Züge/min. Bei den weiteren vier Tieren, die bis zur 22. Minute mit Schnappatmung reagieren, liegt die Atemfrequenz zwischen 24 und 30 Zügen/min.

Im Vorversuch 2 wird das erste Meerschweinchen nach 10 Minuten von der Kopfkammer genommen. Die Atemfrequenz beträgt zu diesem Zeitpunkt noch 32 Züge/min. Bei weiteren

fünf Tieren liegt die Frequenz zwischen 20 und 28 Zügen/min, bevor die Schnappatmung einsetzt.

In beiden Vorversuchen entwickeln alle Tiere mehr oder weniger starke Röchelgeräusche im Bereich von Lunge und Trachea. Wie bereits unter Isofluran beschrieben, scheinen die oberen Atemwege bei den Tieren, die während der Induktion stark speicheln, verengt zu sein. Zum Teil kann auch ohne Hilfsmittel ein starkes Röcheln und Pfeifen wahrgenommen werden.

Im ersten Vorversuch sinkt die Atemfrequenz unter Sevofluraneinfluss schneller als unter Isofluran. Allerdings scheint sich die Atemfrequenz unter beiden Narkosegasen nach 50 Minuten in einem Bereich von 20 Zügen/min zu stabilisieren (siehe Abb. 3-3, Abb. 3-5, Abb. 3-6). Im kürzeren Vorversuch 2 entwickelt sich die Atmung unter beiden Narkosegasen in gleicher Weise. Mit sinkender Gaskonzentration steigt die Frequenz wieder leicht an (siehe Abb. 3-4, Abb. 3-7, Abb. 3-8).

Im Vorversuch 1 verändert sich die Atemfrequenz zwischen der 5. und 15. Minute hoch signifikant.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3-9: Atemfrequenzen Vorversuch 1 – Sevofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gas-konzentration [%]	Tierzahl	\bar{x} [Züge/min]	STD	Min	Max	Besonderheiten: Tierzahl mit einsetzender Schnappatmung
5	7,0	8	46	7	36	58	
10	7,0	7	35	7	26	46	1
15	7,0	5	30	5	24	38	2
20	7,0	4	25	4	20	28	1
25	7,5	3	23	2	20	24	1
30	7,5	3	22	2	20	24	
35	7,5	3	19	3	16	22	
40	7,5	3	17	1	16	18	
45	7,0	3	19	4	14	22	
50	7,0	3	20	4	16	24	
55	7,0	3	21	4	16	24	
60	7,0	3	21	2	18	22	
65	6,5	3	21	3	18	24	
70	6,5	3	21	2	20	24	
75	6,5	3	23	3	20	26	
80	6,5	3	23	1	22	24	
85	6,0	3	23	2	20	24	
90	6,0	3	24	4	20	28	

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Tab. 3-10: Atemfrequenz Vorversuch 2 – Sevofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gas-konzentration [%]	Tierzahl	\bar{x} [Züge/min]	STD	Min	Max	Besonderheiten: Tierzahl mit einsetzender Schnappatmung
5	7,0	8	44	14	26	70	
10	7,0	7	34	12	20	56	1
15	7,1	4	31	10	22	42	3
20	7,1	2	30	3	28	32	2
25	7,2	2	22	3	20	24	
30	7,2	2	17	1	16	18	
35	6,7	2	19	1	18	20	
40	6,7	2	20	0	20	20	
45	6,2	2	22	3	20	24	
50	6,2	2	21	1	20	22	
55	6,1	2	21	4	18	24	
60	6,1	2	22	3	20	24	

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Abb. 3-3: Vorversuch 1 - Durchschnittliche Atemfrequenzen

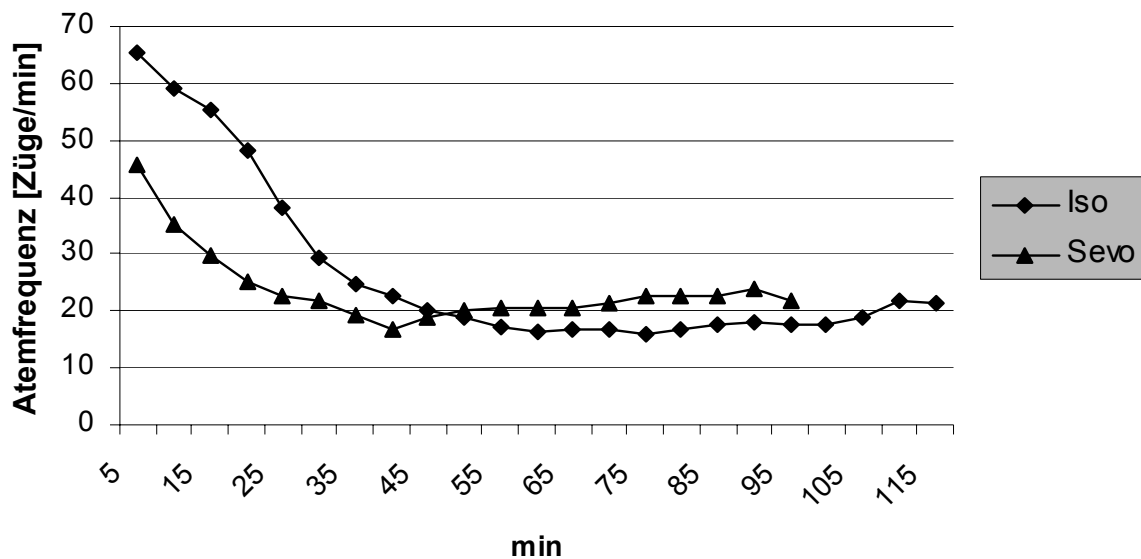


Abb. 3-4: Vorversuch 2 – Durchschnittliche Atemfrequenzen

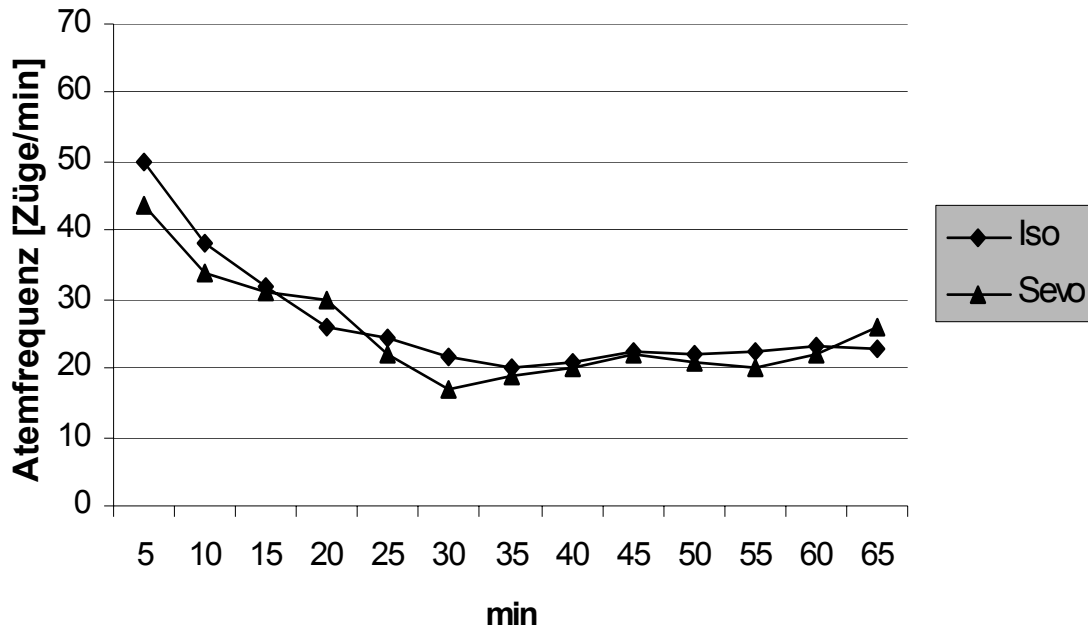


Abb. 3-5: Vorversuch 1 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur Isofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

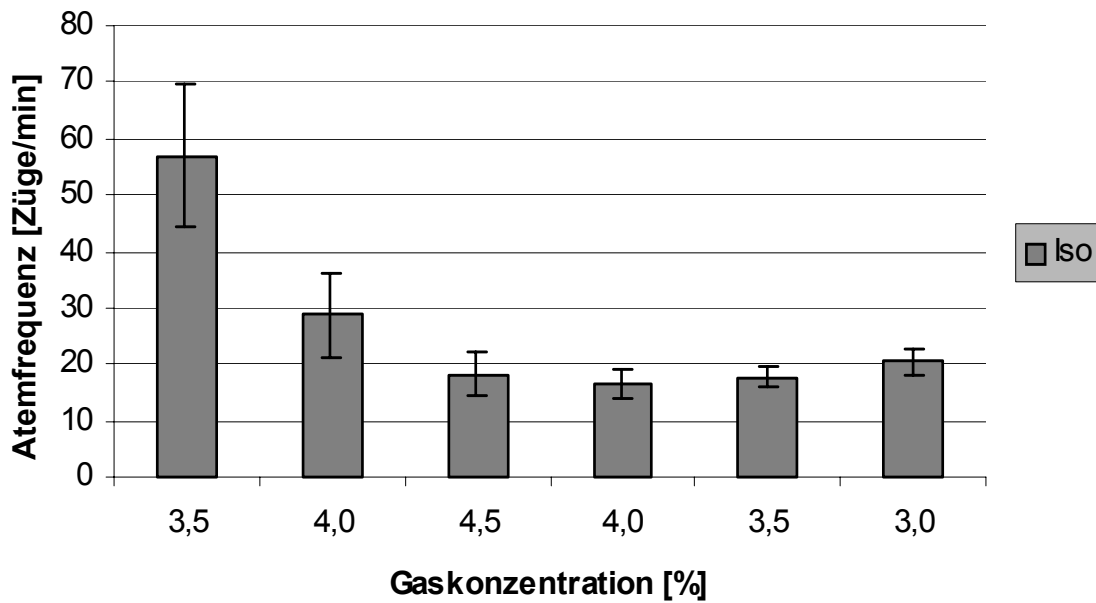


Abb. 3-6: Vorversuch 1 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur Sevofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

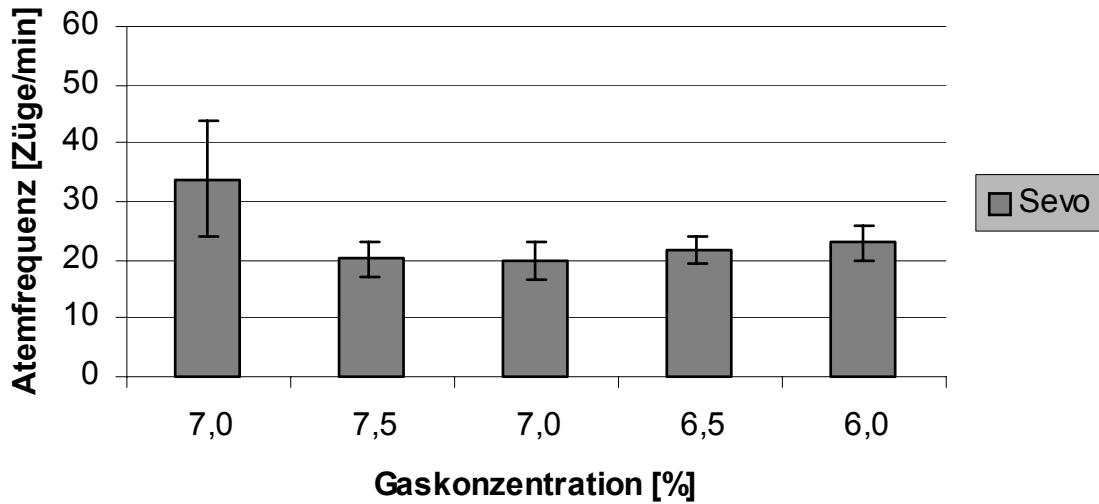


Abb. 3-7: Vorversuch 2 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur Isofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

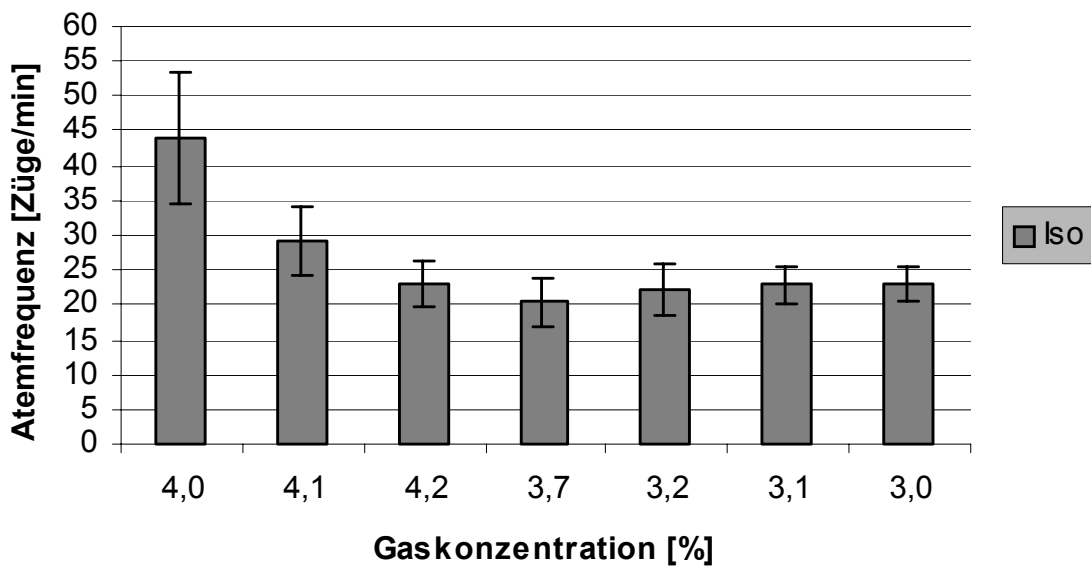
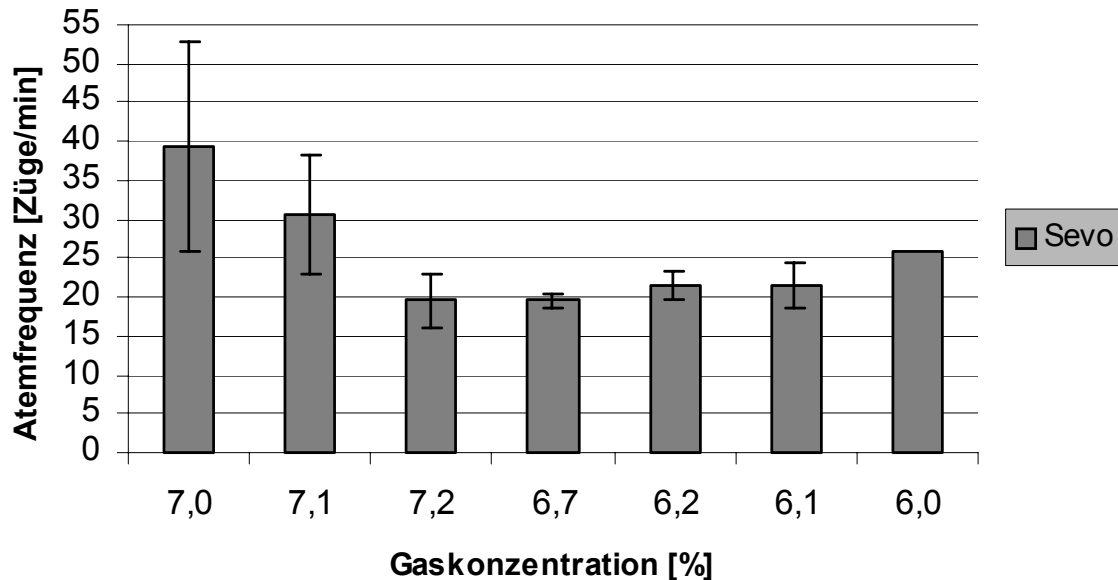


Abb. 3-8: Vorversuch 2 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur Sevofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf



Pulsfrequenz

Isofluran

In den ersten fünf Minuten der Inhalationsnarkose steigt die Pulsfrequenz in beiden Vorversuchen um durchschnittlich 25 Schläge/min an.

Im weiteren Verlauf des **ersten Vorversuchs** sinkt mit steigender Gaskonzentration die Pulsfrequenz wieder bis auf 230 Schläge/min ab. Bei der folgenden Verringerung der Narkosegaskonzentration sinkt der Puls weiterhin kontinuierlich ab. Der geringste gemessene Wert unter Isofluran beträgt bei einem Meerschweinchen im ersten Vorversuch 208 Schläge/min. Erst bei einer Konzentration von 3,0 Vol.% stabilisiert sich der Puls mit durchschnittlich 224 Schlägen/min wieder (siehe Abb. 3-9, Abb. 3-10, Abb. 3-11, Tab. 3-11).

Im **zweiten Vorversuch** ist die gleiche Entwicklung zu beobachten. Der niedrigste Puls beträgt bei einem Meerschweinchen unter 4,2 Vol.% Isofluran 216 Schläge pro Minute (siehe Tab. 3-12). Durch die anschließende Verringerung der Konzentration kann allerdings eine Stabilisierung der Pulsfrequenz bei durchschnittlich 232 Schlägen/min erreicht werden (siehe Abb. 3-13).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 3-11: Pulsfrequenzen Vorversuch 1 – Isofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gaskonzentration [%]	\bar{x} [Schläge/min]	STD	Min	Max
5	3,5	276	14	254	298
10	3,5	276	14	252	293
15	3,5	273	13	251	292
20	3,5	272	13	250	293
25	4,0	268	12	248	288
30	4,0	265	11	248	280
35	4,0	261	11	242	278
40	4,0	258	12	240	277
45	4,5	255	11	238	271
50	4,5	250	10	234	263
55	4,5	247	11	233	264
60	4,5	242	11	230	253
65	4,0	238	10	226	253
70	4,0	234	11	221	250
75	4,0	230	12	216	249
80	4,0	225	11	213	242
85	3,5	238	11	210	240
90	3,5	234	10	208	238
95	3,5	230	9	211	236
100	3,5	225	7	213	233
105	3,0	222	6	216	230
110	3,0	225	7	219	234
115	3,0	226	7	220	234

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Tab. 3-12: Pulsfrequenzen Vorversuch 2 – Isofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gaskonzentration [%]	\bar{x} [Schläge/min]	STD	Min	Max
5	4,0	250	18	222	268
10	4,0	244	13	225	258
15	4,1	246	23	223	294
20	4,1	238	12	220	249
25	4,2	236	10	220	247
30	4,2	233	10	216	244
35	3,7	232	9	220	244
40	3,7	232	9	218	244
45	3,2	233	9	224	245
50	3,2	233	8	225	243
55	3,1	240	8	230	249
60	3,1	241	9	230	257
65	3,0	244	13	235	261

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Sevofluran

Im Gegensatz zur Narkose mit Isofluran sinken die Pulsfrequenzen in beiden Vorversuchen innerhalb der ersten fünf Minuten um durchschnittlich 42 Schläge/min. Im weiteren Verlauf des **ersten Vorversuchs** sinkt die Frequenz weiter bis auf durchschnittlich 172 Schläge/min (siehe Abb. 3-9, Abb. 3-12). Der niedrigste Wert wird bei einem Meerschweinchen mit 143 Schlägen/min bei 7,0 Vol.% gemessen (siehe Tab. 3-13). Eine darauffolgende Erniedrigung der Gaskonzentration bewirkt einen kontinuierlichen Anstieg der Pulsfrequenz (Abb. 3-12). Bei einer Konzentration von 6,0 Vol.% hat sich ein mittlerer Puls von 202 Schlägen/min eingestellt. Der höchste gemessene Wert im Vorversuch 1 beträgt 222 Schläge in der Minute (siehe Abb. 3-13).

Bereits nach fünf Minuten muss ein Meerschweinchen im ersten Vorversuch wegen Schnappatmung von der Maske genommen werden. Die Pulsfrequenz liegt zu diesem Zeitpunkt bei 143 Schlägen/min. Weitere vier Tiere haben Pulsfrequenzen von 165 bis 182 Schlägen/min bevor die Schnappatmung einsetzt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im **Vorversuch 2** unterliegen die durchschnittlichen Pulsfrequenzen keinen so großen Schwankungen wie in Vorversuch 1. Der niedrigste gemessene Pulswert liegt bei 165 Schlägen/min. Durch eine Verringerung der Gaskonzentration erhöht sich die Frequenz nicht eindeutig (siehe Abb. 3-10, Tab. 3-14, Abb. 3-14).

Das erste Meerschweinchen, das in diesem Vorversuch eine Schnappatmung entwickelt, hat eine Pulsfrequenz von 165 Schlägen/min. Weitere sechs Tiere folgen. Ihre Pulsfrequenzen liegen unmittelbar vor Einsetzen der Schnappatmung zwischen 166 und 172 Schlägen/min.

Die Pulsfrequenzen der Tiere, die keine Schnappatmung entwickeln, liegen durchschnittlich über 175 Schläge/min.

Tab. 3-13: Pulsfrequenzen Vorversuch 1 – Sevofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gas-konzentration [%]	Tierzahl	\bar{x} [Schläge/min]	STD	Min	Max	Besonderheiten: Tierzahl mit einsetzender Schnappatmung
5	7,0	8	177	21	143	208	
10	7,0	7	175	11	162	191	1
15	7,0	5	175	11	164	188	2
20	7,0	4	176	12	166	189	1
25	7,5	3	176	10	165	183	1
30	7,5	3	174	10	162	181	
35	7,5	3	174	9	164	180	
40	7,5	3	172	10	161	182	
45	7,0	3	176	8	168	185	
50	7,0	3	176	9	166	184	
55	7,0	3	177	10	169	188	
60	7,0	3	177	6	172	183	
65	6,5	3	181	8	173	189	
70	6,5	3	186	7	178	192	
75	6,5	3	194	10	183	203	
80	6,5	3	198	9	189	208	
85	6,0	3	202	9	194	212	
90	6,0	3	210	11	199	222	

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Tab. 3-14: Pulsfrequenzen Vorversuch 2 – Sevofluran [n = 8]

Zeit [min] (Messung nach Umlagerung an die Kopfkammer)	Gas- konzentration [%]	Tierzahl	\bar{x} [Schläge/ min]	STD	Min	Max	Besonderheiten: Tierzahl mit einsetzender Schnappatmung
5	7,0	8	180	14	165	208	
10	7,0	7	183	10	166	192	1
15	7,1	4	176	9	167	189	3
20	7,1	2	177	6	173	182	2
25	7,2	2	177	4	174	180	
30	7,2	2	177	8	171	183	
35	6,7	2	177	5	174	181	
40	6,7	2	175	3	173	178	
45	6,2	2	176	8	170	182	
50	6,2	2	180	6	176	184	
55	6,1	2	179	3	177	181	
60	6,1	2	180	8	175	186	

\bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert

Abb. 3-9: Vorversuch 1– Durchschnittliche Pulsfrequenzen

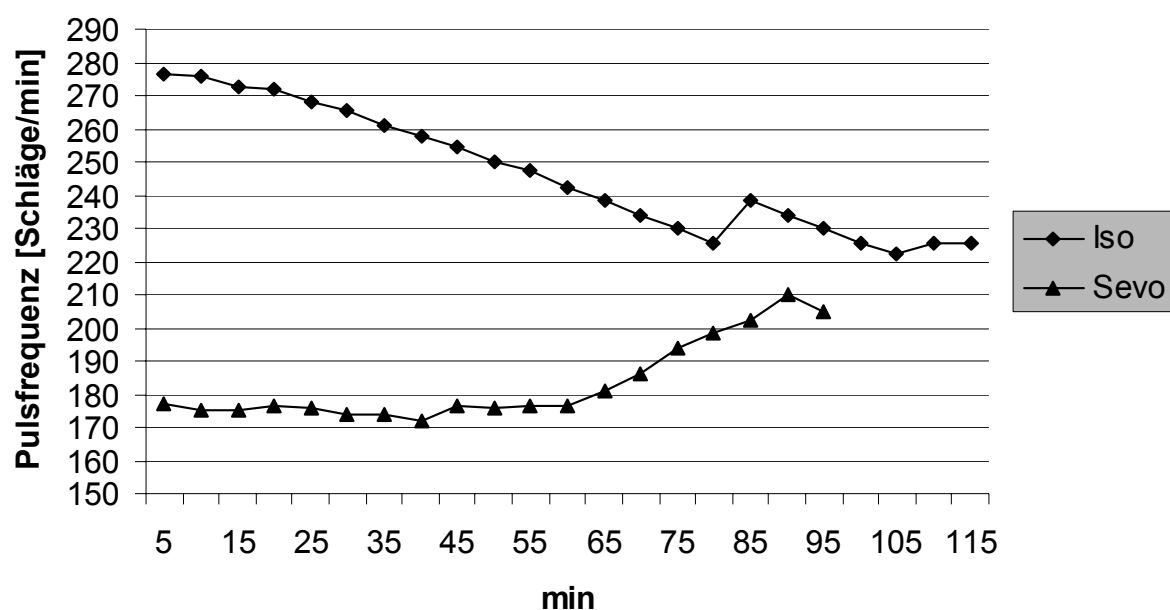


Abb. 3-10: Vorversuch 2 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen

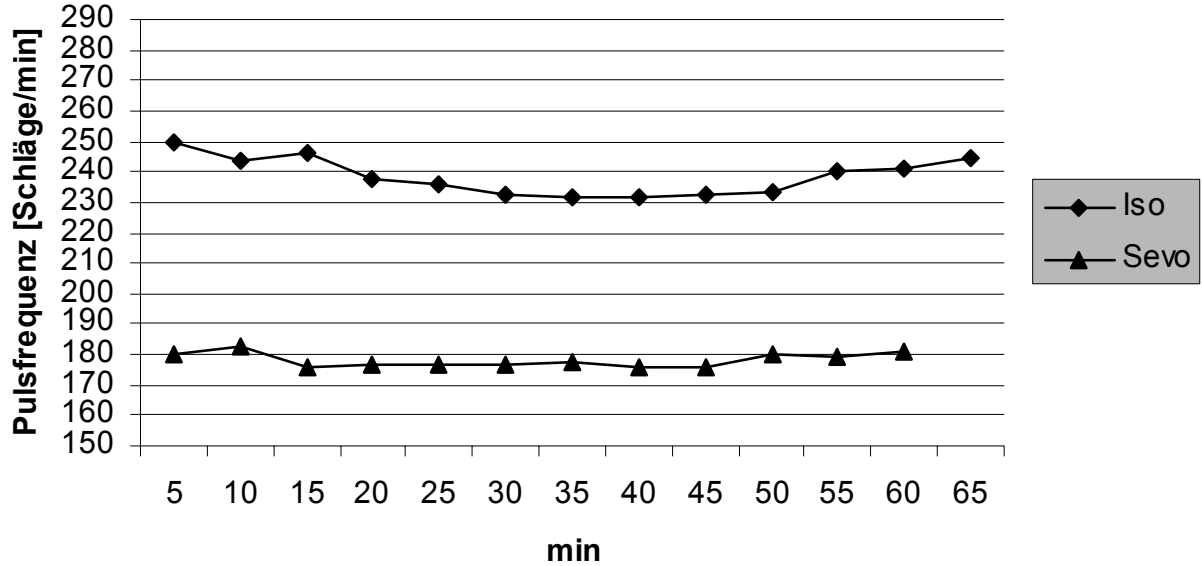


Abb. 3-11: Vorversuch 1 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur Isofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

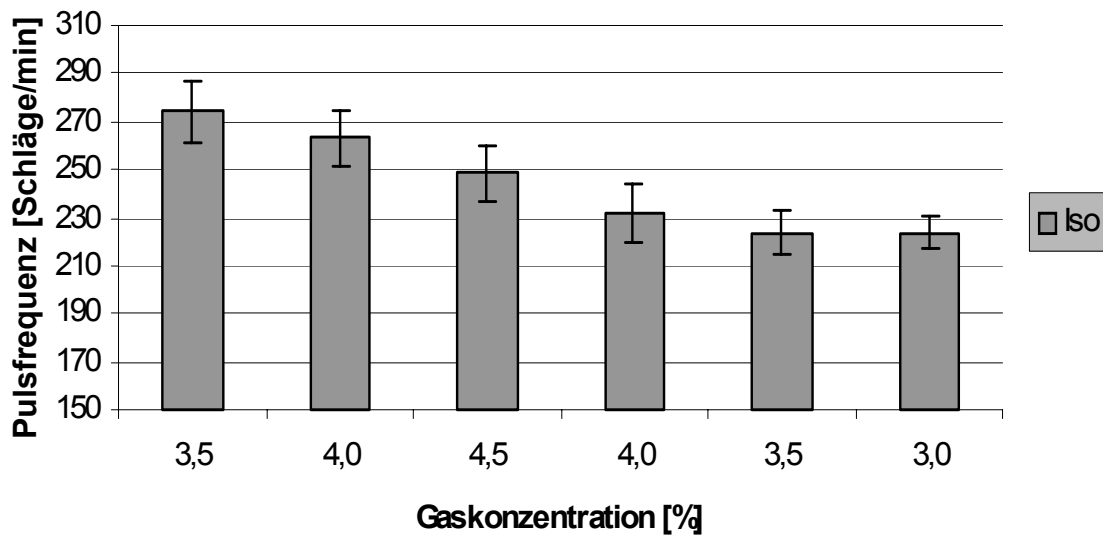


Abb. 3-12: Vorversuch 1 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur Sevofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

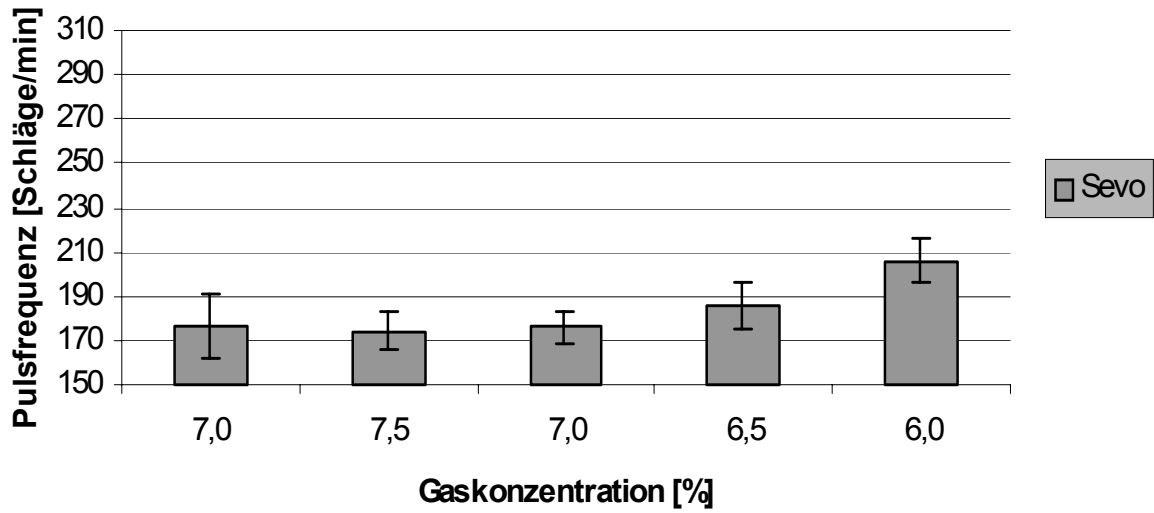


Abb. 3-13: Vorversuch 2 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur Isofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

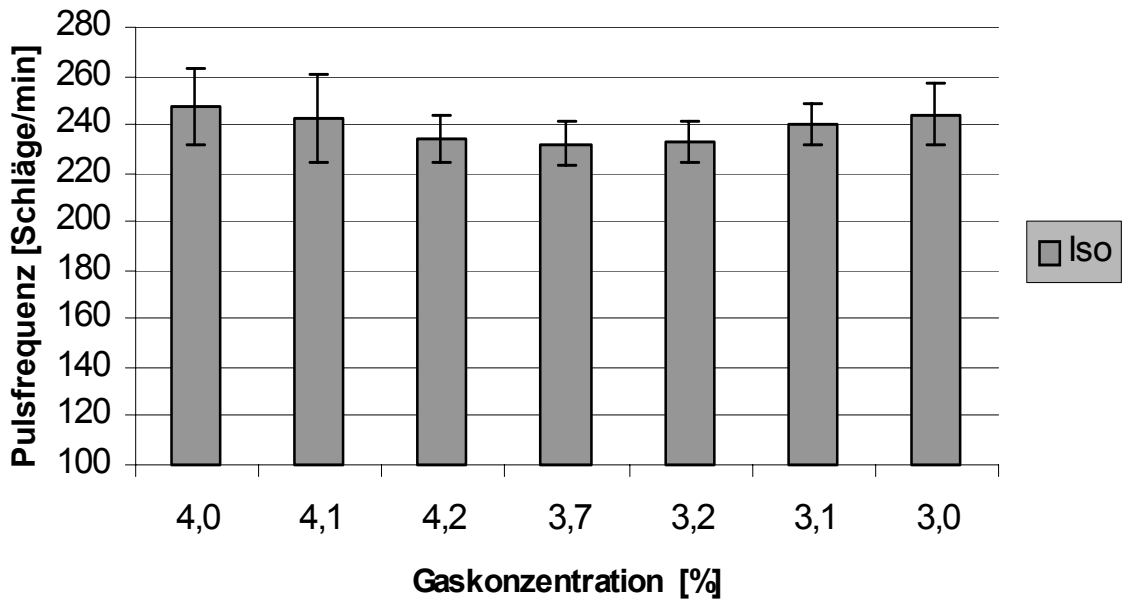
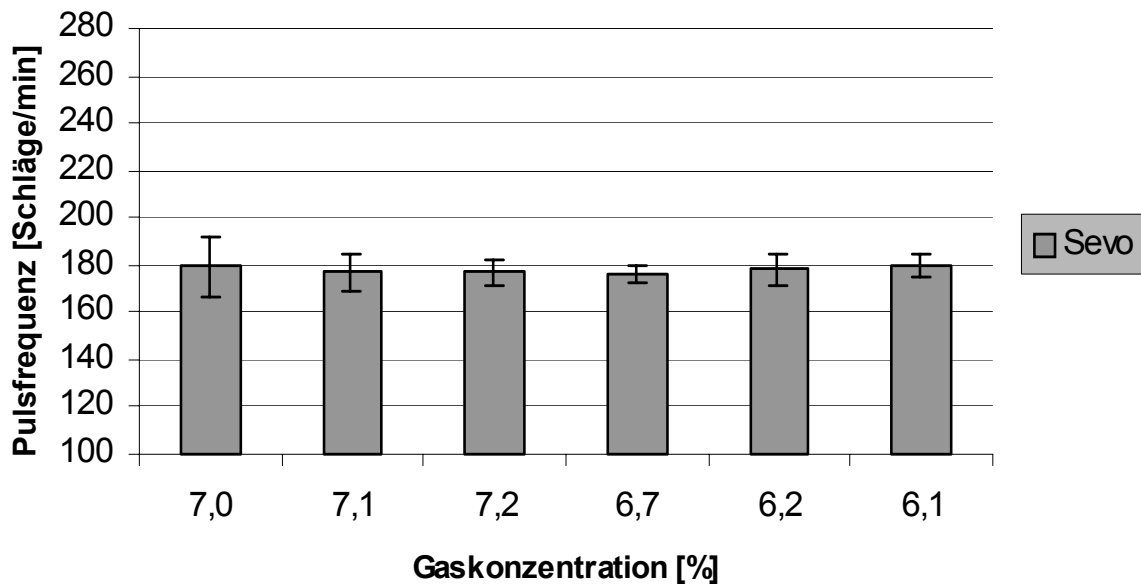


Abb. 3-14: Vorversuch 2 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur Sevofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf



Vergleich Isofluran zu Sevofluran

Die Pulsfrequenzen unter Isofluran und Sevofluran entwickeln sich sowohl im Vorversuch 1 als auch im Vorversuch 2 sehr unterschiedlich. So unterscheiden sich die Pulsfrequenzen im ersten Vorversuch zu den ersten drei Messzeitpunkten hochsignifikant voneinander.

Im Vorversuch 2 differiert die Entwicklung der Pulsfrequenz unter den beiden Narkosegasen zu den gleichen Messzeitpunkten ebenfalls hochsignifikant.

Periphere O₂-Sättigung

Wegen der starken Pigmentierung zweier Meerschweinchen kann nur bei sechs Tieren die periphere Sauerstoffsättigung mit Hilfe des Pulsoxymeters bestimmt werden.

Isofluran

In beiden Vorversuchen liegt die periphere Sauerstoffkonzentration im Blut durchschnittlich zwischen 97 und 98 %, was den gemessenen physiologischen Wachwerten entspricht. Der niedrigste gemessene Wert beträgt in Vorversuch 1 86 % und in Vorversuch 2 87 %.

Sevofluran

Unter Einfluss von Sevofluran liegt die periphere O₂-Konzentration in beiden Vorversuchen bei durchschnittlich 99 %. Im ersten Vorversuch beträgt der niedrigste gemessene Wert bei 96 %, im zweiten Vorversuch bei 97 %.

Die Meerschweinchen, die eine Schnappatmung entwickeln, haben sowohl in Vorversuch 1 als auch in Vorversuch 2 eine periphere O₂-Sättigung von durchschnittlich 99 %.

Während eine steigende Isoflurankonzentration eine verringerte O₂-Sättigung bewirkt, hat die Konzentration von Sevofluran nur minimale Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung im Blut (siehe Abb. 3-15 und 3-16).

Abb. 3-15: Vorversuch 1 – Periph. Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit zur Isofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf

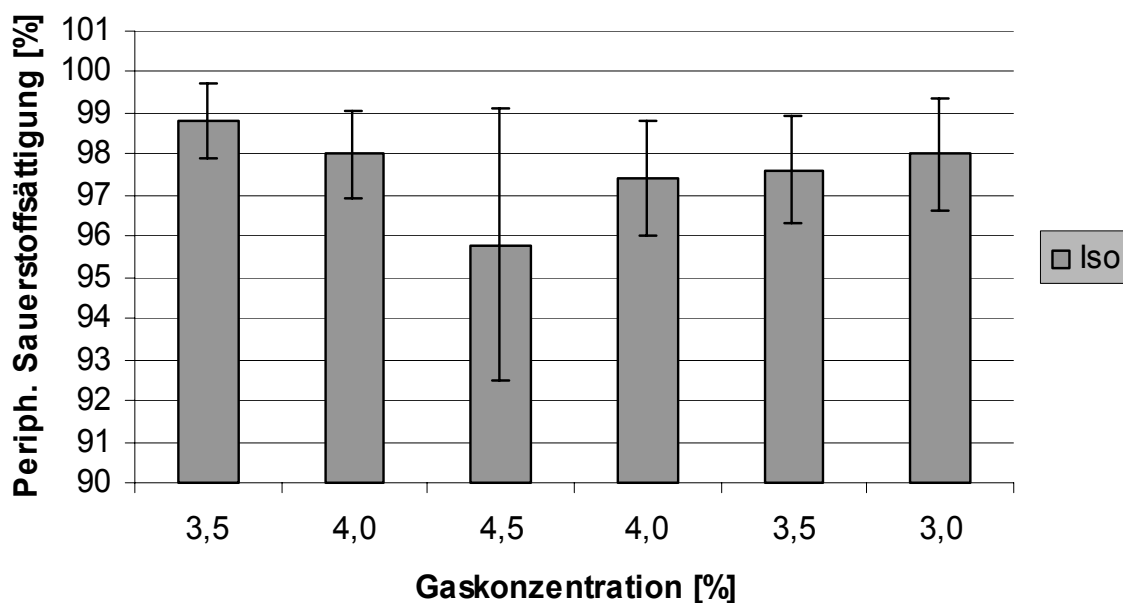
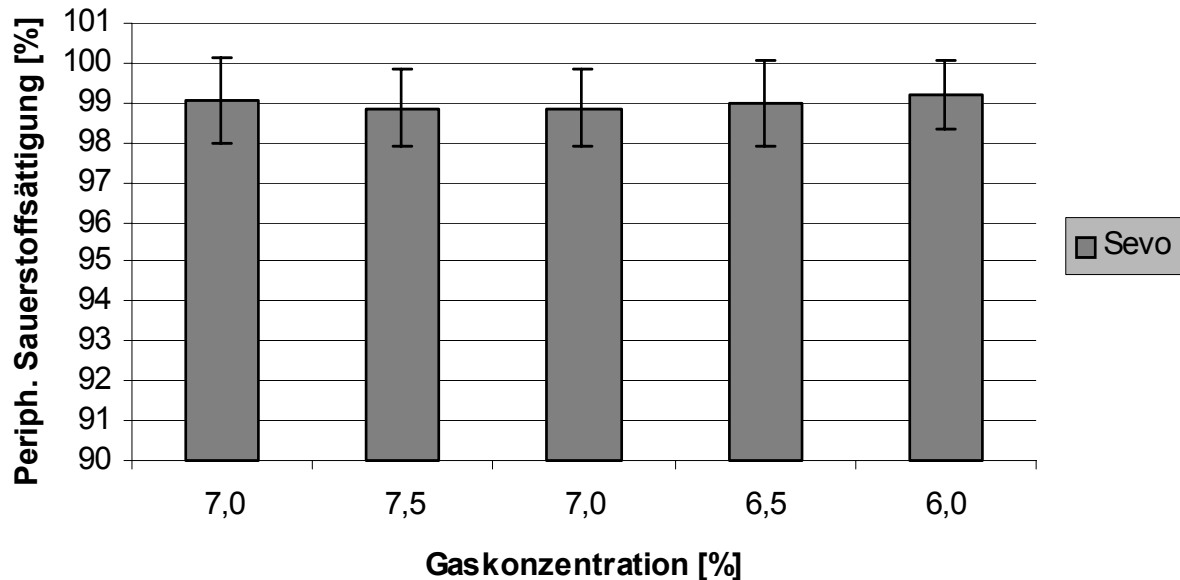


Abb. 3-16: Vorversuch 1 – Periph. Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit zur Sevofluran-Konzentration im zeitlichen Verlauf



Temperatur

Die Körpertemperaturen unterliegen in den Vorversuchen großen Schwankungen. Dabei werden Werte von 36,6°C bis hin zu 40,1°C gemessen. Der Grund hierfür sind die verwendeten Heizkissen, die sich während der Narkosephase immer mehr aufheizen. Die Meerschweinchen entwickeln deshalb mit fortschreitender Narkosedauer eine Hyperthermie, die erst nach Ausschalten des Kissens behoben werden kann. Dadurch entstehen Unterschiede in der Körpertemperatur von bis zu 2,5°C während der Narkose. Ein Zusammenhang zwischen Einsetzen einer Schnappatmung und Körpertemperaturerhöhung besteht nicht.

Um diese Schwankungen zu verhindern, wird in den Hauptversuchen eine Heizplatte verwendet, die exakt auf 37,5°C einstellbar ist.

3.3.1.1.4 Aufwachphase – Gemeinsamkeiten der Vorversuche

Die Reihenfolge des Wiedereintritts der Reflexe ist bei allen vier Vorversuchen gleich. Zuerst lässt sich der Zwischenzehenreflex vorne auslösen. Anschließend folgt der Zwischenzehenreflex hinten, der allerdings im Gegensatz zu vorne stets nur verzögert auszulösen ist. Darauf folgt der Ohrreflex, der Corneal- und der Lidreflex. Der Stellreflex wird als letzter Reflex positiv. Obwohl sich die Meerschweinchen dabei selbst von der Rückenlage auf den Bauch drehen, dauert es noch bis zu 8 Minuten, bevor sie wieder laufen können: Während die Vorderpfoten bereits in der Aufwachphase aktiv zum Putzen eingesetzt werden, hängen die Hintergliedmaßen noch nach Wiedereintritt des Stellreflexes schlaff vom Körper ab.

Tiere, die während der Narkose starke Röchelgeräusche und Pressatmung entwickelt haben, husten und putzen sich in der Aufwachphase vermehrt.

3.3.1.2 Hauptversuch 1

3.3.1.2.1 Vorphase - Prämedikation mit Atropin

Temperatur

Die Körpertemperatur steigt bei den Meerschweinchen unabhängig von der Prämedikation mit Atropin während einer Vorphase von 10 Minuten um durchschnittlich 0,1°C an (siehe Tab. 3-15, Abb. 3-17).

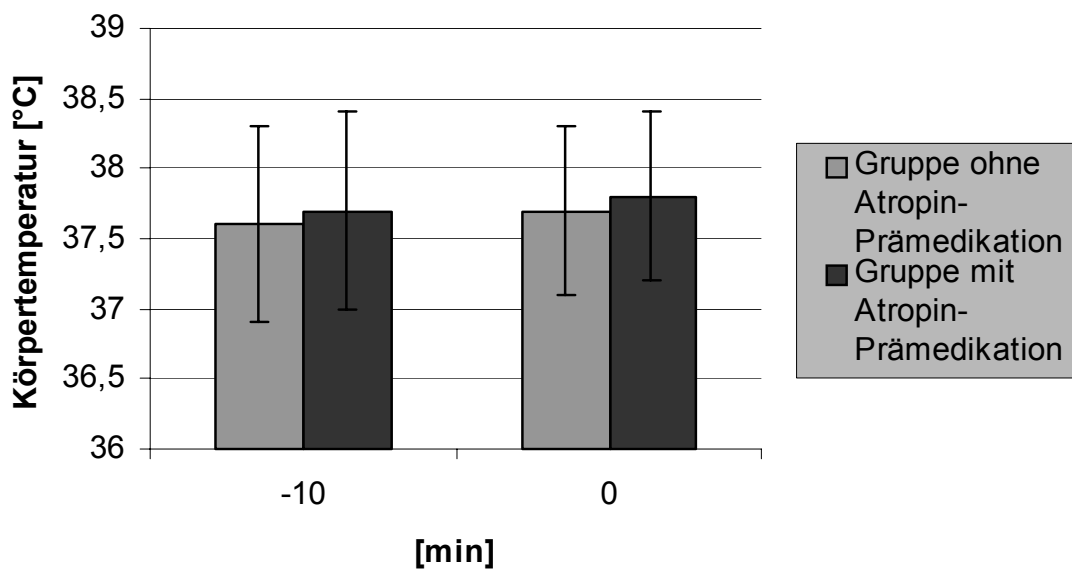
Da jedes der 11 eingesetzten Tiere sowohl in der Sevofluran-Gruppe als auch in der Isofluran-Gruppe einmal mit und einmal ohne Prämedikation in Narkose gelegt wird, werden bei der Auswertung alle gewonnenen Vorwerte eines Messzeitpunktes zusammengefasst.

Tab. 3-15: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Entwicklung der Körpertemperatur vor dem Einsetzen in die Inhalationskammer (n = 22)

Prämedikation mit Atropin	Messzeitpunkt	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [°C]	Min	Max
Nein	-10min	$37,6 \pm 0,7$	36,3	38,7
	0min	$37,7 \pm 0,6$	36,6	38,8
Ja	-10min	$37,7 \pm 0,7$	36,3	38,8
	0min	$37,8 \pm 0,6$	36,6	38,9

Min = Minuten, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung

Abb. 3-17: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Körpertemperatur



Atmung

Die Atemfrequenz erhöht sich in den nicht prämedizierten Gruppen um durchschnittliche 6 Züge/min. In den prämedizierten Gruppen kann während der 10-minütigen Vorphase nur eine durchschnittliche Steigerung um einen Zug pro Minute beobachtet werden (siehe Tab. 3-16, Abb. 3-18).

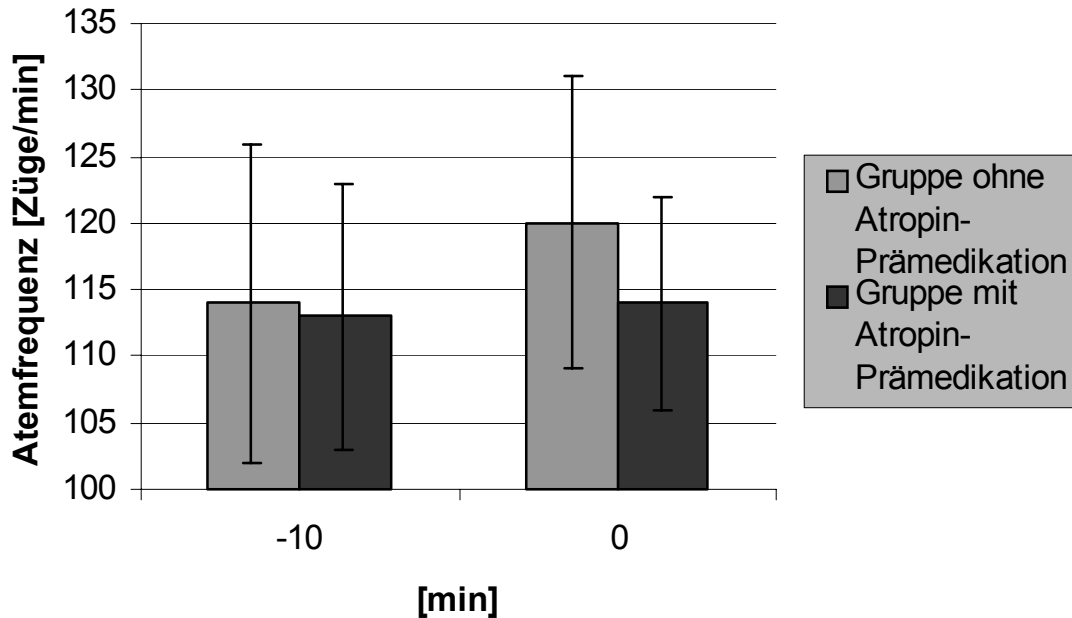
Die Atemfrequenz erhöht sich in der Isofluran-Gruppe von 113 auf 118 Züge pro Minute, wohingegen die Frequenz in der prämedizierten Isofluran- Gruppe zu beiden Messzeitpunkten mit 114 Zügen/min gleich bleibt. In der Sevofluran-Gruppe beträgt zum Zeitpunkt t = -10 die durchschnittliche Atemfrequenz 116 und zum Zeitpunkt t = 0 121 Züge/min. Unter Atropin-Einfluss steigen die Atemfrequenzen in dieser Sevofluran-Gruppe von durchschnittlich 111 auf 115 Züge/min an.

Tab. 3-16: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Atemfrequenz vor dem Einsetzen in die Inhalationskammer (n = 22)

Prämedikation mit Atropin	Messzeitpunkt	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [Züge/min]	Min	Max
Nein	-10min	114 ± 12	92	136
	0min	120 ± 11	100	138
Ja	-10min	113 ± 10	92	128
	0min	114 ± 8	96	128

Min = Minuten, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung

Abb 3-18: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Atemfrequenz



Puls

Während die durchschnittliche Pulsfrequenz der nicht-prämedizierten Gruppen in der Vorphase von 10 Minuten nur geringgradig um 6 Schläge/min steigt, wird bei den prämedizierten Gruppen ein deutlicher Anstieg der durchschnittlichen Pulsfrequenz um 42 Schläge/min gemessen (siehe Tab. 3-17, Abb. 3-19).

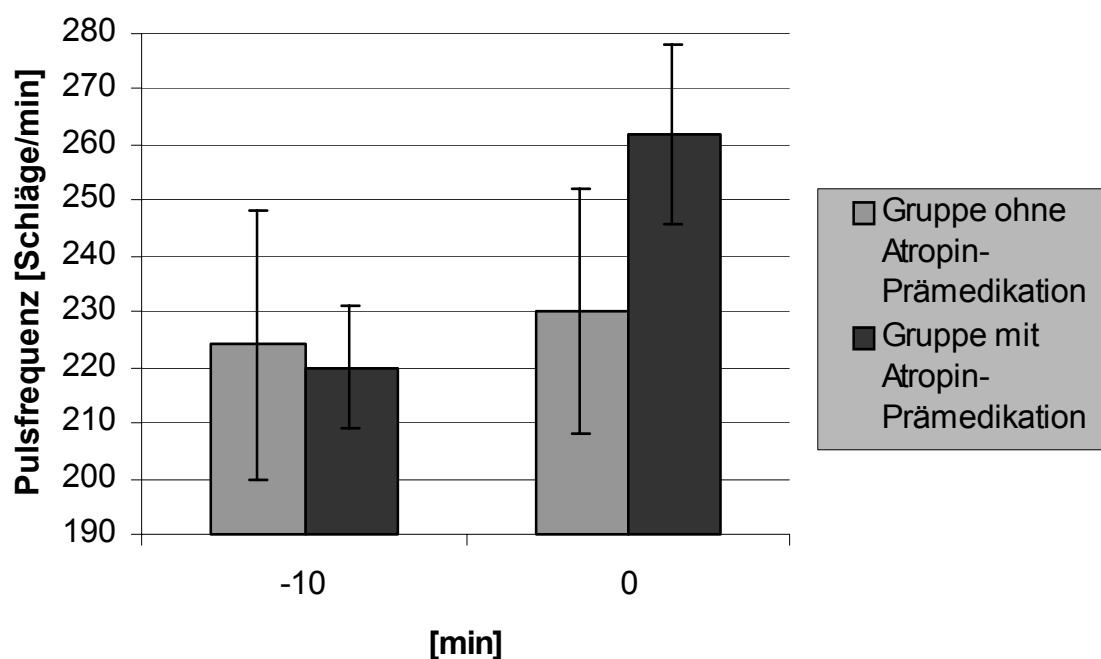
Der Puls steigt in der Isofluran-Gruppe ohne Atropin leicht von durchschnittlich 229 auf 234 Schläge/min an. Demgegenüber erhöht sich die Pulsfrequenz in der Atropin-Isofluran-Gruppe innerhalb der 10-minütigen Vorphase von durchschnittlichen 216 auf 261 Schläge/min. Ohne Prämedikation verändert sich die Pulsfrequenz in der Sevofluran-Gruppe nur geringgradig von durchschnittlichen 219 zu 225 Schlägen/min. Nach der Atropin-Injektion allerdings steigt der Puls in der Sevofluran-Gruppe von 224 auf 262 Schläge pro Minute an.

Tab. 3-17: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Pulsfrequenz vor dem Einsetzen in die Inhalationskammer (n = 22)

Prämedikation mit Atropin	Messzeitpunkt	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [Schläge/min]	Min	Max
Nein	-10min	224 ± 24	192	300
	0min	230 ± 22	196	286
Ja	-10min	220 ± 11	200	246
	0min	262 ± 16	240	300

Min = Minuten, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung

Abb. 3-19: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Pulsfrequenz



Periphere O₂-Sättigung

Unabhängig von einer Prämedikation mit Atropin steigt die periphere Sauerstoffsättigung bei allen Gruppen innerhalb der 10-minütigen Vorphase durchschnittlich um 1%.

So erhöht sich in der nicht prämedizierten Isofluran-Gruppen die periphere O₂-Sättigung von 95% auf 96%, während in der prämedizierten Isofluran-Gruppe die O₂-Sättigung von 96% auf 95% absinkt. Die periphere Sauerstoffsättigung der nicht prämedizierten Sevofluran-Gruppe steigt von 94% auf 97% und die der prämedizierten Sevofluran-Gruppe von 97% auf 98%.

3.3.1.2.2 Einschlafphase

Isofluran

Die Dauer der Einschlafzeit beträgt in der Isofluran-Gruppe durchschnittlich 189 Sekunden. Dabei ist die kürzeste Einschlafzeit bei zwei Meerschweinchen 150 Sekunden und die längste bei einem Tier 220 Sekunden.

Die Isofluran/Atropin-Gruppe benötigt durchschnittlich 181 Sekunden bis der Stellreflex vollständig ausgefallen ist. Während ein Tier nur 145 Sekunden Einschlafzeit braucht, ist bei einem Meerschweinchen erst nach 220 Sekunden der Stellreflex ausgefallen (siehe Tab. 3-18).

Zwischen der Isofluran-Gruppe und der Isofluran/Atropin-Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied in der Einschlafdauer.

Sevofluran

Die Tiere in der Sevofluran-Gruppe benötigen im Durchschnitt 268 Sekunden bis der Stellreflex ausgefallen ist. Die kürzeste Einschlafzeit beträgt bei einem Meerschweinchen dieser Gruppe 180 Sekunden, die längste Einschlafzeit 400 Sekunden.

In der Sevofluran/Atropin-Gruppe fällt der Stellreflex durchschnittlich nach 277 Sekunden aus. Die kürzeste Einschlafzeit beträgt dabei 220 Sekunden, die längste 370 Sekunden ausgefallen (siehe Tab. 3-18).

Auch die beiden Sevofluran-Gruppen unterscheiden sich in der Einschlafdauer nicht signifikant voneinander.

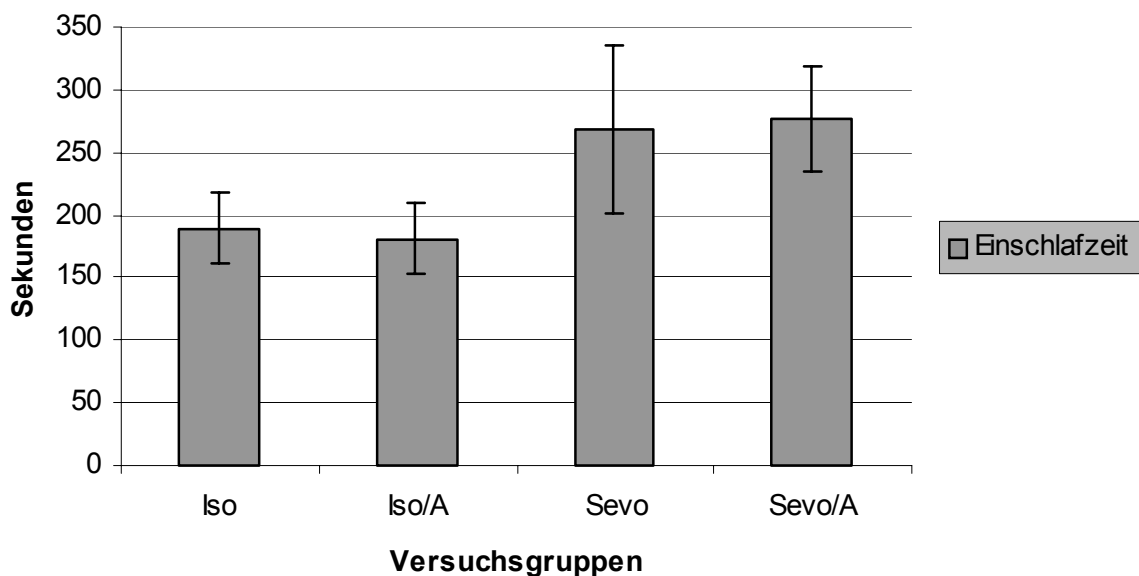
Demgegenüber ist der Unterschied der Einschlafzeiten der Isofluran- zur Sevofluran-Gruppe und zur Sevofluran/Atropin-Gruppe hoch signifikant. Die prämedizierte Isofluran-Gruppe unterscheidet sich ebenfalls hoch signifikant von der Sevofluran- und Sevofluran/Atropin-Gruppe (siehe Tab. 3-18, Abb. 3-20).

Tab. 3-18: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Einschlafzeiten [sec]

Narkosegas	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	189 ± 28	150	220	I:S 0,002 I:SA 0,001
Isofluran/A	11	181 ± 28	145	220	IA:S 0,001 IA:SA 0,0001
Sevofluran	11	268 ± 67	180	400	S:I 0,002 S:IA 0,001
Sevofluran/A	11	277 ± 42	220	370	SA:I 0,001 SA:IA 0,0001

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, I = Isofluran, IA = Isofluran mit Prämedikation Atropin, S = Sevofluran, SA = Sevofluran mit Prämedikation Atropin, n = Tieranzahl

Abb. 3-20: Hauptversuch 1 - Durchschnittliche Einschlafzeiten



3.3.1.2.3 Speichelproduktion

Isofluran

Alle Meerschweinchen in der Isofluran-Gruppe speicheln während der Einschlafphase. Die durchschnittliche Speichelproduktion beträgt 0,26 ml.

Nach der Prämedikation mit Atropin wird bei keinem der 11 Tiere während der Induktion eine vermehrte Salivation beobachtet (siehe Tab. 3-19).

Die beiden Isofluran-Gruppen unterscheiden sich deshalb hoch signifikant voneinander.

Sevofluran

In der Sevofluran-Gruppe beträgt die durchschnittliche Salivationsmenge 0,04 ml.

Werden die Tiere mit Atropin prämediziert, speichelt kein Tier in der Induktionsphase vermehrt (siehe Tab. 3-19).

Der Unterschied zwischen beiden Sevofluran-Gruppen ist nicht signifikant.

Die Sevofluran-Gruppe unterscheidet sich aber signifikant von der Isofluran-Gruppe und die prämedizierte Sevofluran-Gruppe unterscheidet sich hochsignifikant von der Isofluran-Gruppe.

Tab. 3-19: Durchschnittliche Speichelproduktion während der Einschlafphase [ml]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	0,26 ± 0,1	0,1	0,4	I:IA** I:S* I:SA**
Isofluran/A	11	0 ± 0	0	0	IA:I**
Sevofluran	11	0,04 ± 0,05	0	0,1	S:I*
Sevofluran/A	11	0 ± 0	0	0	SA:I**

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevo/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, I = Isofluran, IA = Isofluran mit Prämedikation Atropin, S = Sevofluran, SA = Sevofluran mit Prämedikation Atropin, * = signifikant, ** = hoch signifikant, n = Tieranzahl

3.3.1.2.4 Narkosephase

Reflexe während der Narkosephase

Isofluran

Zu Beginn der Kopfkammerinhalation ist bei allen Tieren der Stellreflex ausgefallen. Ebenso ist bei allen Meerschweinchen der Lid- und Cornealreflex nicht mehr auslösbar. Sowohl in der Isofluran- als auch in der Isofluran/Atropin-Gruppe fällt der Ohrreflex nach fünf Minuten Narkosedauer noch bei je zwei Tieren verzögert positiv aus. Zum nächsten Messzeitpunkt ist der Ohrreflex bei allen Meerschweinchen ausgefallen. Wie bereits in den Vorversuchen beschrieben, fällt auch in den Isofluran-Gruppen des Hauptversuches der Zwischenzehenreflex hinten früher aus als vorne: Nach 5 Minuten an der Kopfkammer ist bei 9 Tieren bereits hinten nur noch ein verzögerter bzw. kein Zwischenzehenreflex mehr auslösbar. Zum nächsten Messzeitpunkt ist nur noch bei einem Meerschweinchen hinten der Zwischenzehenreflex verzögert auslösbar. In der 20. Minute an der Maske ist bei allen Tieren auch der vordere Zwischenzehenreflex nicht mehr auslösbar und sie befinden sich alle im Stadium der chirurgischen Toleranz .

In der prämedizierten Gruppe ist zum ersten Messzeitpunkt bei 6 Meerschweinchen ebenfalls der Zwischenzehenreflex hinten verzögert oder nicht mehr auslösbar. Ein Tier zeigt zu diesem Zeitpunkt vorne nur noch eine verzögerte Reflexantwort und ein Meerschweinchen hat bereits nach 5 Minuten weder vorne noch hinten einen Zwischenzehenreflex. Zum zweiten Messzeitpunkt ist bereits bei sieben Tieren kein Zwischenzehenreflex mehr auslösbar. Nach 20 Minuten Narkose sind alle Tiere dieser Gruppe chirurgisch tolerant (siehe Tab. 3-20).

Tab. 3-20: Prozentualer Reflexausfall während der Isoflurannarkose (n = 11)

Gruppe	Messzeitpunkte [min]	SR	LR	CR	OR	ZZR vorne	ZZR hinten
I	5	100%	100%	100%	82%	9%	54%
IA	5	100%	100%	100%	82%	9%	45%
I	10	100%	100%	100%	100%	73%	82%
IA	10	100%	100%	100%	100%	73%	91%
I	15	100%	100%	100%	100%	82%	100%
IA	15	100%	100%	100%	100%	82%	91%
I	20	100%	100%	100%	100%	100%	100%
IA	20	100%	100%	100%	100%	100%	100%

I = Isofluran-Gruppe, IA = Prämedizierte Isofluran-Gruppe, min = Minuten, SR = Stellreflex, LR = Lidreflex, CR = Cornealreflex, OR = Ohrreflex, ZZR = Zwischenzehenreflex

Sevofluran

Der Stellreflex ist bei allen Tieren der Sevofluran-Gruppen bereits zu Beginn der Kopfkammerinhalation ausgefallen. Ebenso verhält es sich mit dem Lid- und Cornealreflex.

In der nicht prämedizierten Gruppe ist der Ohrreflex zum ersten Messzeitpunkt noch bei sechs Meerschweinchen prompt bzw. verzögert auslösbar. Unter Atropin-Einfluss fällt zum gleichen Zeitpunkt bei sechs Tieren der Ohrreflex bereits aus. Nach 10 Minuten Narkosedauer ist bei keinem Tier der Sevofluran-Gruppe mehr der Ohrreflex auslösbar. In der prämedizierten Gruppe reagiert zu diesem Zeitpunkt noch ein Meerschweinchen auf den Reiz mit einem verzögerten Ohrreflex. Der Zwischenzehenreflex vorne ist zum ersten Messzeitpunkt in beiden Gruppen noch bei 10 Tieren prompt bzw. verzögert vorhanden. Zum gleichen Zeitpunkt ist der Zwischenzehenreflex hinten in der nicht prämedizierten Gruppe nur noch bei 6 und in der prämedizierten Gruppe noch bei allen Meerschweinchen auslösbar. Nach 10-minütiger Narkosedauer ist der Zwischenzehenreflex vorne noch bei 8 nicht prämedizierten und 9 prämedizierten Tieren positiv. Der Zwischenzehenreflex der Hintergliedmaße ist zu diesem Zeitpunkt noch bei 5 Meerschweinchen der Sevofluran-Gruppe und bei 6 prämedizierten Tieren prompt bzw. verzögert auslösbar.

Nach weiteren 5 Minuten Narkosedauer ist sowohl in der nicht prämedizierten Gruppe als auch in der prämedizierten Gruppe der Zwischenzehenreflex hinten bei allen Tieren ausgefallen.

Zwischen der 10. und 15. Minute der Sevoflurannarkose entwickeln auch im Hauptversuch 1 zahlreiche Meerschweinchen eine Schnappatmung: In der nicht prämedizierten Gruppe betrifft es drei Tiere, in der prämedizierten Gruppe sogar 5 Tiere. Zum Zeitpunkt des Einsetzens der Schnappatmung ist bei allen betroffenen Tieren der Stell-, Lid- und Cornealreflex ausgefallen. Ein prämediziertes Meerschweinchen reagiert noch vor Einsetzen der Schnappatmung mit einem verzögerten Ohrreflex. Bei allen Tieren ist der Zwischenzehenreflex der Vorderpfoten noch auslösbar, davon bei drei Tieren prompt. Der Zwischenzehenreflex hinten ist bei zwei Tieren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch prompt auslösbar, bei drei Meerschweinchen tritt er verzögert auf. Es fällt auf, dass in der prämedizierten Gruppe zwei Tiere eine Schnappatmung entwickeln, während der Zwischenzehenreflex vorne und hinten noch prompt auslösbar ist.

Bis zur 20. Minute werden nur aus der prämedizierten Gruppe drei Tiere wegen dem gleichen Symptom aus dem Versuch genommen. Zu diesem Zeitpunkt sind bei zwei betroffenen Meerschweinchen alle gemessenen Reflexe negativ. Ein prämediziertes Tier zeigt noch einen verzögerten Zwischenzehenreflex an der Vorderpfote.

In den folgenden 5 Minuten an der Kopfkammer entwickeln weitere 5 Meerschweinchen Schnappatmung. Vier davon sind nicht prämediziert. Als dieses Symptom auftritt, ist bei keinem Tier mehr eine Reflexantwort auslösbar.

Insgesamt entwickeln während der Narkose mit Sevofluran 16 von 22 Meerschweinchen eine Schnappatmung, die stets innerhalb der ersten 25 Minuten an der Kopfkammer auftritt. Von den betroffenen Meerschweinchen stammen 7 Tiere aus der nicht prämedizierten Gruppe und 9 Tiere aus der mit Atropin prämedizierten Gruppe.

Da es bei allen betroffenen Tieren nach Einsetzen der Schnappatmung rasch zu einem Atemstillstand kommt, werden sie aus dem Narkoseversuch genommen. Durch Sauerstoffzufuhr und Atemstimulation können alle betroffenen Tiere wieder zum Atmen gebracht werden.

Alle Tiere, die ohne Prämedikation eine Schnappatmung entwickeln, zeigen auch unter Atropin-Einfluss eine Schnappatmung. Zusätzlich müssen zwei prämedizierte

Meerschweinchen aus dem Versuch genommen werden, die zuvor ohne Prämedikation keine Schnappatmung entwickelten (siehe Abb. 3-21 und 3-22).

Abb. 3-21: Anzahl der nicht prämedizierten Tiere mit Schnappatmung unter Sevofluran (n = 11)

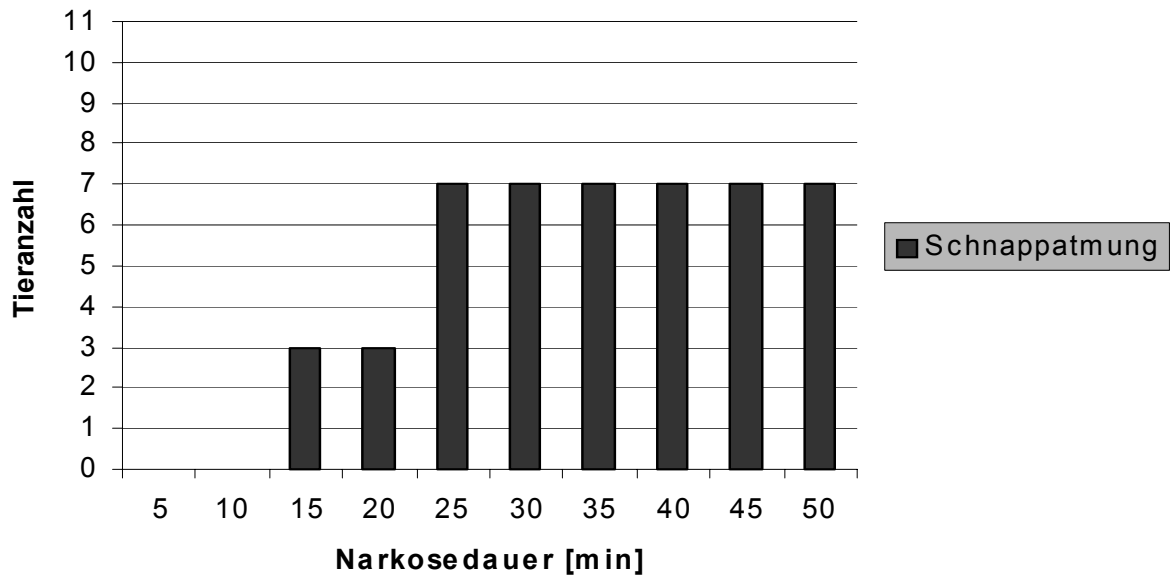
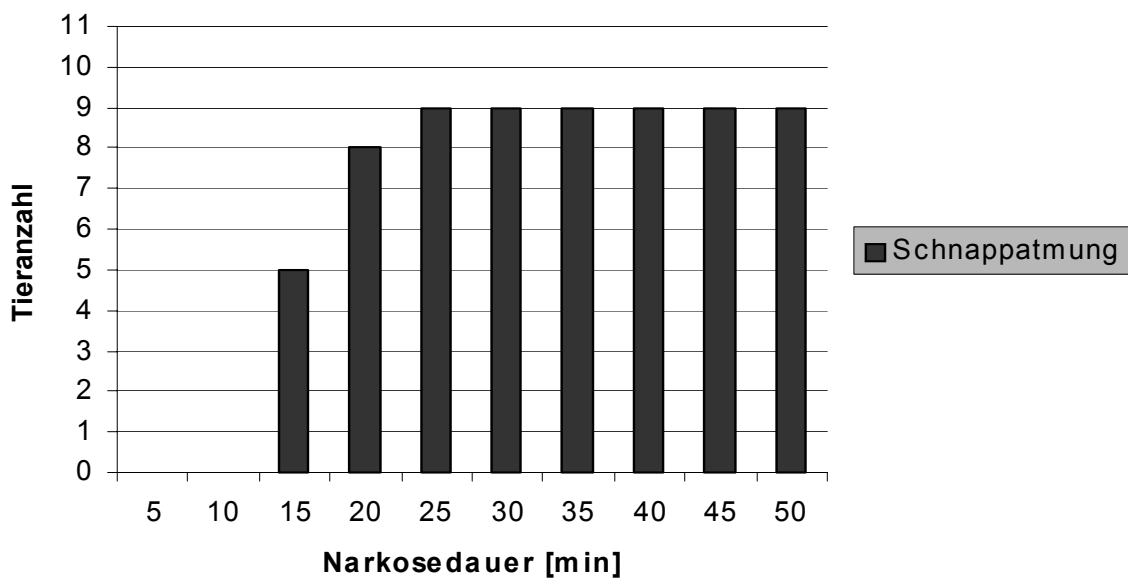


Abb. 3-22: Anzahl der prämedizierten Tiere mit Schnappatmung unter Sevofluran (n = 11)



Körpertemperatur während der Narkosephase

Isofluran

Ohne Prämedikation liegt die Körpertemperatur während der 50-minütigen Narkose im Durchschnitt bei 38,1°C. Unter dem Einfluss von Atropin liegt die Körpertemperatur im Durchschnitt bei 38,2°C (siehe Tab. 3-21, Abb. 3-23).

Sevofluran

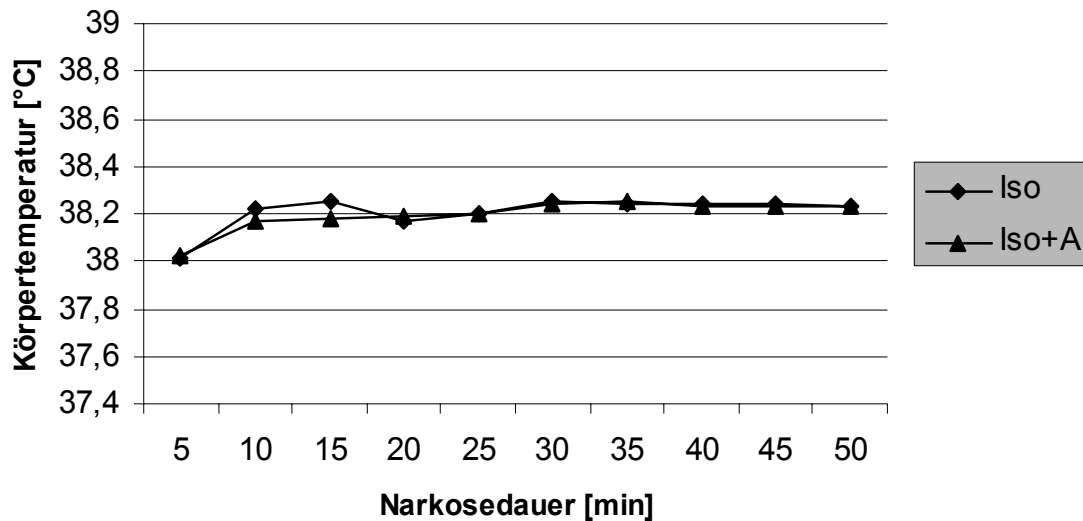
Unter Sevofluran beträgt die durchschnittliche Körpertemperatur von nicht prämedizierten Meerschweinchen 38,1°C. In der Gruppe der prämedizierten Tiere liegt die Temperatur im Durchschnitt bei 37,8°C (siehe Tab. 3-21). Aufgrund der geringen Tierzahlen wird die prämedizierte Sevofluran-Gruppe in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Tab. 3-21: Körpertemperatur – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran [°C]

Versuchsgruppe	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	38,2 ± 0,4	37,4	38,9	-
Isofluran/A	38,2 ± 0,4	37,5	39,0	-
Sevofluran	38,1 ± 0,8	36,2	39,3	-
Sevofluran/A	37,8 ± 0,6	36,5	39,0	

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevo/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Abb. 3-23: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Körpertemperatur unter Isofluran



Atemfrequenz während der Narkosephase

Isofluran

Die Atemfrequenz sinkt mit und ohne Atropin-Prämedikation während der Isoflurannarkose kontinuierlich ab. Innerhalb der ersten 25 Minuten an der Maske sinkt die Frequenz von durchschnittlich 47 auf 20 Züge/min. Ab diesem Zeitpunkt stabilisiert sich die Atmung bei 22 Zügen/min. Erst nach einer Verringerung der Gaskonzentration steigt die Atemfrequenz wieder leicht auf durchschnittlich 26 Züge/min an (siehe Abb. 3-24).

Sevofluran

Unter Sevofluran sinkt die Atemfrequenz noch schneller als unter Isofluran. Diese Depression entwickelt sich wiederum unabhängig von einer Prämedikation mit Atropin. Innerhalb der ersten 20 Minuten in Narkose fällt die Frequenz beider Gruppen von durchschnittlich 38 auf 17 Züge/min ab. Nach diesem Abfall pendelt sich die Atmung beider Gruppen im Durchschnitt bei 21 Zügen/min ein (siehe Abb. 3-24).

Zwischen den prämedizierten und nicht prämedizierten Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der Atemfrequenz.

Ebenso unterscheiden sich die Isofluran-Gruppen nicht signifikant von der Sevofluran-Gruppe (siehe Tab. 3-22). Aufgrund der geringen Tierzahlen wird die prämedizierte Sevofluran-Gruppe in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Schnappatmung

In der nicht prämedizierten Sevofluran-Gruppe liegt die durchschnittliche Atemfrequenz vor Einsetzen der Schnappatmung bei 16 Zügen/min. Hierbei können bei einem Meerschweinchen nur noch 8 Züge/min gezählt werden. Die höchste gemessene Frequenz eines betroffenen Tieres beträgt 24 Züge/min.

Bei den prämedizierten Meerschweinchen, die während des Versuchs unter Sevofluran eine Schnappatmung entwickeln, wird vor Einsetzen der Schnappatmung eine durchschnittliche Atemfrequenz von 17 Zügen/min gemessen. Dabei liegt die niedrigste Frequenz eines Tieres bei 12, die höchste bei 28 Zügen/min.

Bei einem Vergleich der Meerschweinchen, die mit und ohne Prämedikation eine Schnappatmung entwickelten und den Meerschweinchen der jeweiligen Gruppen, die komplikationslos in Narkose lagen, stellt sich heraus, dass die Atemfrequenz der Tiere mit Schnappatmung durchschnittlich stets niedriger ist. Zum Zeitpunkt des Einsetzens der Schnappatmung liegt die durchschnittliche Atemfrequenz der nicht prämedizierten Tiere um 5 Züge/min niedriger als bei den nicht betroffenen Tieren. Auch in der prämedizierten Gruppe liegt die Atemfrequenz der Tiere mit Schnappatmung stets etwas niedriger als bei den nicht betroffenen Tieren (siehe Abb. 3-25a und b).

Tab. 3-22: Atemfrequenzen – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran

Versuchsgruppe	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [Züge/min]	Min	Max	q
Isofluran	27 ± 12	8	72	-
Isofluran/A	25 ± 10	12	68	-
Sevofluran	24 ± 9	8	52	-
Sevofluran/A	29 ± 13	12	68	

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevo/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Abb. 3-24: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Atemfrequenzen vergleichend

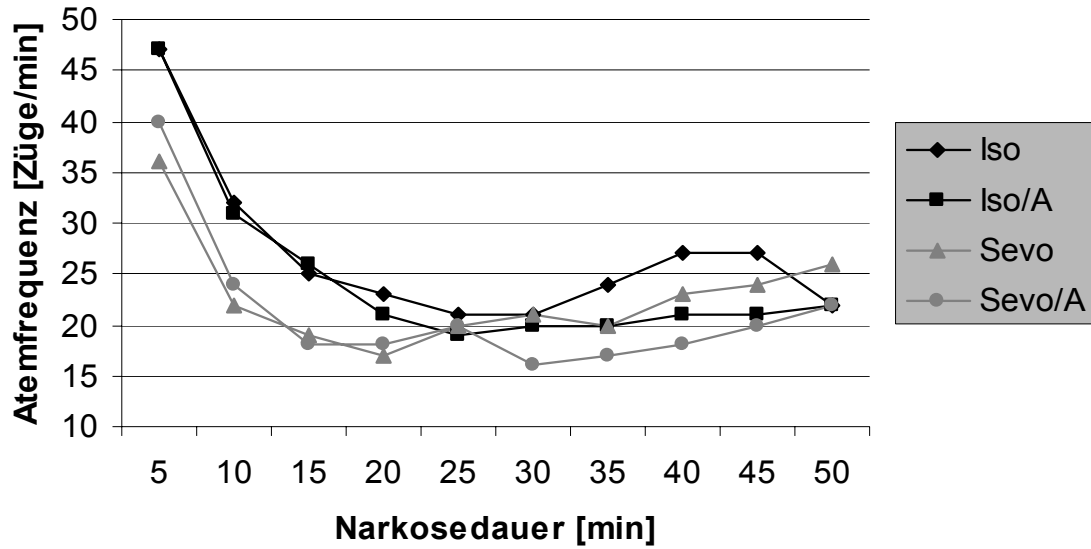


Abb. 3-25a: Entwicklung der Atemfrequenz mit und ohne Schnappatmung unter Sevofluran

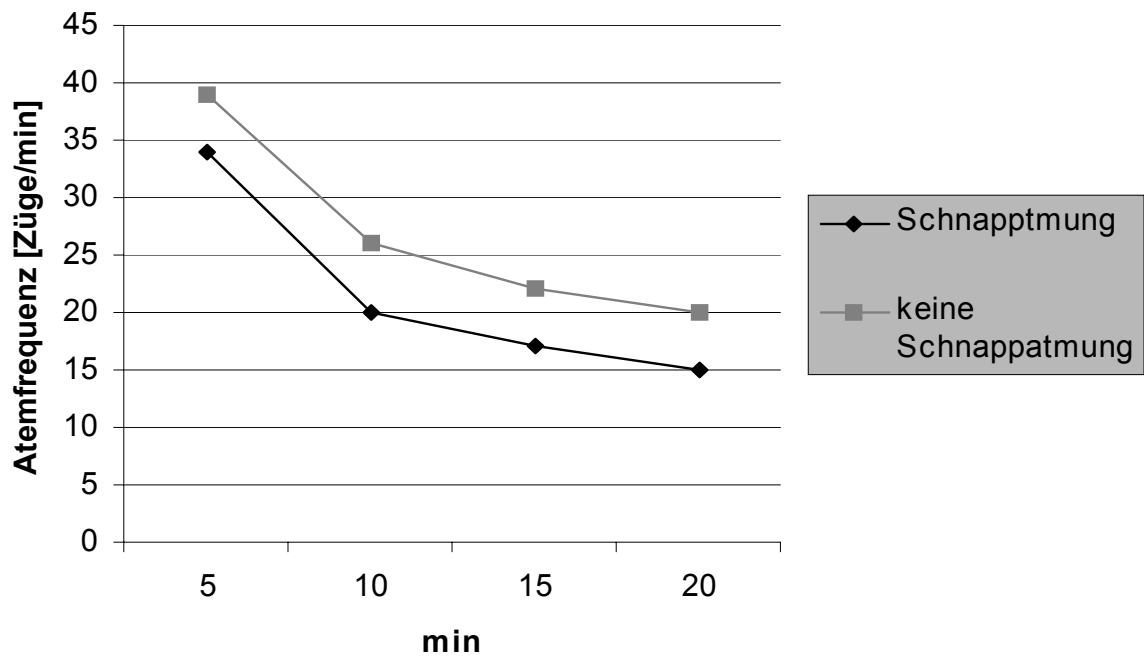
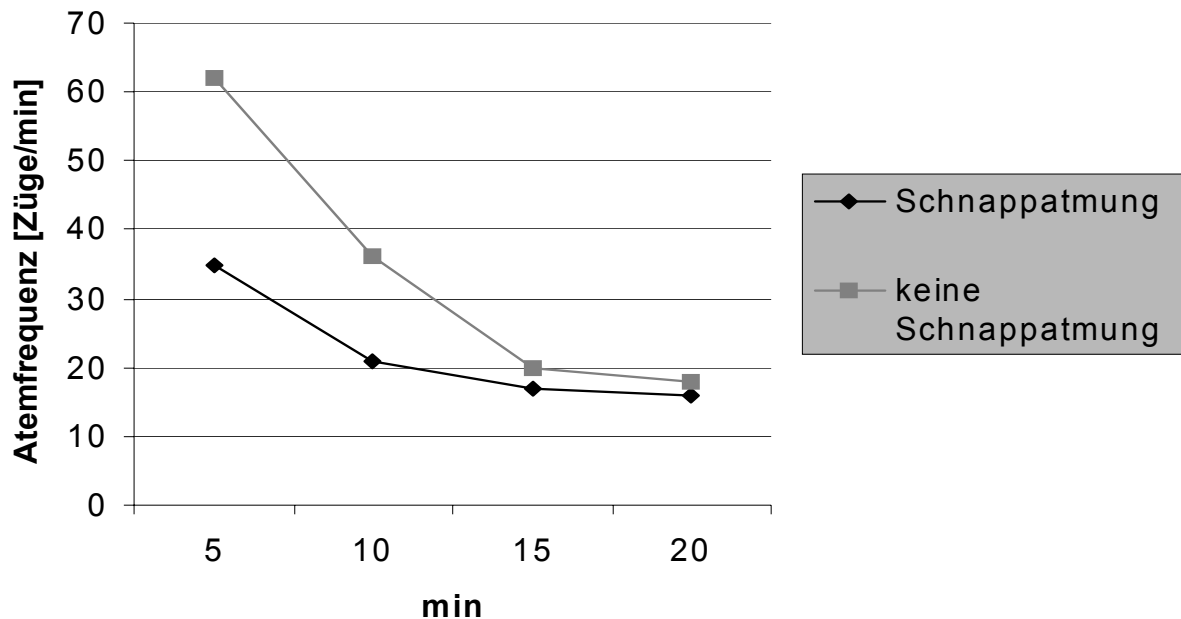


Abb. 3-25b: Entwicklung der Atemfrequenz mit und ohne Schnappatmung unter Sevofluran/Atropin



Pulsfrequenz während der Narkosephase

Isofluran

Obwohl durch die Atropingabe der Puls während der Vorphase von durchschnittlich 216 auf 261 ansteigt, unterscheidet sich der erste gemessene Wert in der Narkose nicht von der durchschnittlichen Pulsfrequenz der Tiere ohne Prämedikation.

Die Pulsfrequenz sinkt während der 50-minütigen Narkose bei beiden Gruppen von durchschnittlich 265 auf 235 Schläge/min ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen prämedizierter und nicht prämedizierter Gruppe zeichnet sich nicht ab (siehe Tab. 3-23, Abb. 3-26).

Sevofluran

Während der ersten 25 Minuten der Sevofluranarkose sinken die Pulsfrequenzen beider Gruppen von durchschnittlich 208 auf 186 Schläge/min ab. Im weiteren Verlauf pendelt sich die Frequenz bei durchschnittlich 194 Schlägen/min ein (siehe Abb. 3-26).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es bestehen sowohl hoch signifikante Unterschiede in der Pulsfrequenzentwicklung zwischen der Isofluran- und der Sevofluran-Gruppe, als auch zwischen der prämedizierten Isofluran-Gruppe und der Sevofluran-Gruppe (siehe Tab. 3-23). Aufgrund der geringen Tierzahlen wird die prämedizierte Sevofluran-Gruppe in der statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

Schnappatmung

Die durchschnittliche Pulsfrequenz aller prämedizierten Tiere, die eine Schnappatmung entwickeln, liegt bei 201 Schlägen/min. Der niedrigste gemessene Wert beträgt bei den betroffenen Tieren 154 Schläge/min, der höchste 252 Schläge/min. In der Gruppe der nicht prämedizierten Tiere liegt der Puls im Durchschnitt bei 202 Schlägen/min.

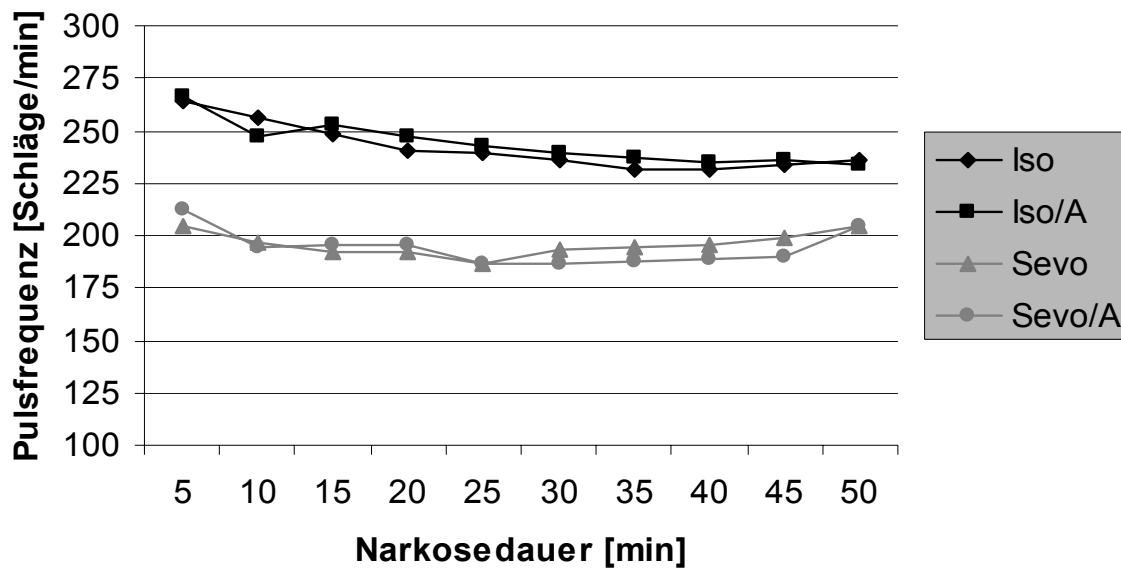
Die direkt vor Einsetzen der Schnappatmung gemessene Pulsfrequenz beträgt bei den prämedizierten Tieren durchschnittlich 171 Schlägen/min und bei den nicht prämedizierten Tieren 183 Schlägen/min. Es besteht somit ein Absinken der Pulsfrequenz direkt vor Einsetzen der Schnappatmung um 30 Schläge/min bei den prämedizierten Meerschweinchen und um 19 Schläge/min bei den nicht prämedizierten Meerschweinchen.

Tab. 3-23: Pulsfrequenzen – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran

Versuchsgruppe	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [Schläge/min]	Min	Max	q
Isofluran	242 ± 25	186	304	I:S 0,0001
Isofluran/A	244 ± 23	212	301	IA:S 0,0001
Sevofluran	196 ± 20	164	236	S:I 0,0001 S:IA 0,0001
Sevofluran/A	201 ± 24	154	252	

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen

Abb. 3-26: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen vergleichend



Periphere Sauerstoffsättigung während der Narkosephase

Aufgrund einer dunklen Pigmentierung aller Gliedmaßen ist bei zwei Tieren in jeder Gruppe die periphere Sauerstoffsättigung nicht messbar.

Isofluran

Die periphere O₂-Sättigung im Blut liegt in der Isofluran-Gruppe im Durchschnitt bei 93 %. In der Atropin-Gruppe steigt die Sauerstoffsättigung auf durchschnittlich 98 % an (siehe Tab. 3-24). Zwischen den beiden Isofluran-Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Sevofluran

In der nicht prämedizierten Gruppe liegt die durchschnittliche O₂-Sättigung bei 94 %. Im Gegensatz dazu steigt die Sauerstoffsättigung in der mit Atropin prämedizierten Gruppe auf durchschnittlich 99 % (siehe Tab. 3-24).

Während sich im Narkoseverlauf die periphere O₂-Sättigung der prämedizierten Gruppe im Bereich von 98 und 100 % bewegt, steigt in der nicht prämedizierten Gruppe die Sättigung in den ersten 20 Minuten auf durchschnittlich 95 % an und fällt dann kontinuierlich bis auf 88 % ab (siehe Abb. 3-27). Die Atropin-Sevofluran-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von

der Gruppe ohne Prämedikation. Aufgrund der geringen Tierzahlen wird die prämedizierte Sevofluran-Gruppe in der statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

Schnappatmung

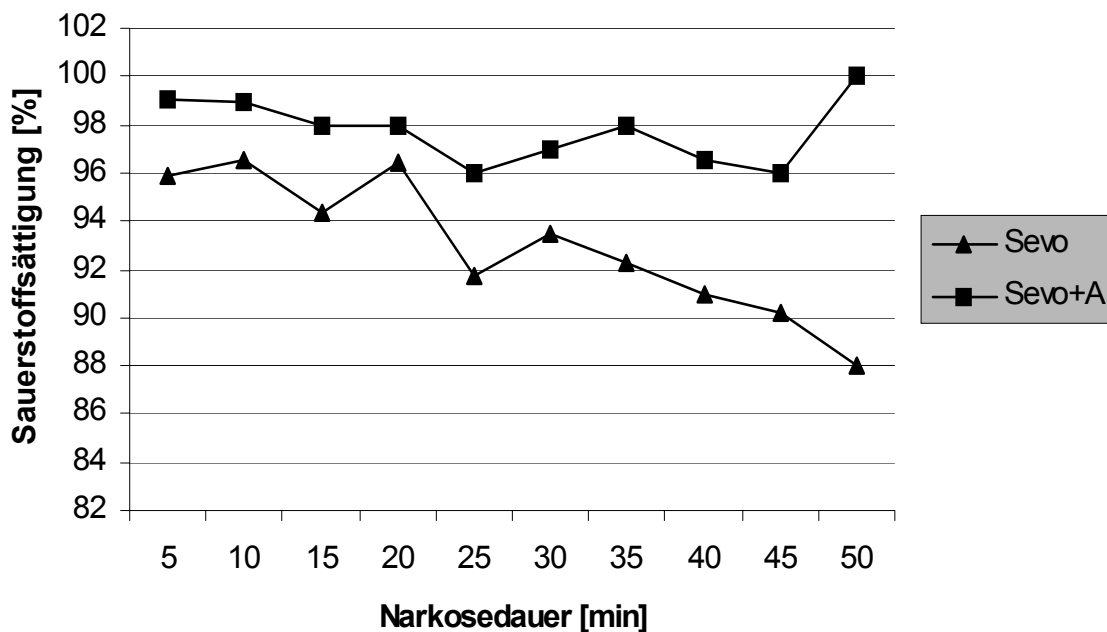
In beiden Sevoflurangruppen liegt die periphere O₂-Sättigung unmittelbar vor Eintritt der Schnappatmung im Durchschnitt bei 99 %.

Tab. 3-24: Periphere Sauerstoffsättigung – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran [%]

Versuchsgruppe	$\bar{x} \pm \text{STD}$ [%]	Min	Max	q
Isofluran	93 ± 10	70	100	-
Isofluran/A	98 ± 4	75	100	-
Sevofluran	94 ± 9	61	100	-
Sevofluran/A	99 ± 1	95	100	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Abb. 3-27: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche periphere O₂-Sättigung unter Sevofluran



Lunge und Trachea

In der 50-minütigen Narkosephase werden auch Lunge und Trachea auskultiert und etwaige Atembeschwerden notiert. Es fällt auf, dass in den Gruppen ohne Prämedikation bereits zu Beginn der Inhalation an der Kopfkammer alle Tiere starke Röchelgeräusche entwickeln.

So ist bei sieben Meerschweinchen der **Isofluran**-Gruppe zu diesem Zeitpunkt bereits mit dem Stethoskop ein Röcheln und Pfeifen im Bereich der Lunge wahrzunehmen. Das Röcheln und Ziehen in der Trachea ist bei vier Tieren sogar ohne Stethoskop hörbar. Ein Meerschweinchen der Isofluran-Gruppe zeigt zum ersten Messzeitpunkt eine sehr unregelmäßige Atmung.

Im Narkoseverlauf entwickeln durchschnittlich 10 von 11 der nicht prämedizierten Tiere mehr oder weniger starke Atemgeräusche.

In der **Sevofluran**-Gruppe ist eine ähnliche Entwicklung zu beobachten. Lediglich ein Tier ohne Prämedikation liegt nach 5-minütiger Inhalation ohne Atembeschwerden in Narkose. Im Durchschnitt sind bei 92 % der nicht prämedizierten Meerschweinchen in der gesamten Narkosephase röchelnde und pfeifende Atemgeräusche wahrzunehmen.

In der Atropin-Isofluran-Gruppe entwickeln zum ersten Messzeitpunkt nur zwei Tiere Geräusche im Bereich von Lunge und Trachea. Bei einem Meerschweinchen sind durch Auskultation nur Geräusche im Bereich der Trachea hörbar. Alle Tiere zeigen eine ruhige und regelmäßige Atmung. In der prämedizierten Sevofluran-Gruppe lassen sich bei drei Tieren zu diesem Zeitpunkt pfeifende Geräusche auf Lunge und Trachea auskultieren.

Die Prämedikation mit Atropin kann allerdings nicht verhindern, dass die Tiere im Verlauf der Isoflurannarkose noch Atemgeräusche entwickeln. Es fällt auf, dass 40 Minuten nach Atropin-Injektion und nach 30-minütiger Inhalation in der Kopfkammer mit Isofluran alle Meerschweinchen mehr oder weniger starke Atemgeräusche zeigen.

In der Sevofluran-Gruppe ist lediglich bei 39 % der prämedizierten Meerschweinchen ein Röcheln und Pfeifen während der gesamten Narkosedauer wahrnehmbar.

3.3.1.2.5 Aufwachphase

Aufwachzeit

Die durchschnittliche Aufwachdauer beträgt in der **Isofluran**-Gruppe 7:36 Minuten. In der Atropin-Isofluran-Gruppe sind es im Durchschnitt 8:48 Minuten.

In der Atropin-**Sevofluran**-Gruppe wachen die Meerschweinchen nach durchschnittlich 8 Minuten wieder auf. In der nicht prämedizierten Sevofluran-Gruppe ist in durchschnittlich 7:30 Minuten der Stellreflex wieder vorhanden.

Reflexe

Wie bereits in den Vorversuchen beschrieben, sind die Reflexe in umgekehrter Reihenfolge zu ihrem Ausfall wieder auslösbar. In den meisten Fällen ist bereits eine Minute nach Beendigung der Narkose der Zwischenzehenreflex vorne auslösbar, gefolgt vom Zwischenzehenreflex hinten, der zum Teil noch verzögert ist. Bei über 50 % aller Tiere der Versuchsgruppen ist in der zweiten Minute der Aufwachphase bereits der Ohr-, Lid- und Cornealreflex prompt auslösbar. Bis zum Eintritt des Stellreflexes vergehen durchschnittlich noch ca. 6 Minuten. In dieser Zeit beginnen sich die Meerschweinchen mit den Vorderpfoten das Gesicht zu putzen. Viele Tiere zittern während dieser Phase. Einige Meerschweinchen rudern mit den Vordergliedmaßen, manche Tiere setzen Urin oder Kot ab und einige Tiere reagieren mit lautem Fiepen auf die Reflexprüfung.

Es fällt auf, dass die Meerschweinchen, die bis zum Ende der Inhalationsnarkose Atemprobleme hatten, meist in der zweiten Minute der Aufwachphase zu husten und zu niesen beginnen. Als Folge dieser Reaktion lässt sich in allen Fällen eine verbesserte Atmung beobachten. Bereits in der dritten Minute der Aufwachphase atmen alle untersuchten Tiere flach und regelmäßig.

Temperatur

Obwohl die Wärmeplatte auch während der Aufwachphase auf 37,5°C eingeschaltet ist, sinkt die durchschnittliche Körpertemperatur um 0,1°C bei drei Versuchsgruppen. Nur in der Sevofluran-Gruppe ohne Prämedikation steigt die Körperinnentemperatur in der siebten Minute um 0,1°C an.

Atmung

Die Atemfrequenzen steigen in allen Gruppen wieder kontinuierlich bis zu den durchschnittlich gemessenen physiologischen Wachwerten an. Während in den beiden Isofluran-Gruppen der steilste Anstieg zwischen der ersten und zweiten Minute zu verzeichnen ist, steigt in den Sevofluran-Gruppen die Atemfrequenz weniger rapide an (siehe Abb. 3-28).

Puls

In allen Gruppen steigt die Pulsfrequenz in der Aufwachphase kontinuierlich an. Dabei erreichen alle Tiere Werte, die weit über den physiologischen Wachwerten liegen. So werden in der nicht prämedizierten Sevofluran-Gruppe durchschnittliche Frequenzen bis hin zu 305 Schlägen/min gemessen. In der prämedizierten Isofluran-Gruppe beträgt die höchste durchschnittliche Pulsfrequenz 298 Schläge/min (siehe Abb. 3-29).

Periphere Sauerstoffsättigung

Während sich in beiden prämedizierten Versuchsgruppen die periphere O₂-Sättigung in der gesamten Aufwachdauer konstant zwischen 97 und 100 % bewegt, steigt diese in den Gruppen ohne Prämedikation kontinuierlich im Durchschnitt von 91 auf 98 % an.

Abb. 3-28: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Atemfrequenzen in der Aufwachphase

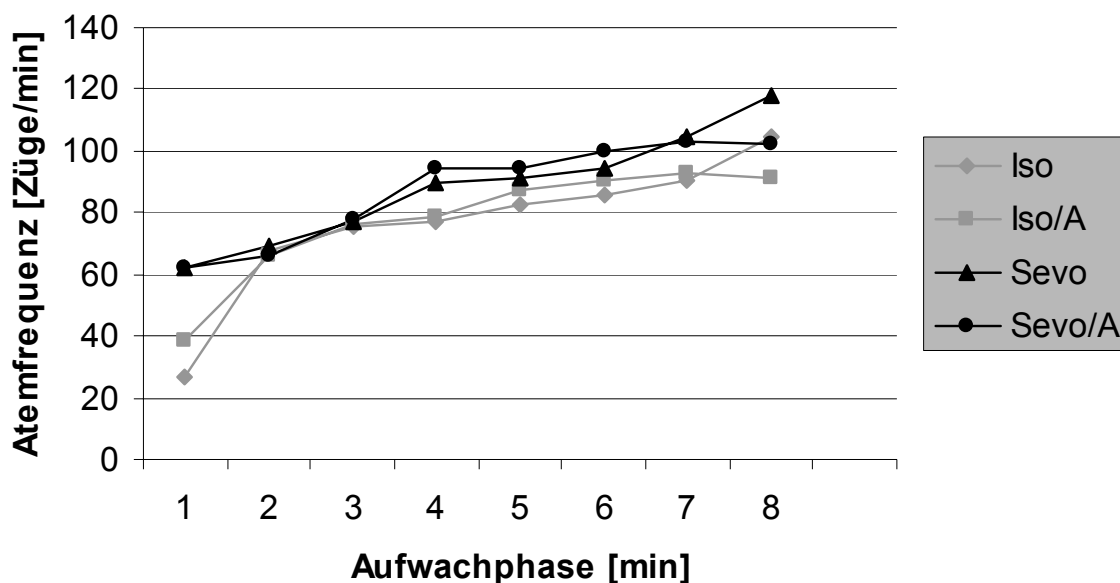
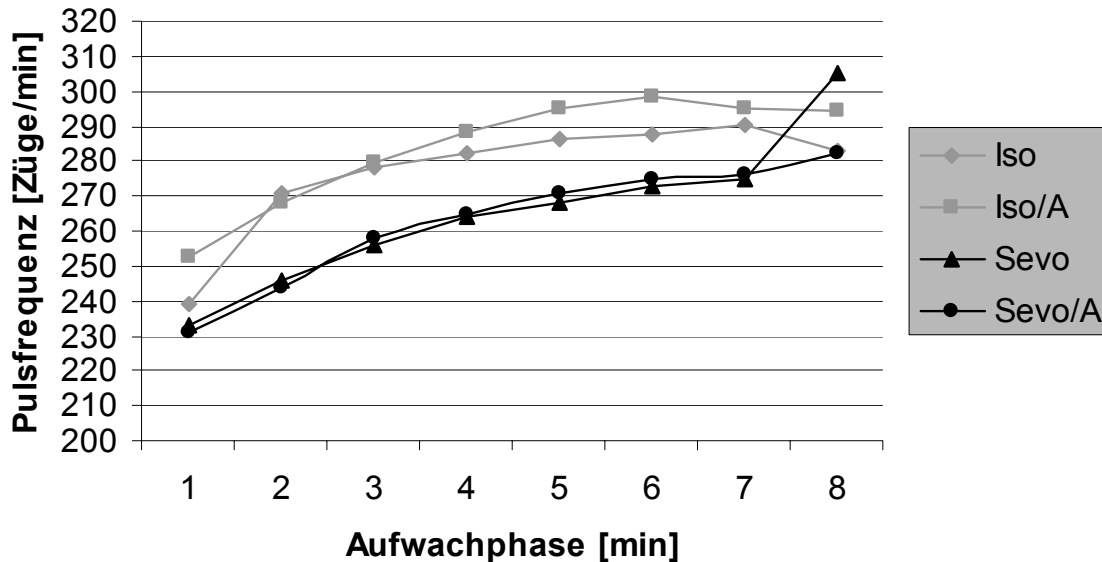


Abb. 3-29: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen in der Aufwachphase



3.3.1.2.6 Auswertung der Blutgasanalyse (venös)

Der durchschnittliche pH_v - Wert (Tab. 3-25) in der Isofluran-Gruppe liegt nach 40-minütiger Inhalation an der Kopfkammer bei 7,304. Prämedizierte Meerschweinchen haben unter Isofluran einen durchschnittlichen pH_v -Wert von 7,300. Ein signifikanter Unterschied zwischen prämedizierter und nicht prämedizierter Isofluran-Gruppe besteht nicht. In der Atropin-Sevofluran-Gruppe wird ein durchschnittlicher pH_v -Wert von 7,351 gemessen. Ohne Prämedikation liegt der pH_v -Wert unter Sevofluran im Durchschnitt bei 7,275. Der Unterschied zwischen prämedizierter und nicht prämedizierter Sevofluran-Gruppe ist nicht signifikant.

Die Unterschiede im pH_v -Wert sind unter den verschiedenen Anästhetika nicht signifikant.

Da bei den Tieren, die eine Schnappatmung und in der weiteren Folge einen Atemstillstand entwickelten, der Versuch abgebrochen wird, liegen für diese Tiere keine venösen Blutwerte nach der 40-minütigen Narkose vor.

Tab. 3-25: Hauptversuch 1 – Venöser pH-Wert nach 40 Minuten Narkose [-log(H⁺)]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	7,304 ± 0,056	7,224	7,392	-
Isofluran/A	11	7,300 ± 0,093	7,173	7,450	-
Sevofluran	4	7,275 ± 0,103	7,183	7,387	-
Sevofluran/A	2	7,351 ± 0,005	7,347	7,355	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Unter der Isoflurannarkose liegt der **venöse Kohlendioxidpartialdruck** (Tab. 3-26) bei durchschnittlich 46,18 mmHg und in der Isofluran-Atropin-Gruppe bei 51,32 mmHg. Der Unterschied zwischen den beiden Werten ist nicht signifikant.

Ohne Prämedikation liegt der Kohlendioxidpartialdruck unter der Sevoflurannarkose im Durchschnitt bei 45,15 mmHg. Mit der Prämedikation von Atropin wird ein durchschnittlicher P_vCO₂-Wert von 43,15 mmHg gemessen. Zwischen dem Ergebnis der prämedizierten und der nicht prämedizierten Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied.

Nach 40-minütiger Narkose besteht auch zwischen beiden Anästhetika-Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Da bei den Tieren, die eine Schnappatmung und in der weiteren Folge einen Atemstillstand entwickeln, der Versuch abgebrochen wird, liegen für diese Tiere keine venösen Blutwerte nach der 40-minütigen Narkose vor.

Tab. 3-26: Hauptversuch 1 – Kohlendioxidpartialdruck (P_vCO_2) nach 40 Minuten Narkose [mmHg]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	46,18 ± 13,59	30,6	77,3	-
Isofluran/A	11	51,32 ± 15,57	29,7	79,7	-
Sevofluran	4	45,15 ± 11,12	30,4	55,0	-
Sevofluran/A	2	43,15 ± 3,89	40,4	45,9	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Der **venöse Sauerstoffpartialdruck** (Tab. 3-27) unterliegt bei den einzelnen Versuchstieren sehr hohen Schwankungen. In den beiden Isofluran-Gruppen ist eine unterschiedliche Entwicklung zwischen den prämedizierten und nicht prämedizierten Meerschweinchen zu beobachten: Während der durchschnittliche Sauerstoffpartialdruck ohne Prämedikation bei 95,58 mmHg liegt, sind es mit Prämedikation im Durchschnitt 135,92 mmHg. Dieser Unterschied ist allerdings mit $p = 0,749$ nicht signifikant.

Unter Sevofluran liegt nach 40-minütiger Narkose der P_vO_2 bei 128,00 mmHg. Bei den prämedizierten Tieren beträgt der durchschnittliche Sauerstoffpartialdruck 107,00 mmHg.

Es bestehen weder zwischen den einzelnen Sevofluran-Gruppen noch zwischen den Anästhetika-Gruppen signifikante Unterschiede.

Da bei den Tieren, die eine Schnappatmung und in der weiteren Folge einen Atemstillstand entwickeln, der Versuch abgebrochen wird, liegen für diese Tiere keine venösen Blutwerte nach der 40-minütigen Narkose vor.

Tab. 3-27: Hauptversuch 1 – Sauerstoffpartialdruck (P_vO₂) nach 40 Minuten Narkose [mmHg]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	95,58 ± 36,81	63	183	-
Isofluran/A	11	135,92 ± 81,79	37	263	-
Sevofluran	4	128,00 ± 54,86	81	201	-
Sevofluran/A	2	107,00 ± 57,98	66	148	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, STD = Standardabweichung, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

Die **Bikarbonatkonzentration** (Tab. 3-28) liegt unter Isofluran ohne Prämedikation bei durchschnittlich 22,29 mmol/l und mit Prämedikation bei 25 mmol/l.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der prämedizierten und nicht prämedizierten Isofluran-Gruppe.

Ebenso unterscheidet sich die prämedizierte Sevofluran-Gruppe mit durchschnittlich 26,06 mmol/l nicht signifikant von der Sevofluran-Gruppe ohne Prämedikation mit 27,77 mmol/l.

Allerdings unterscheiden sich beide nicht prämedizierten Anästhetika-Gruppen untereinander mit $p = 0,020$ signifikant.

Da bei den Tieren, die eine Schnappatmung und in der weiteren Folge einen Atemstillstand entwickelten, der Versuch abgebrochen wurde, liegen keine venösen Blutwerte nach der 40-minütigen Narkose vor.

Tab. 3-28: Hauptversuch 1 –Standardbikarbonat (HCO_3^-) nach 40 Minuten Narkose [mmol/l]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	22,29 ± 2,62	18,3	27,1	I:S p=0,020
Isofluran/A	11	25,00 ± 3,13	20,9	30,7	-
Sevofluran	4	27,77 ± 2,67	24,9	30,2	S:I p=0,020
Sevofluran/A	2	26,06 ± 4,45	22,9	29,2	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, I = Isofluran, S = Sevofluran, STD = Standardabweichung, - = nicht signifikant, n = Tieranzahl

Der **Basenexzess** (Tab. 3-29) ist in beiden Isofluran-Gruppen negativ. Im Durchschnitt liegt der BE_v in der Gruppe ohne Prämedikation bei $-3,57$ mmol/l und in der Gruppe mit Prämedikation bei $-1,10$ mmol/l. Zwischen den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Unter Sevofluran wird in der nicht prämedizierten Gruppe ein durchschnittlicher Basenexzess von $2,37$ mmol/l gemessen, in der prämedizierten Gruppe beträgt der Basenexzess $1,15$ mmol/l. Die beiden Sevofluran-Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Allerdings besteht mit $p = 0,003$ ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden nicht prämedizierten Anästhetika-Gruppen.

Da bei den Tieren, die eine Schnappatmung und in der weiteren Folge einen Atemstillstand entwickelten, der Versuch abgebrochen wurde, liegen für diese Tiere keine venösen Blutwerte nach der 40-minütigen Narkose vor.

Tab. 3-29: Hauptversuch 1 – Basenexzess (BE_v) nach 40 Minuten Narkose [mmol/l]

Versuchsgruppe	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	11	$-3,57 \pm 2,88$	-6,9	4,4	I:S p=0,003
Isofluran/A	11	$-1,10 \pm 2,44$	-4,6	1,9	-
Sevofluran	4	$2,37 \pm 1,13$	1,4	3,4	S:I p=0,003
Sevofluran/A	2	$1,15 \pm 4,31$	-1,9	4,2	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, Sevofluran/A = Sevoflurangruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, q = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, I = Isofluran, S = Sevofluran, STD = Standardabweichung, - = nicht signifikant, n = Tieranzahl

3.3.2 Invasive Versuche

3.3.2.1 Hauptversuch 2

Wegen der vorangegangenen Atem- und Kreislaufprobleme unter Sevofluran wird der invasive Hauptversuch nur unter Isoflurannarkose durchgeführt.

3.3.2.1.1 Messung des arteriellen mittleren Blutdrucks [$P_{a\text{mean}}$, mmHg]

In der Versuchsgruppe **ohne Prämedikation** steigt der arterielle Blutdruck während der Narkosephase von durchschnittlich 47 auf 49 mmHg. In der anschließenden 5-minütigen Aufwachphase steigt der mittlere arterielle Blutdruck kontinuierlich weiter von 52 auf 57 mmHg an. Der Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Blutdruck in Narkose- und Aufwachphase ist mit $p = 0,050$ signifikant.

In der **prämedizierten** Gruppe erhöht sich in der Narkose der $P_{a\text{mean}}$ von durchschnittlich 44 auf 47 mmHg. Während der Aufwachphase steigt der Blutdruck von durchschnittlichen 49 mmHg zum ersten Messzeitpunkt auf 54 mmHg weiter an. Der Blutdruck der Narkosephase unterscheidet sich ebenfalls signifikant vom durchschnittlichen Blutdruck in der Aufwachphase (siehe Abb. 3-30).

Zwischen der prämedizierten und nicht prämedizierten Gruppe besteht während der Narkose kein signifikanter Unterschied. Allerdings ist der Unterschied zwischen dem mittleren

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

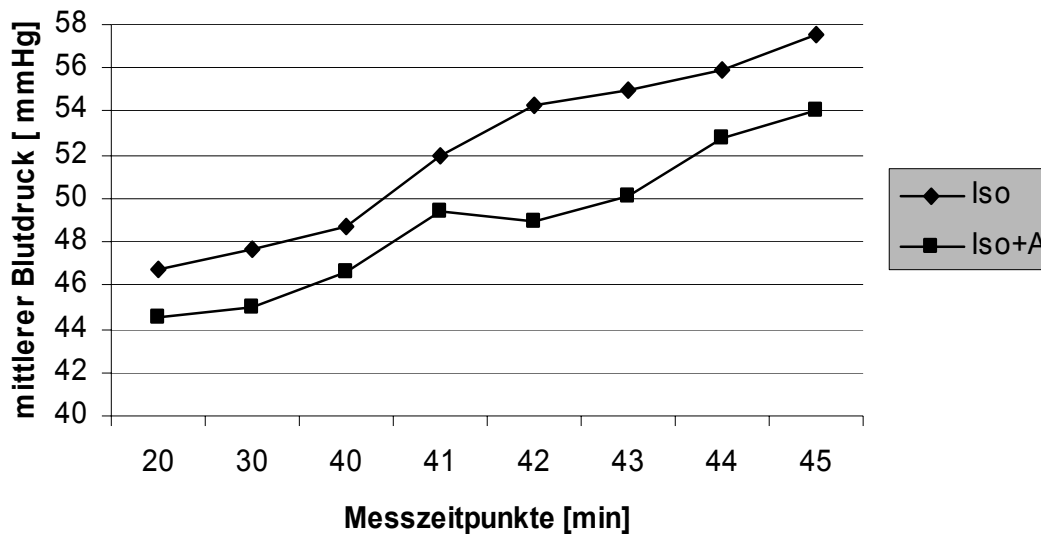
Blutdruck der prämedizierten und der nicht prämedizierten Gruppe in der Aufwachphase signifikant (siehe Tab. 3-30).

Tab. 3-30: Durchschnittlicher arterieller Blutdruck (P_a mean) während der Narkose- und Aufwachphase [mmHg]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	47,71 \pm 4,43	41	57	In:Ia *
	Aufwachphase	8	54,93 \pm 6,90	44	70	Ia:In* Ia:IAa*
Isofluran/A	Narkosephase	8	45,38 \pm 5,23	38	59	IAn:IAa*
	Aufwachphase	8	51,05 \pm 5,14	39	63	IAa:IAn* IAa:Ia*

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, In = Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, Ia = Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, IAn = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, IAa = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, * = signifikant

Abb. 3-30: Hauptversuch 2 – Mittlerer arterieller Blutdruck im zeitlichen Verlauf



3.3.2.1.2 Blutgasanalyse (arteriell)

Der durchschnittliche **pH_a-Wert** (Tab. 3-31) der Gruppe ohne Prämedikation liegt bei 7,121 in der Narkosephase. Nach einer 5-minütigen Aufwachdauer beträgt der pH_a 7,283. Der Unterschied zwischen Narkose- und Aufwachphase ist signifikant.

Während in der prämedizierten Isoflurangruppe der mittlere pH_a in der Narkosephase 7,136 beträgt, steigt dieser in der Aufwachphase auf 7,314 an. Die Werte der beiden Phasen unterscheiden sich signifikant.

Zwischen den prämedizierten und nicht prämedizierten Tieren besteht kein signifikanter Unterschied.

Tab. 3-31: Arterieller pH-Wert in der Narkose- und Aufwachphase [-log(H⁺)]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	7,121 ± 0,090	6,835	7,241	In:Ia*
	Aufwachphase	8	7,283 ± 0,088	7,073	7,339	Ia:In*
Isofluran/A	Narkosephase	8	7,136 ± 0,069	6,978	7,257	IAn:IAa*
	Aufwachphase	8	7,314 ± 0,032	7,269	7,351	IAa:IAn*

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, , n = Tieranzahl, q = = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, In = Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, Ia = Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, IAn = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, IAa = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, * = signifikant

Ohne Prämedikation liegt der **mittlere arterielle Kohlendioxidpartialdruck** (Tab. 3-32) in der Narkosephase bei 69,85 mmHg und in der Aufwachphase bei 38,71 mmHg. In der Narkosephase korreliert der hohe P_aCO₂ mit einem niedrigen pH_a-Wert. Da der Kohlendioxidpartialdruck in der Aufwachphase auf 38,71 mmHg abfällt, besteht zwischen beiden Phasen ein signifikanter Unterschied.

In der prämedizierten Gruppe liegt der Kohlendioxidpartialdruck unter Isofluran bei 68,49 mmHg und ist nach einer 5-minütigen Aufwachdauer auf 37,54 gesunken. Auch in dieser Gruppe korreliert der hohe P_aCO₂ mit einem niedrigen pH_a-Wert. Der

Kohlendioxidpartialdruck in der Narkosephase unterscheidet sich signifikant von der Aufwachphase.

Zwischen den Werten beider Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Tab. 3-32: Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2) in der Narkose- und Aufwachphase [mmHg]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm STD$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	69,85 ± 21,41	36,6	129,1	In:Ia*
	Aufwachphase	8	38,71 ± 5,05	31,9	47,0	Ia:In*
Isofluran/A	Narkosephase	8	68,49 ± 16,92	42,7	109,5	IAn:IAa*
	Aufwachphase	8	37,54 ± 2,21	34,6	41,7	IAa:IAn*

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, In = Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, Ia = Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, IAn = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, IAa = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, * = signifikant

Der **Sauerstoffpartialdruck** (Tab. 3-33) liegt im arteriellen Blut der nicht prämedizierten Tiere in Narkose bei durchschnittlich 297,08 mmHg, in der anschließenden Aufwachphase nur noch bei 107,88 mmHg. Beide Werte unterscheiden sich signifikant voneinander.

In der Gruppe der prämedizierten Tiere liegt der P_aO_2 in der Narkosephase bei 302,21 mmHg und fällt in der Aufwachphase signifikant auf 101,63 mmHg ab. Während die Narkosephase in 100 % O_2 abläuft, erfolgt die Aufwachphase allerdings in Raumluft.

Beide Gruppen differieren untereinander nicht signifikant.

Tab. 3-33: Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) in der Narkose- und Aufwachphase [mmHg]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	297,08 ± 44,34	217	394	In:Ia*
	Aufwachphase	8	107,88 ± 16,23	94	145	Ia:In*
Isofluran/A	Narkosephase	8	302,21 ± 31,68	242	360	IAn:IAa*
	Aufwachphase	8	101,63 ± 6,48	92	112	IAa:IAn*

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, In = Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, Ia = Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, IAn = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, IAa = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, * = signifikant

Während der Narkosephase liegt der durchschnittlichen **Standardbikarbonatwert** (Tab. 3-34) in der Gruppe ohne Prämedikation bei 22,27 mmol/l und sinkt während der Aufwachphase auf 18,77 mmol/l ab. Beide Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Bei den prämedizierten Tieren wird in der Narkose ein mittlerer $HCO_3^-_a$ -Wert von 22,97 mmol/l ermittelt. Nach 5 Minuten Aufwachzeit beträgt das Standardbikarbonat nur noch 18,91 mmol/l. Zwischen den beiden Werten besteht ein signifikanter Unterschied.

Die prämedizierte Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der Gruppe ohne Atropin-Prämedikation.

Tab. 3-34: Standardbikarbonat ($HCO_3^-_a$) in der Narkose- und Aufwachphase [mmol/l]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	22,27 ± 2,64	15,4	25,8	-
	Aufwachphase	8	18,77 ± 3,86	12,8	25,5	-
Isofluran/A	Narkosephase	8	22,97 ± 2,84	15,2	26,9	IAn:IAa*
	Aufwachphase	8	18,91 ± 1,96	16,9	22,2	IAa:IAn*

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant, , IAn = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Narkosephase, IAa = prämedizierte Isofluran-Gruppe in der Aufwachphase, * = signifikant

Der **Basenexzess** (Tab. 3-35) liegt bei allen Tieren im negativen Bereich. Unter Narkose wird bei den nicht prämedizierten Tieren ein durchschnittlicher BE_a von $-7,70$ mmol/l ermittelt. In der Aufwachphase beträgt der Basenexzess dieser Tiere $-6,81$ mmol/l.

Bei den Tieren mit Prämedikation liegt der BE_a im Durchschnitt bei $-6,29$ mmol/l in der Narkosephase und bei $-5,6$ mmol/l in der Aufwachphase.

Zwischen den Phasen und zwischen den beiden Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 3-35: Basenexzess (BE_a) in der Narkose- und Aufwachphase [mmol/l]

Versuchsgruppe	Versuchsphase	n	$\bar{x} \pm \text{STD}$	Min	Max	q
Isofluran	Narkosephase	8	$-7,70 \pm 2,14$	-14,4	-4,7	-
	Aufwachphase	8	$-6,81 \pm 4,73$	-16,3	-0,2	-
Isofluran/A	Narkosephase	8	$-6,29 \pm 1,93$	-9,6	-2,6	-
	Aufwachphase	8	$-5,60 \pm 2,21$	-8,7	-3,1	-

Isofluran/A = Isofluran-Gruppe mit Prämedikation Atropin, \bar{x} = Mittelwert, STD = Standardabweichung, Min = niedrigster gemessener Wert, Max = höchster gemessener Wert, n = Tieranzahl, q = signifikante Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, - = nicht signifikant

3.3.2.1.3 Histologie

Es werden 8 **Lungenpräparate** aus jeder Gruppe untersucht: Es fällt auf, dass die vier pathologisch anatomisch am stärksten veränderten Organe von Meerschweinchen stammen, die nicht mit Atropin prämediziert wurden. Neben einer stark ausgeprägten Atelektase finden sich bei allen vier Präparaten mehr oder weniger stark ausgeprägte Bronchospasmen und lymphozytäre Infiltrate.

Von den 4 unauffälligsten Lungenpräparaten stammen 3 von Atropin-prämedizierten Meerschweinchen. Bei den anderen acht Organen werden unabhängig von der Prämedikation neben den bereits genannten Auffälligkeiten Emphyseme, Thrombosen, Ödeme und hämorrhagische Infarkte gefunden. Bei zwei Lungenpräparaten dominiert das Bild der aktivierten Lymphknoten mit Sekundärfollikeln.

Bei Betrachtung der **Tracheapräparate** fällt auf, dass bei 6 Tieren die örtlichen Lymphknoten an der Bifurkation z.T. massiv vergrößert sind. Drei der betroffenen Meerschweinchen waren prämediziert. An den **Kehlkopfpräparaten** konnten keine histologisch nachvollziehbaren Veränderungen festgestellt werden.

4 DISKUSSION

4.1 Zielsetzung und Planung der Narkosestudie

Wegen des hohen Anteils des Gastrointestinaltraktes an der Körpermasse von Meerschweinchen ist das exakte dosisrelevante Körpergewicht schwer zu ermitteln, so dass jede Narkose nur mit einer geschätzten Dosierung von Injektionsanästhetika durchgeführt werden kann. Wie für alle anderen Spezies ist aber auch für das Meerschweinchen eine gut steuerbare Anästhesieform zu fordern. Die intravenöse Applikation von Anästhetika stellt sich wegen schlecht zugänglicher Venen als sehr schwierig dar und eine Intubation ist aufgrund der Gefahr einer Aspirationspneumonie nicht empfehlenswert. Daher ist die Inhalationsanästhesie mit Ganzkörper- und Kopfkammer die geeignetste Narkosemethode beim Meerschweinchen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die beiden Inhalationsanästhetika Isofluran und Sevofluran hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Reflexverhalten und die Kreislaufparameter beim Meerschweinchen zu untersuchen. Da über die Wirkung von Isofluran beim Meerschweinchen nur vereinzelt und über die Wirkung von Sevofluran beim Meerschweinchen keine Literatur verfügbar ist, steht die Ermittlung einer Narkosegaskonzentration im Vordergrund, bei der die Tiere chirurgisch tolerant sind.

Die Speichelproduktion des Meerschweinchens während der Inhalationsnarkose wird in der Literatur kontrovers diskutiert: So weist HOAR bereits 1969 auf die erhöhte Speichelsekretion beim Meerschweinchen unter Ether hin, was von WATSON und McLEOD (1978) bestätigt wird. BETT et al. berichten dies 1980 auch für Methoxyfluran. Unter Halothan beschreiben sowohl FRANZ und DIXON (1988) als auch SEIFEN et al. (1989) keine vermehrte Speichelsekretion beim Meerschweinchen.

Obwohl in der Literatur der irritierende Geruch von Isofluran für eine erhöhte Speichelsekretion bei kleinen Nagern während der Induktionsphase verantwortlich gemacht wird, beschreiben SEIFEN et al. (1989) keinerlei Atemprobleme während einer Isoflurannarkose beim Meerschweinchen. HOCHLEITHNER et al. bestätigen dies 1996 mit einer Studie an 93 Meerschweinchen, die unter Isofluran chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden. Obwohl keine Prämedikation mit Atropin stattfand, kam es angeblich zu „keinerlei Komplikationen bei der Einschlafphase“. Auch soll es während der Narkose- und in der Aufwachphase in keinem einzigen Fall zu Komplikationen gekommen sein. Über die

Wirkung von Sevofluran auf den Atmungstrakt des Meerschweinchens ist keine Literatur verfügbar.

Neben den Auswirkungen von Atropin auf die Kreislaufparameter während einer Inhalationsnarkose mit Iso- oder Sevofluran wird deshalb in der vorliegenden Arbeit auch der Einfluss von Atropin auf die Speichelsekretion und den Atmungstrakt untersucht.

In den beiden Vorversuchen wird die Narkosegaskonzentration für Iso- und Sevofluran ermittelt, bei der alle Tiere das Stadium der chirurgischen Toleranz erreichen. Dafür werden 8 Meerschweinchen nach dem „cross-over“-Prinzip in beiden Vorversuchen und jeder Anästhetika-Gruppe eingesetzt.

Der Hauptversuch 1 wird ebenfalls unter Isofluran und Sevofluran durchgeführt und der Einfluss von Atropin wird untersucht, indem jede Anästhetika-Gruppe einmal mit und einmal ohne Atropin in Narkose gelegt wird. Für diesen Versuch werden die gleichen Tiere wie in den Vorversuchen im „cross-over“-Prinzip eingesetzt. Dafür wird die Tieranzahl mit drei neuen Tieren auf 11 Meerschweinchen aufgestockt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen, erfolgt die Einteilung des Narkoseverlaufs in Phasen.

Im invasiven Hauptversuch 2 werden 16 neue Tiere eingesetzt. Der Versuch erfolgt nur unter Isofluran, da die Sevoflurannarkose für Meerschweinchen nach Erkenntnissen aus den Vorversuchen 1 und 2, sowie dem Hauptversuch 1, nicht geeignet scheint. In diesem Versuch erhalten 8 Tiere eine Prämedikation mit Atropin und 8 Tiere werden ohne Prämedikation in Narkose gelegt.

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Überlegungen zur Implantation eines Katheters in die A. femoralis

Um die Auswirkungen der Anästhetika auf Herz-Kreislauf- und Atmungssystem dokumentieren zu können, ist eine arterielle Blutgasanalyse und Blutdruckmessung unerlässlich.

In der Literatur wird zu diesen Zwecken beim Meerschweinchen meist die gut zu kanülierende A. carotis herangezogen (SHRADER und EVERSON 1968, BROWN et al. 1989, BARZAGO et al. 1994). Da jedoch in der vorliegenden Arbeit der Einfluss des Parasympatholytikums Atropin dokumentiert werden soll, kommt die A. carotis durch die

örtliche Nähe zum N. vagus für eine Kanülierung nicht in Betracht: Die Gefahr einer Vagus-Stimulierung während des chirurgischen Eingriffs und die damit verbundene Verfälschung der Messwerte wäre zu groß.

HART et al. beschreiben 1984 die Kanülierung der oberflächlichen A. saphena, während SEIFEN et al. (1989) die A. femoralis kanülieren um Blutwerte zu ermitteln.

Im vorliegenden Versuch wird bei Probekanülierungen am Meerschweinchen der Zugang zur A. femoralis gewählt und der Katheter ca. 2 cm bis in die Aorta geschoben. Versuche, einen Verweilkatheter subcutan zu verlegen und die Tiere wieder aufwachen zu lassen, scheitern am schlechten Allgemeinbefinden der Meerschweinchen nach der Narkose. Zudem zeigt die Hintergliedmaße auf der Seite der ligierten A. femoralis Symptome einer akuten Ischämie wie kühle Akren und Pulslosigkeit bis hin zur Lähmung der Hintergliedmaße. Bei einigen Tieren reißt die kanülierte A. femoralis in der Aufwachphase durch ruckartige Bewegungen der Hintergliedmaße ab. Im invasiven Hauptversuch 2 wird deshalb auf die Verlegung eines Verweilkatheters verzichtet und aus dem gleichen Grund werden die Tiere vor der vollständigen Rekonvaleszenz aus der Anästhesie euthanasiert.

Die früheste Messung erfolgt 20 Minuten nach Beginn der Inhalation in der Kopfkammer. Um auch die Entwicklung in der Aufwachphase dokumentieren zu können, werden nach Beendigung der Inhalationsnarkose jede Minute der Blutdruck und in der 5. Minute nochmals die Blutwerte gemessen. Zum Vergleich werden die in der Literatur beschriebenen physiologischen Wachwerte des Meerschweinchen herangezogen.

4.3 Ergebnisse des Narkosevergleichs

4.3.1 Prämedikation mit Atropin

In der vorliegenden Arbeit wurden Tiere vor Beginn der Inhalationsnarkose mit 0,04 mg/kg Körpergewicht Atropin prämediziert. Diese Dosierung entspricht den Angaben für Nager in der Literatur von 0,04 bis 0,05 mg/kg Körpergewicht (GREEN 1982, SKARDA 1993a, KRAMER 1998, ADAMS 2001). Nach einer 10-minütigen Ruhephase soll die Wirkung von Atropin dokumentiert werden. Um andere Einflussfaktoren ausschließen zu können, wird in den Vergleichsgruppen den Tieren eine adäquate Menge NaCl-Lösung injiziert.

Während sich die Atemfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung nach Atropinapplikation nicht verändern, steigt die Körperinnentemperatur in den prämedizierten Gruppen um 0,1°C an und die Pulsfrequenz erhöht sich durchschnittlich um 42 Schläge/min.

Die Einschlafzeit wird durch die Atropin-Applikation nicht beeinflusst.

Neben der starken Erhöhung der Pulsfrequenz bewirkt Atropin vor allem eine signifikant verminderte Salivation in der Induktionsphase: Während in der Einschlafphase mit Isofluran die mittlere Speichelproduktion 0,26 ml und mit Sevofluran 0,04 ml beträgt, kann durch die Applikation von Atropin eine Salivation ganz verhindert werden.

Die trotzdem auftretenden Atemprobleme sowohl in prämedizierten als auch in nicht prämedizierten Gruppen während der Narkosephase können verschiedene Ursachen haben.

Ein möglicher Grund hierfür könnte die bereits beschriebenen Eindickung des Speichels durch Atropin sein. Während einerseits die ziliäre Clearance durch das Parasympatholytikum herabgesetzt wird, hat es andererseits keinen Einfluss auf die Schleimsekretion im unteren Respirationstrakt und es kommt dort zur Ansammlung zähen Schleims (FOSTER et al. 1976, SACKNER et al. 1977, WANNER 1986). Weiterhin könnte die kürzere Halbwertszeit von Atropin beim Meerschweinchen dazu führen, dass bereits während der 50-minütigen Narkose auch bei prämedizierten Tieren wieder eine vermehrte Salivation eintritt, die zu Röchelgeräuschen in Lunge und Trachea führt. Diese Annahme wird durch die eigene Beobachtung bestärkt, dass in der prämedizierten Isofluran-Gruppe alle Meerschweinchen in der 30. Minute in Narkose Atemgeräusche entwickelt haben, obwohl zu Beginn der Maskeninhalation nur 3 Tiere ein leichtes Röcheln im Bereich der Trachea zeigten.

4.3.2 Narkosegaskonzentration

In den Vorversuchen 1 und 2 wird das Stadium der chirurgischen Toleranz für Isofluran und Sevofluran ermittelt. Die Initialkonzentration liegt bei 4,1 bis 4,2 Vol.% Isofluran. In den einzigen verfügbaren Angaben in der Literatur von SEIFEN et al. (1989) wird ein MAK-Wert beim Meerschweinchen von $1,15 \pm 0,05$ Vol.% Isofluran beschrieben. In der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass die benötigte Narkosegaskonzentration von über 4 Vol.% für ein chirurgisches Toleranzstadium während der 65-minütigen Narkose um 1 Vol.% absenkbar ist. Die Vermutung liegt nahe, dass bei einer längeren Narkosedauer die benötigte Gaskonzentration weiterhin sinkt, da sich ein steady state zwischen Kammer- und ZNS-Konzentration einstellen kann.

Eigene Untersuchungen an drei Jungtieren bis 250 g ergaben eine Isoflurankonzentration zur Aufrechterhaltung der chirurgischen Toleranz von 1,8 Vol.% während einer 40-minütigen Narkose. Die Frage, ob und inwiefern das Alter und das Gewicht bei Meerschweinchen Auswirkungen auf den Narkoseverbrauch haben, bleibt unbeantwortet. Zumal keine vergleichenden anatomischen Untersuchungen des Atmungstraktes beim jungen und adulten Meerschweinchen existieren.

Die Behauptung von GREEN (1982), dass die Länge der oberen Luftwege adulter Meerschweinchen bis zu 8 cm beträgt, kann durch eigene Messungen an 18 adulten Tieren nicht bestätigt werden: Im Durchschnitt beträgt die Länge zwischen Kehlkopf und Bifurkation der Trachea $4,5 \pm 0,2$ cm.

Bei der Untersuchung der oberen Luftwege dieser Tiere fällt auf, dass oftmals der Kehlkopf mit zähem Schleim bedeckt ist. Die wahrnehmbaren Lungengeräusche lassen vermuten, dass sich auch im unteren Respirationstrakt Sekret angesammelt hat, das eventuell zu einer Verengung und damit zu einer Verkleinerung des physiologischen Totraums führt. Durch die Ansammlung von Schleim entstandene Shuntbereiche könnten die Begründung dafür sein, dass eine sehr hohe Narkosegaskonzentration benötigt wird, bevor ausreichend viel Narkosegas in den Alveolen resorbiert werden kann.

Über die Höhe der Sevoflurankonzentration, die für Meerschweinchen benötigt wird, kann durch die vorliegende Narkosestudie nur bedingt eine Aussage getroffen werden, da die Anzahl der auswertbaren Tiere sehr gering ist.

Definitiv liegt die nötige Gaskonzentration für ein chirurgisches Toleranzstadium wie erwartet höher als bei Isofluran. Meerschweinchen, die nicht mit einer maximalen Konzentration von 7,8 Vol.% in der Ganzkörperkammer eingeleitet werden, verlieren ihren Stellreflex auch nach 10-minütiger Induktion nicht. Wie bereits für Isofluran beschrieben, sinkt die nötige Sevoflurankonzentration zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums ebenfalls während der Narkosedauer um 1 Vol.%.

4.3.3 Beurteilung der chirurgischen Toleranz

Zur Beurteilung der Narkosetiefe werden der Stell-, Lid-, Corneal-, Ohr- sowie Zwischenzehenreflex vorne und hinten geprüft. Der Stellreflex ist in Einleitungs- und Aufwachphase ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Narkosetiefe. Während der

DISKUSSION

Narkosephase spielt beim Meerschweinchen der Zwischenzehenreflex eine große Rolle. Um die Reflexaktivität standardisiert überprüfen zu können, erfolgt das Auslösen des Zwischenzehenreflexes mit einer Moskitoklemme bei der ersten Arretierung.

Bereits HOAR (1969) weist auf die Schwierigkeit hin, die Narkosetiefe beim Meerschweinchen zuverlässig zu bestimmen. Seiner Ansicht nach kann nur die Reflexantwort auf externe Stimuli in Zusammenhang mit der Beobachtung respiratorischer Reflexe und dem allgemeinen Muskeltonus zu einer Aussage über die Narkosetiefe führen. So wählen RADDE et al. (1996) den Verlust der Kieferspannung, des Cornealreflexes und des Muskeltonus der Hinterbeine als aussagekräftige Parameter über die Narkosetiefe beim Meerschweinchen. Allerdings überprüfen sie den analgetischen Effekt ihrer Narkose noch zusätzlich mit einem Nadelstich an der Ohrmuschel oder im Zwischenzehenbereich. SEIFEN et al. (1989) und JACOBSON (2001) wählen den Verlust des Zwischenzehenreflexes an der Hinterpfote nach Zwickeln mit einer Moskitoklemme bis zur ersten Arretierung als einzigen Hinweis auf eine ausreichende Narkosetiefe.

In der vorliegenden Narkosestudie stellt sich heraus, dass die Meerschweinchen erst chirurgisch tolerant sind, wenn auch der Zwischenzehenreflex vorne vollständig ausgefallen ist: Wurde den Tieren beispielsweise Blut aus dem Venenwinkel entnommen solange der ZZR vorne noch auslösbar war, reagierten die Meerschweinchen auf die Manipulation mit Rudern der Vordergliedmaße und lautem Fiepen. Auf chirurgische Eingriffe wie Katheterisieren wurde in diesem Stadium deshalb verzichtet.

Da der Verlust des ZZR vorne um mehrere Minuten verzögert zum ZZR hinten eintritt, kann nach den gewonnenen Erkenntnissen der Verlust des ZZR hinten nicht als alleiniger Parameter zur Bestimmung des chirurgischen Toleranzstadiums eingesetzt werden. Allerdings stützt die eigene Beobachtung einer rapide eintretenden Atemdepression und schlechten Kreislaufsituation die These von SKARDA (1993a) und HENKE (1998), dass der ZZR beim Meerschweinchen auch noch in einem tiefen Narkosestadium vorhanden sein kann. Es liegt die Vermutung nahe, dass der ZZR vorne erst im Übergang vom angestrebten Toleranzstadium III₂ zum Stadium III₃ ausfällt. Umso wichtiger ist gerade bei dieser Spezies eine gut steuerbare Narkoseform.

Obwohl der Ausfall des Cornealreflexes bei anderen Tierarten ein Zeichen für ein sehr tiefes Narkosestadium ist, fällt dieser bei den Meerschweinchen unter Inhalationsnarkose bereits vor dem Zwischenzehenreflex aus. Unter einer Injektionsnarkose mit Ketamin/Xylazin fällt im Gegensatz dazu der Cornealreflex beim Meerschweinchen erst nach Verlust des ZZR aus (RADDE et al. 1996). Um Verletzungen am Auge zu vermeiden, wird dieser Reflex mit der

salbenverschmierten Tubenöffnung der Augensalbe ausgelöst. Wegen der potentiellen Verletzungsgefahr sollte unter Praxisbedingungen die Prüfung des Cornealreflexes unterbleiben, zumal der Zwischenzehenreflex beim Meerschweinchen der aussagekräftigste Reflex zur Beurteilung der Narkosetiefe ist.

Die Reflexe fallen bei der Inhalationsnarkose stets in der gleichen Reihenfolge aus: Stell-, Lid-, Corneal-, Ohrreflex, ZZR hinten und vorne. In der Aufwachphase sind die Reflexe in umgekehrter Reihenfolge wieder auslösbar. Somit ist die Abfolge der Reflexausfälle während einer Inhalationsnarkose beim Meerschweinchen anders als bei der Injektionsnarkose mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin (ROBERTS 1993): Dort fällt nach dem Stellreflex erst der Ohr- und anschließend der Lidreflex aus. Der Zwischenzehenreflex bleibt meist erhalten.

In der vorliegenden Studie fällt auf, dass der ZZR hinten häufig noch verzögert ist, obwohl bei den Tieren der Stellreflex bereits wieder vorhanden ist. Bis zu 15 Minuten nach Beendigung der Narkose hängen die Hintergliedmaßen mehrerer Tiere schlaff vom Körper herab, während die Vordergliedmaßen bereits aktiv zum Putzen eingesetzt werden.

4.3.4 Atmungssystem

Atemfrequenz

In der Literatur wird eine große Spannweite der physiologischen Atemfrequenz beim Meerschweinchen angegeben. So beschreibt beispielsweise SKARDA (1993a), dass die Atemfrequenz zwischen 40 und 100 Zügen/min schwanken kann und WASEL (1998) berichtet sogar von einer Schwankungsbreite zwischen 45 und 150 Zügen/min. Die eigenen Untersuchungen haben gezeigt, dass alle untersuchten Meerschweinchen im Wachzustand eine durchschnittliche Atemfrequenz von 109 ± 9 Zügen/min hatten. Dabei lag der niedrigste gemessene Wert bei 96 und der höchste Wert bei 128 Zügen/min.

Sowohl unter Isofluran als auch unter Sevofluran sinkt die Atemfrequenz innerhalb der ersten 25 Minuten der Narkose hoch signifikant auf durchschnittlich 20, unter Sevofluran sogar auf 17 Züge/min ab. Diese Entwicklung einer massiven Atemdepression wird in der Literatur bereits als eine Notfallsituation beim Meerschweinchen eingestuft (HENKE 1998).

Die schon bei Hund, Katze und Ratte beschriebene Atemdepression unter Isofluran und Sevofluran (DOI et al. 1987, VEBER et al. 1989, STUTH et al. 1992, EGER 1994, HIKASA et al. 1997) kann somit auch für das Meerschweinchen bestätigt werden. Der Bericht von

SEIFEN et al. (1989), die in der einzigen verfügbaren Studie über eine Isoflurannarkose beim Meerschweinchen während der gesamten Narkosedauer keine bemerkenswerte Änderung in der Atemfrequenz beobachteten, kann nicht bestätigt werden.

Im Vergleich zu einer Injektionsnarkose mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin erfahren Meerschweinchen während einer Inhalationsnarkose mit Iso- oder Sevofluran eine raschere und viel massivere Atemdepression: So sinkt die Atemfrequenz in einer 45-minütigen Injektionsnarkose bei ROBERTS (1993) auf durchschnittlich 40 bis 50 Züge/min ab, was GAUß (in Vorb.) auch für die Injektionsnarkose mit Fentanyl/Medetomidin/Midazolam unter Praxisbedingungen bestätigen kann.

In der vorliegenden Studie liegt die Atemfrequenz im Durchschnitt um die Hälfte niedriger als unter den angeführten Injektionsnarkosen. Diese verringerte Atemfrequenz resultiert aus einer zentralen Dämpfung medullärer respiratorischer Neurone, die wiederum zu einer verminderten Zwerchfellkontraktilität führt. Eine chirurgische Stimulation während der Inhalationsnarkose hat auch beim Meerschweinchen zumindest einen stabilisierenden Effekt auf die Atemfrequenz. Bereits EGER (1981) und LARSEN (1999b) wiesen darauf hin, dass eine chirurgische Stimulation stets eine Atemfrequenzerhöhung bewirkt und der P_aCO_2 daraufhin sinkt.

Überlegungen zur Entwicklung einer Schnappatmung unter Sevofluran

In der vorliegenden Arbeit entwickelten insgesamt 71 % der Meerschweinchen während einer Sevoflurannarkose eine Schnappatmung. Die hohe Anzahl von betroffenen Tieren könnte daraufhin deuten, dass es sich hierbei um eine speziesspezifische Reaktion auf das Narkosegas Sevofluran (Sevorane®) handelt. Literatur über die Anwendung von Sevofluran beim Meerschweinchen ist nicht verfügbar. Allerdings beschreiben DOI et al. (1988) und MASUDA et al. (1995) eine verminderte Kontraktilität des Zwerchfells aufgrund einer Depression respiratorischer Neurone der Medulla oblongata durch Sevofluran bei Katzen. Ob dieser Mechanismus zur Entstehung der Schnappatmung beim Meerschweinchen beiträgt, ist nicht geklärt.

Da bei 74 % der betroffenen Tiere bei Einsetzen der Schnappatmung noch der ZZR vorne und hinten auslösbar war, wurde der Frage nachgegangen, ob sich die Meerschweinchen zu diesem Zeitpunkt eventuell noch in einem Exzitationsstadium befinden, das unter den gewählten Narkosegaskonzentrationen nicht überwunden werden kann. Um diese kritische

DISKUSSION

Phase zu verkürzen, wurde ein Tier bei einer Sevoflurankonzentration von ca. 12 Vol.% in eine Ganzkörperkammer mit narkotikum-getränkten Wattebauschen gesetzt: Nach 45 Sekunden wurde bei dem Meerschweinchen ein Atemstillstand festgestellt und das Tier verstarb.

Überlegungen, ob die eingesetzte Sevoflurankonzentration in der Induktionsphase eventuell zu hoch sei, wurden dadurch überprüft, dass mehrere Tiere zur Induktion in eine vorgeflutete Kammer mit 4, 5 und 6 Vol.% gesetzt wurden: Keines dieser Tiere verlor während einer 10-minütigen Induktionsphase den Stellreflex. Allerdings reichte die Narkosegaskonzentration aus, um bei allen Tieren eine vermehrte Speichelsekretion zu verursachen.

Die Pulsfrequenzen sinken bei Eintritt der Schnappatmung mit durchschnittlich 171 Schlägen/min bei prämedizierten und 183 Schlägen/min bei nicht prämedizierten Tieren deutlich ab. Zudem folgt auf die kurze Phase der Schnappatmung bei allen betroffenen Meerschweinchen ein Atemstillstand, der zum Abbruch des Versuchs zwingt. Sofortige Wiederbelebungsmaßnahmen und die Inhalation mit 100 % Sauerstoff wurden eingeleitet. Vor dem drastischen Absinken der Pulsfrequenz liegt der Puls der prämedizierten Tiere bei 201 Schlägen/min und bei den nichtprämedizierten Tieren bei 202 Schlägen/min und somit nur geringgradig unter den durchschnittlichen Werten der Tiere ohne Entwicklung einer Schnappatmung.

Periphere Sauerstoffsättigung

Die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte durch Anlegen einer Klippsonde am Mittelfuß oder an der Mittelhand. Die Messung ist nur möglich, wenn die Meerschweinchen an den Gliedmaßen nicht schwarz pigmentiert sind. Bei 100 % O₂ Atemgas liegt in den nicht prämedizierten Gruppen der SpO₂-Wert unter Isofluran bei 93 % und unter Sevofluran bei 94 %. Im Gegensatz dazu liegt er in der prämedizierten Isofluran-Gruppe bei 98 % und in der prämedizierten Sevofluran-Gruppe bei 99 %.

Der Einfluss von Atropin auf die periphere O₂-Sättigung ist zwar nachzuvollziehen, aber weder signifikant noch klinisch relevant.

Während unter dem Einfluss von Atropin die Sauerstoffsättigung konstant zwischen 97 und 99 % liegt, sinkt in den Gruppen ohne Prämedikation im Narkoseverlauf die Sättigung ab.

In den nicht prämedizierten Gruppen korreliert dabei die verminderte periphere Sauerstoffsättigung mit dem starken Absinken der Atemfrequenz. Die Tatsache, dass unter Atropin-Einfluss die Atemfrequenz ebenfalls dramatisch sinkt und die periphere

Sauerstoffsättigung konstant hohe Werte aufweist, lässt vermuten, dass durch eine verringerte Schleimsekretion die O₂-Aufnahme verbessert wurde. Allerdings könnte die verminderte Atemfrequenz auch durch ein vergrößertes Atemminutenvolumen kompensiert sein, zumal der Totraum vergrößert und 100 % O₂ angeboten wurde.

4.3.5 Herz-Kreislaufsystem

Pulsfrequenz

Im Verlauf des Hauptversuchs 1 wird deutlich, dass Sevofluran beim Meerschweinchen einen deutlich stärkeren bradykarden Effekt hat als Isofluran: Während unter Isofluran im Narkoseverlauf die Pulsfrequenz durchschnittlich von 265 auf 235 Schläge/min absinkt, werden unter Sevofluran bereits zum ersten Messzeitpunkt im Durchschnitt nur noch 208 Schläge/min gemessen. Im Narkoseverlauf sinkt der Puls dann weiter auf durchschnittlich 186 Schläge/min (siehe Abb. 3-26). Diese Werte liegen weit unter den physiologischen Pulswerten im Wachzustand.

Die Behauptung von CONZEN et al. (1992) und KAZAMA und IKEDA (1988), dass die Herzfrequenz unter Sevofluran-Einfluss bei der Ratte stärker sinkt als unter Isofluran, kann somit auch für das Meerschweinchen bestätigt werden. Ebenso stimmen die ermittelten Ergebnisse mit den Beschreibungen von STEFFEY und HOWLAND (1977) und HOBBHAHN et al. (1985) bei Hund und Katze überein, dass unter Isofluran-Einfluss die Pulsfrequenz anfangs ansteigt und im weiteren Narkoseverlauf abhängig von der Gaskonzentration sinkt. In der vorliegenden Arbeit ist die Pulsfrequenz einer nicht prämedizierten Gruppe von 234 Schlägen/min vor der Narkose auf 263 Schläge/min in der Narkose angestiegen, um im weiteren Verlauf kontinuierlich abzusinken. ERHARDT et al. (1994) nennen eine vagale Reizung durch Isofluran als einen möglichen Grund für diesen Pulsabfall.

Mittlerer arterieller Blutdruck

In der vorliegenden Untersuchung wird wegen der notwendigen vorausgehenden arteriellen Kanülierung erstmals 20 Minuten nach Narkosebeginn der arterielle Blutdruck gemessen. Bis

zur 40. Minute steigt der mittlere Blutdruck in der Isofluran-Gruppe kontinuierlich von 47 auf 49 mmHg und in der Isofluran/Atropin-Gruppe von 44 auf 47 mmHg an (siehe Abb. 3-30). Zwischen den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied und der geringe Anstieg ist klinisch irrelevant.

Die nach 5-minütiger Aufwachphase gemessenen Werte von durchschnittlich 55 mmHg bei der Isofluran-Gruppe und 51 mmHg bei der Isofluran/Atropin-Gruppe stimmen mit den Angaben über die physiologischen Blutdruckwerte beim Meerschweinchen von HOSENPUDE et al. (1983) und BROWN et al. (1989) überein. Allerdings sind alle beschriebenen Blutdruckwerte, die durch jegliche Manipulation am Tier gewonnen werden, eher als „pseudophysiologische“ Werte einzustufen. So beschreibt ROBERTS (1993), dass der mittlere arterielle Blutdruck 5 min nach Antagonisierung einer Anästhesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin auf $97,1 \pm 13,9$ mmHg ansteigt, um sich in den folgenden 20 min der postantagonistischen Phase bei $78,6 \pm 9,7$ mmHg einzupendeln.

Literaturangaben über die Blutdruckentwicklung unter Iso- und Sevofluran beim Meerschweinchen sind nicht verfügbar. Die auffällig niedrigen Blutdruckwerte könnten auf den Einsatz einer Mononarkose zurückgeführt werden: Der Einsatz von Isoflurankonzentrationen, die den speziesspezifischen MAK-Wert um das Doppelte überschreiten, können das Myokard unmittelbar schädigen und die Kontraktilität vermindern. Zudem senkt Isofluran den arteriellen Blutdruck dosisabhängig, da der periphere Gefäßwiderstand unter Isofluran-Einfluss abnimmt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992a).

4.3.6 Körpertemperatur

In der Vorphase des nicht-invasiven Hauptversuchs steigt die Körpertemperatur unabhängig von der Prämedikation durchschnittlich um $0,1^{\circ}\text{C}$. Diese Temperaturentwicklung liegt stets im physiologischen Rahmen und ist klinisch irrelevant. Wahrscheinlich ist das Handling während der klinischen Untersuchung und die intramuskuläre Injektion verantwortlich für eine erhöhte Muskelspannung und periphere Vasokonstriktion, die zur Temperaturerhöhung führt. Weiterhin sitzen die Meerschweinchen zwischen der Injektion und dem Messzeitpunkt vor Narkosebeginn 10 Minuten in einem Makrolonkäfig, dessen Boden durch eine Heizplatte erwärmt wird. Dies trägt möglicherweise auch zur Erhöhung der Körpertemperatur bei.

Während der Narkosephase wird durch eine temperierte Wärmeplatte die Körpertemperatur bei allen Anästhesiegruppen relativ konstant gehalten. Einer Hypothermie, die vor allem bei

Narkossystemen mit hohen Frischgasflussraten eintreten kann (HODGSON 1992), wird durch den Einsatz dieser Wärmequelle verhindert.

4.3.7 Blutgase und Säure-Basen-Status

In der vorliegenden Narkosestudie liegen venöse Blutgaswerte von allen prämedizierten und nicht prämedizierten Gruppen unter Iso- und Sevofluran vor. Die Blutabnahme erfolgte in dieser nicht-invasiven Versuchsreihe aus dem Venenwinkel. Die arteriellen Blutgaswerte konnten nur im invasiven Hauptversuch 2 für die Isofluran-Gruppe und die Isofluran/Atropin-Gruppe ermittelt werden. Des Weiteren wurde bei diesen Gruppen in der Aufwachphase ein arterieller Vergleichswert genommen, um diese Ergebnisse mit den physiologischen Wachwerten in der Literatur zu vergleichen.

Während der arterielle **pH-Wert** nur noch 7,121 beträgt, steigt dieser in der Aufwachphase wieder auf 7,283 an. In der Literatur wird der physiologische arterielle pH-Wert beim Meerschweinchen mit $7,444 \pm 0,032$ angegeben (BAR-ILAN und MARDER 1980). Unter Isofluran-Einfluss beschreiben SEIFEN et al. (1989) einen pH-Wert mit einer Spannweite von 7,29 bis 7,38. In der vorliegenden Arbeit unterliegen die arteriellen Werte noch stärkeren Schwankungen und liegen deutlich unter dem angegebenen Normbereich. Da in der vorliegenden Studie sowohl ein hoher P_aCO_2 als auch ein niedriger Basenüberschuss vorliegen, entwickeln die Meerschweinchen eine Azidose, die sowohl einen respiratorischen als auch einen metabolischen Ursprung haben kann. Die Prämedikation mit Atropin scheint keinen Einfluss auf die pH-Entwicklung zu haben, da sich die Werte nur minimal von denen der nicht prämedizierten Isofluran-Gruppe unterscheiden.

Der **Kohlendioxidpartialdruck** unter Isofluran liegt mit 46,2 mmHg (venös) im Hauptversuch 1 und 69,8 mmHg (arteriell) im Hauptversuch 2 weit über dem angegebenen Normbereich von etwa 40 mmHg (BAR-ILAN und MARDER 1980, GREEN 1982) und korreliert mit einem niedrigen pH-Wert. Folglich entwickeln die Meerschweinchen mit und ohne Atropin-Einfluss während des Narkoseverlaufs eine respiratorische Azidose, die definiert ist als ein P_aCO_2 -Anstieg über 45 mmHg (LARSEN 1999b). Zum Messzeitpunkt in der Aufwachphase liegt in beiden Gruppen der P_aCO_2 mit 38,7 bzw. 37,5 mmHg bereits wieder im Normbereich. Ebenso ist zu diesem Zeitpunkt der pH-Wert in der Isofluran-Gruppe wieder auf 7,283 und in der Isofluran/Atropin-Gruppe sogar auf 7,314 angestiegen.

Während der Isoflurannarkose wird ein arterieller **Sauerstoffpartialdruck** von 297,1 mmHg ohne Prämedikation und 302,2 mmHg mit Prämedikation gemessen. Diese Ergebnisse liegen

DISKUSSION

weit unter den in der Literatur beschriebenen Werten von 360 bis 460 mmHg beim Meerschweinchen unter Isofluran mit reiner Sauerstoffzufuhr (SEIFEN et al. 1989). Eventuell spielt die Tatsache, dass die Tiere im vorliegenden Versuch teilweise mit starken Atembeschwerden zu kämpfen hatten, trotz der Verwendung von reinem Sauerstoff als Trägergas dabei eine Rolle. In der zitierten Literaturstelle traten keinerlei Komplikationen auf, die eine verminderte Aufnahme des Narkosegases hätten verursachen können. Da HASKINS (1992c) bei Raumlufatmung P_aO_2 -Werte von über 90 mmHg klinisch betrachtet als ausreichend einstuft, sind die Abweichungen des Sauerstoffpartialdrucks in der vorliegenden Arbeit irrelevant, zumal die Ergebnisse der Messung in der Aufwachphase mit 107,9 bzw. 101,6 mmHg ebenfalls auf eine ausreichende Oxygenierung hindeuten.

Das arterielle **Standardbikarbonat** liegt mit 22,27 mmol/l ohne Prämedikation bzw. 22,97 mmol/l mit Prämedikation während der Narkose im physiologischen Normbereich beim Meerschweinchen von $24,4 \pm 2,8$ mmol/l (BAR-ILAN und MARDER 1980).

BAR-ILAN und MARDER (1980) geben als physiologischen Wachwert für den **Basenexzess** $0,4 \pm 2,1$ mmol/l an. Unter Isofluran liegt der BE_a allerdings mit $-7,7$ ohne Prämedikation bzw. $-6,3$ mmol/l mit Prämedikation deutlich unter diesem angegebenen Normbereich. Als eine Ursache für dieses Basendefizit kommt die Entstehung einer Ischämie der kanülierten Hintergliedmaße in Betracht, die wiederum eine Laktatanreicherung im Blut zur Folge hat (LARSEN 1999b). Gegen diese Annahme spricht allerdings der leichte Anstieg des Basenexzesses in der Aufwachphase auf $-6,8$ bzw. $-5,6$ mmol/l, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Kanülierung der Hintergliedmaße andauert.

Eine weitere Erklärung für den anhaltenden niedrigen Basenexzess ist eventuell die Entwicklung einer metabolischen Azidose parallel zur bereits beschriebenen respiratorischen Azidose. Dazu passt auch die Beobachtung, dass die Meerschweinchen in der Aufwachphase trotz Heizkissen ein starkes Kältezittern entwickeln, was den Stoffwechsel in der Muskulatur enorm erhöht.

4.3.8 Histologie

Da alle Lungenpräparate mit massiven Veränderungen von Meerschweinchen stammen, die nicht prämediziert wurden, könnte dies darauf hindeuten, dass Isoflurannarkosen ohne Prämedikation mit Atropin vermehrt zu Bronchospasmen und Atelektasen führen.

Allerdings stammen nur 75 % der unauffälligen Lungenpräparate von prämedizierten Tieren. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass auch noch andere Einflussfaktoren bei der Entstehung der beschriebenen Lungenveränderungen eine Rolle spielen.

Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass bei einem Tier histologisch der parasitäre Befall mit Lungenwürmern nachgewiesen werden konnte. Zudem musste ein Meerschweinchen aus der Kontrollgruppe genommen werden, da ebenfalls Wurmeier in der Lunge nachgewiesen wurden. Weiterhin fiel bei der Betrachtung der Trachea-Bifurkation auf, dass bei 6 Tieren die örtlichen Lymphknoten stark vergrößert waren. Dieser Befund deutet ebenfalls auf eine bereits länger bestehende Vorschädigung des Respirationstraktes hin.

Aufgrund der durchgeführten klinischen Untersuchung konnten allerdings keine Anzeichen für eine Schädigung des Respirationstraktes gefunden werden.

Ob die bereits vorher bestandenen Lungenveränderungen einen allergischen, parasitären oder infektiösen Ursprung haben, bleibt ungeklärt.

Ausserdem müssen die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl von Präparaten mit der gleichen Schnittebene relativiert werden.

4.4 Schlussbetrachtung

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Narkosestudie stellt die Inhalationsnarkose mit Isofluran eine chirurgisch belastbare Anästhesieform beim Meerschweinchen dar. Sevofluran hingegen erweist sich als ungeeignet für Meerschweinchen.

Weiterhin ist die Prämedikation mit dem Parasympatholytikum Atropin dringend zu empfehlen, um eine vermehrte Salivation während der Induktion mit Isofluran zu verhindern. Diese Speichelproduktion kann sonst zu massiven Atemproblemen beim Meerschweinchen führen. Zudem liegt die periphere Sauerstoffsättigung unter Atropin-Einfluss deutlich höher als ohne Prämedikation (siehe Abb. 3-27). Allerdings deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass bei einer Inhalationsnarkose, die eine Dauer von 30 Minuten überschreitet, eine Ansammlung von Schleim im oberen und unteren Respirationstrakt durch die Prämedikation nicht verhindert werden kann. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte die Isoflurannarkose beim Meerschweinchen nur für kurze chirurgische Eingriffe eingesetzt werden. Welche Wirkung eine mögliche Nachdosierung von Atropin in der Narkosephase hat, wurde nicht untersucht. In diesem Zusammenhang wäre ein Einsatz des länger wirkenden Anticholinergikums Glycopyrrolat zu erproben.

Im Vergleich zu Sevofluran ist die Einschlafzeit unter Isofluran trotz größerem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten kürzer und der Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem geringer. Obwohl Isofluran nicht so atemdepressiv wie Sevofluran ist, stellt die stark absinkende Atemfrequenz auch unter Isofluran ein beachtliches Narkoserisiko dar. Um dieses zu minimieren, ist ein lückenloses Narkosemonitoring ebenso wie die exogene Wärmezufuhr und das Bereithalten einer Sauerstoffquelle bei möglichen Atemproblemen unerlässlich.

Sevofluran hat beim Meerschweinchen einen stark bradykarden Effekt und dies könnte eine Erklärung für die häufig eintretende Schnappatmung sein. Ob eine speziesspezifische Reaktion auf das Narkosegas für die Entwicklung der Schnappatmung verantwortlich ist, bleibt ungeklärt.

Im Vergleich mit den gängigen Injektionsanästhesien beim Meerschweinchen ist die Inhalationsanästhesie mit Isofluran ebenfalls eine sichere und gut steuerbare Narkose.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In einer experimentellen Narkosestudie werden die Inhalationsanästhetika Iso- und Sevofluran in ihrer Anwendung bei 32 adulten weiblichen Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) mit durchschnittlich 864 ± 58 g KGW verglichen. Zudem wird die empfohlene Prämedikation mit Atropin zur Verminderung der Salivation während der Induktionsphase auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Dabei werden die Wirkungen der Anästhetika und des Anticholinergikums anhand der Parameter Atem- und Pulsfrequenz, Körpertemperatur und SpO₂ sowie der Reflexaktivität untersucht. Ebenso werden sowohl die Salivationsmenge als auch klinische und histopathologische Veränderungen am Respirationstrakt dokumentiert. Der invasive Hauptversuch schließt die Blutdruckmessung und eine wiederholte Bestimmung der Blutgas- und Säure-Basen-Werte mit ein.

Alle Tiere werden in randomisierter Reihenfolge nach dem „cross-over“-Prinzip mit Isofluran und Sevofluran anästhesiert und erhalten in jeder Gruppe jeweils einmal eine Prämedikation mit Atropin oder physiologischer NaCl-Lösung. Die statistische Auswertung erfolgt deskriptiv über die Parameter Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (STD). Dabei wird die parametrische Varianzanalyse (Repeated Measures ANOVA) und der BONFERRONI Multiple Comparison Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ für signifikant und $p < 0,01$ für hoch signifikant angewendet.

Bei einer Narkosegaskonzentration von 5,8 Vol.% Isofluran und 7,8 Vol.% Sevofluran und einem Sauerstoffflow von 2 l/min erfolgt die Einleitung rasch und ohne Exzitationen. Die Meerschweinchen benötigen anschließend eine Initialkonzentration von 4,1 Vol.% Isofluran bei einem Sauerstoffflow von 0,2 l/min und 7,1 Vol.% Sevofluran bei einem Sauerstoffflow von 0,4 l/min, um chirurgisch tolerant zu sein. Mit steigender Narkosedauer sinkt die benötigte Konzentration auf 3,1 bzw. 6,1 Vol.% ab.

Unter der Sevoflurannarkose entwickeln 71 % der Tiere innerhalb der ersten 25 Minuten eine Schnappatmung, gefolgt von einem Atemstillstand, der den Abbruch der Untersuchung erzwingt. Der invasive Hauptversuch wird deshalb nur unter Isofluran durchgeführt.

Nachdem die Pulsfrequenz in den ersten 10 Minuten nach der Applikation von Atropin von durchschnittlich 220 auf 262 Schläge/min angestiegen ist, hat das Alkaloid während der Narkosephase keinerlei Auswirkungen mehr auf das Herz-Kreislaufsystem. Auch die Atemfrequenz wird durch Atropin nicht beeinflusst und beträgt 10 Minuten nach Applikation durchschnittlich 114 Züge/min.

ZUSAMMENFASSUNG

Während durch die Atropingabe eine Salivation in der Induktionsphase eindeutig verhindert werden kann, wird der Speichel besonders im Kehlkopfbereich eingedickt und führt zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Atemproblemen trotz Atropin-Injektion.

Die Einschlafphase unter Isofluran ist hoch signifikant kürzer (185 ± 22 sec) als unter Sevofluran (272 ± 61 sec) und die nicht prämedizierten Meerschweinchen speicheln während der Isoflurannarkose signifikant mehr ($0,26 \pm 0,1$ ml) als unter Sevofluran ($0,04 \pm 0,05$ ml). Während sich die Pulsfrequenz der nicht prämedizierten Isofluran-Gruppe bei 242 ± 25 Schläge/min einpendelt, beträgt diese in der nicht prämedizierten Sevofluran-Gruppe nur 196 ± 20 Schläge/min. Bei den prämedizierten Gruppen beträgt die Pulsfrequenz 244 ± 23 Schläge/min unter Isofluran und 201 ± 24 Schläge/min unter Sevofluran. Ohne die Prämedikation mit Atropin beträgt die durchschnittliche Atemfrequenz unter Isofluran 27 ± 12 und unter Sevofluran 24 ± 9 Züge/min. Eine Prämedikation bewirkt eine durchschnittliche Atemfrequenz von 25 ± 10 Züge/min unter Isofluran und 29 ± 13 Züge/min unter Sevofluran. Im invasiven Hauptversuch wird ein mittlerer arterieller Blutdruck von nur $47,7 \pm 4,4$ mmHg bei der nicht prämedizierten und $45,4 \pm 5,2$ mmHg bei der prämedizierten Isofluran-Gruppe ermittelt.

Der pH_a -Wert beträgt für die prämedizierte Isofluran-Gruppe $7,136 \pm 0,069$ und für die nicht prämedizierte Gruppe $7,121 \pm 0,090$. Während der Narkosephase werden erhöhte P_aCO_2 -Werte von $68,5 \pm 16,9$ mmHg in der Isofluran/Atropin- und $69,8 \pm 21,4$ mmHg in der Isofluran-Gruppe gemessen. Der Standardbikarbonat-Wert liegt mit $22,3 \pm 2,6$ mmol/l ohne Prämedikation und $23,0 \pm 2,8$ mmol/l mit Prämedikation im physiologischen Normbereich. Der Basenüberschuss ist sowohl mit Prämedikation ($-6,3 \pm 1,9$ mmol/l) als auch ohne Prämedikation ($-7,7 \pm 2,1$ mmol/l) negativ.

In der Aufwachzeit unterscheiden sich die Tiere der Isofluran-Gruppen nur geringfügig von den Tieren der Sevofluran-Gruppen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Isofluran eine zuverlässige und gut steuerbare Inhalationsnarkose für das Meerschweinchen darstellt. Allerdings sollte stets eine Prämedikation mit dem Parasympatholytikum Atropin erfolgen.

Von der Anwendung von Sevofluran beim Meerschweinchen ist bis zu einer weiteren Abklärung dringend abzuraten. Die Ursache für die häufige Entwicklung einer Schnappatmung bedarf weiterer Forschung in der Zukunft.

6 SUMMARY

Clinical evaluation of inhalation anaesthesia with isoflurane or sevoflurane and with or without atropine-premedication in the guinea pig (*Cavia porcellus*)

In an experimental study about inhalation anaesthesia in 32 guinea pigs (female, mean bw 864 ± 58 g) the inhalation anaesthetics isoflurane and sevoflurane are compared in their effect on respiratory and pulse rate, body temperature, SpO₂ and reflex activity. Also the effect of atropine-premedication on the reduction of salivation is tested. Therefore the amount of saliva, clinical and histopathological changes in the respiratory tract are documented. The invasive part of the study includes the measurement of blood pressure, blood gas values and acid-base variables.

After premedication with atropine or NaCl the animals were randomly assigned to the isoflurane or sevoflurane group using a „cross-over“-design. Statistical analysis is performed in a descriptive way (stated as mean \pm SD) and the level of significance is stated as $p < 0,05$ (significant) and $p < 0,01$ (highly significant) using the parametric analysis of variance (repeated measures ANOVA) and the BONFERRONI multiple comparison test.

Induction is performed in a whole body chamber with 5,8 Vol.% isoflurane and 7,8 Vol.% sevoflurane and an oxygen flow of 2 l/min. The anaesthesia is continued via a face mask and the animals reach surgical anaesthesia by reflex-testing with an isoflurane concentration of 4,1 Vol.% and an oxygen flow of 0,2 l/min respectively 7,1 Vol.% sevoflurane and an oxygen flow of 0,4 l/min. During the experiment the required concentration is 3,1 Vol.% isoflurane and 6,1 Vol.% sevoflurane.

Under sevoflurane unexpectedly 71 % of the guinea pigs develop breathing problems followed by respiratory arrest in the first 25 min of the experiment. In these cases the experiment has been stopped and for that reason the invasive part of the study has been continued under isoflurane only.

During the first 10 min after atropine-application the pulse rate increases from 220 to 262 beats/min. The respiratory rate is not affected by atropine and 10 min after application the respiratory rate is 114 breaths/min. Salivation in the induction time can be effectively prevented by atropine-premedication. But in the following time the saliva is thickened particularly in the larynx and causes breathing problems in spite of atropine-injection.

Induction time is highly significantly shorter under isoflurane (185 ± 22 sec) than under sevoflurane (272 ± 61 sec) and the guinea pigs salivate significantly more ($0,26 \pm 0,1$ ml)

SUMMARY

under isoflurane than under sevoflurane ($0,04 \pm 0,05$ ml). The pulse rate is 242 ± 25 beats/min (isoflurane) respectively 196 ± 20 beats/min (sevoflurane) in groups without premedication and 244 ± 23 beats/min (isoflurane) respectively 201 ± 24 beats/min (sevoflurane) in groups with atropine-premedication. Under isoflurane the respiratory rate decreases down to 27 ± 12 breaths/min without premedication and to 25 ± 10 breaths/min with premedication. Under sevoflurane the respiratory rate is 24 ± 9 breaths/min without and 29 ± 13 breaths/min with atropine-premedication.

In the invasive part of the study the mean arterial blood pressure decreases dramatically down to $45,4 \pm 5,2$ mmHg in the atropine-premedicated isoflurane group and down to $47,7 \pm 4,4$ mmHg in the isoflurane group without atropine-premedication. Arterial pH decreases down to $7,136 \pm 0,069$ in the premedicated isoflurane group and down to $7,121 \pm 0,090$ in the isoflurane group without premedication. During the invasive experiments the P_aCO_2 increases up to $68,5 \pm 16,9$ mmHg (atropine-premedicated) and up to $69,8 \pm 21,4$ mmHg (not atropine-premedicated). Arterial HCO_3^- is without ($22,3 \pm 2,6$ mmol/l) and with ($23,0 \pm 2,8$ mmol/l) atropine-premedication on a physiological level. The base-excess is negative with ($-6,3 \pm 1,9$ mmol/l) or without ($-7,7 \pm 2,1$ mmol/l) premedication of atropine.

Concerning to the recovery time animals of the isoflurane group and the sevoflurane group differ only negligibly.

Isoflurane is a useful and safe inhalation anaesthetic in the guinea pig and the premedication of atropine is always recommended.

The use of sevoflurane is not recommended because of the development of severe breathing problems.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, R. (2001):

Cholinergic pharmacology: autonomic drugs.

In: Adams R. (Hrsg): Veterinary pharmacology and therapeutics.

Iowa State University Press, Ames, 8th ed., 130-2

ALEF, M. (1999):

Eigenschaften gängiger Inhalationsanästhetika.

Kleint. konkr., 1: 10-6

ALEF, M., OECHTERING, G. (1998):

Überlegungen zum Narkoserisiko.

Tierärztl. Prax., 26: 302-14

ALEF, M., OECHTERING, G., KIEFER, I. (1999):

Das Inhalationsnarkosegerät.

Kleint. konkr., 2: 12-23

ARROYO, J.L., DAWSON, E., REINER, R.P., GONIMA, E., CARRASCOSA, F. (1986):

Effect of isoflurane and halothane on the endocrine system.

In: Lawin P., Van Aken, H., Puchstein C. (eds): Isoflurane.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 317-22

BADEN, J. M., KELLEY, M., WHARTON, R.S., HITT, B.A., SIMMON, V.F., MAZZE, R.I. (1977):

Mutagenicity of halogenated ether anesthetics.

Anesthesiol., 46: 346-50

BAR-ILAN, A., MARDER, J. (1980)

Acid base status in unanesthetized, unrestrained guinea pigs.

Pflügers Arch., 384: 93-7

BARZAGO, M.M., BORTOLOTTI, A., STELLARI, F.F., PAGANI, C., MARRARO, G., BONATI, M. (1994):

Respiratory and hemodynamic functions, blood-gas parameters, and acid-base balance of ketamine-xylazine anesthetized guineapigs.

Lab. Anim. Sci., 44: 648-50

BECHTOLD, S.V., ABRUTYN, D. (1991):

An improved method of endotracheal intubation in rabbits.

Lab. Anim. Sci., 41: 630-1

BEN, M., DIXON, R.L., ADAMSON, R.H. (1969):

Anesthesia in the rat.

Fed. Proc., 4: 1522-7

- BERNARD, J.M., WOUTERS, P.F., DOURSOUT, M.F., FLORENCE, B., CHELLY, J.E., MERIN, R.G. (1990):
Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs.
Anesthesiol., 72: 659-62
- BETT, N.J., HYND, J.W., GREEN, C.J. (1980):
Successful anaesthesia and small-bowel anastomosis in the guineapig.
Lab. Anim., 14: 225-8
- BLAIR, E. (1971):
Hypothermia.
In: Soma L.R. (ed.): *Textbook of veterinary anaesthesia*.
Williams & Wilkins, Baltimore, 555-79
- BLOUIN, A., CORMIER, Y. (1987):
Endotracheal intubation in guinea pigs by direct laryngoscopy.
Lab. Anim. Sci., 37: 244-5
- BÖHRER, H., FROST, L., FUNK, W. (1987):
Direct observation of microcirculation in isoflurane anesthesia.
Anästh. Intensivther. Notfallmed., 22: 84-9
- BRASS, W., SCHUTT, I. (1975):
Narkose bei Hund und Katze.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 88: 286-9
- BROWN, J.N., THORNE, P.R., NUTTALL, A.L. (1989):
Blood pressure and other physiological responses in awake and anesthetized guinea pigs.
Lab. Anim. Sci., 39(2): 142-8
- BRUNSON, D.B. (1997):
Pharmacology of inhalation anesthetics.
In: Kohn D.F., Wixson S.K., White, W.J., Benson G.J. (eds.): *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*.
Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, 29-40
- CONZEN, P., VOLLMAR, B., HABAZETTL, H., FRINK, E.J., PETER, K., MESSMER, K. (1992):
Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats.
Anesth. Analg., 74: 79-88
- CONZEN, P. (1996a)
Einführung.
In: Conzen P. und Hobbhahn J. (Hrsg.): *Sevofluran Kompendium*.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 1: 1-8

- CONZEN, P. (1996b):
HerzKreislauffunktion und Sevofluran.
In: Conzen P., Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 4: 14-29
- CONZEN, P. (1996c):
Sevofluran und die Leber.
In: Conzen P., Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 4: 51-5
- CONZEN, P. (1996d)
Einflüsse von Sevofluran auf die Nierenfunktion.
In: Conzen P., Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, 4: 56-8
- CONZEN, P, HOBBAHN, J. (1996):
Inhalationsanästhetikum.
In: Conzen P. und Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 2: 18-26
- CONZEN, P., NUSCHELER, M. (1996):
Neue Inhalationsanästhetika.
Anaesth., 45: 674-93
- COOK, T.L., BEPPU, W.J., HITT, B.A., KOSEK, J.C., MAZZE, R.I. (1975):
A Comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats.
Anesth. Analg., 54: 829-34
- COOKE, S.W. (1987):
Anaesthesia of guinea pigs and reversing pneumothorax.
Vet. Rec., 28: 309 (abstract)
- CRAWFORD, M., LERMAN, J., SALDIVIA, V., CARMICHAEL, F. (1992):
Haemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation.
Anesth. Analg., 75: 1000-6
- CROMWELL, T.H., EGER, E.I., STEVENS, W.C., DOLAN, W.M. (1971):
Furane uptake, excretion, and blood solubility in man.
Anesthesiol., 35: 401-8
- DODMAN, N.H. (1992):
Precautions when using isoflurane.
Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 22: 332-34
- DOI, M., KATOH, T., TAKII, T., YURA, M., IKEDA, K. (1987):
The respiratory effects of sevoflurane in dogs.
Masui, 36: 1053-7

- DOI, K., KASABA, T., KOSAKA, Y. (1988):
A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neuron in cats.
Masui, 37: 1466-77
- DOI, M., IKEDA, K. (1989):
Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma.
Anesthesiol., 70: 360-3
- DOI, M., IKEDA, K. (1993):
Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane.
Can. J. Anaesth., 40: 122-6
- DRUMMOND, J.C., TODD, M.M., SHAPIRO, H.M. (1983):
Minimal alveolar concentrations for halothane, enflurane, and isoflurane in the cat.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 182: 1099-101
- DUDZIAK, R., VETTERMANN, J. (1996):
Aufnahme, Verteilung und Metabolismus von Sevofluran.
Anaesth., 45: 1-9
- EGER, E.I., SANMANN, L.J., BRANDSTATER, B. (1965):
Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency.
Anesthesiol., 26: 756-63
- EGER, E.I. (1981):
Isoflurane: A review.
Anesthesiol., 55: 559-76
- EGER, E.I. (1994):
New inhaled anesthetics.
Anesthesiol., 80: 906-22
- EGER, E.I., KOBLIN, D.D., BOWLAND, T., IONESCU, P., LASTER, M.J., FANG Z., GONG, D., SONNER, J., WEISKOPF, R.B. (1997):
Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers.
Anesth. Analg., 84: 160-68
- ERHARDT, W., GEISSDÖRFER, K., SCHINDELE, M. (1986):
Die Anästhesie bei Hasen und Nagetieren.
Kleintierprax., 31: 333-42
- ERHARDT, W. (1992):
Anästhesie beim Tier.
In: Kronberger L. (Hrsg.): Experimentelle Chirurgie.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 52-76

- ERHARDT, W., HENKE, J., BRILL, T. (1994):
Die Anästhesie beim Versuchstier.
In: Scheuber H.P. (Hrsg.): „3R“ Handbuch, Thomas Denner Verlag, München, 1-56
- ERHARDT, W., POST, C., KOCH, M., JANCZEWSKI, M., VOGL, E., BRILL, T., HENKE, J. (1995):
Zur Kammer-Masken-Inhalationsnarkose bei der Ratte im (fast)-geschlossenen Kreissystem.
33. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS, Aachen, V 11, 37 (abstract)
- FANG, Z.X., EGER, E.I., LASTER, M.J., CHORTKOFF, B.S., KANDEL, L., IONESCU, P. (1995):
Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane and sevoflurane by soda lime and Baralyme.
Anesth. Analg., 80: 1187-93
- FANG, Z.X., KANDEL, L., LASTER, M.J., IONESCU, P., EGER, E.I. (1996):
Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme® and Soda Lime.
Anesth. Analg., 82: 775-81
- FARA, J.W., CATLETT, R.H. (1971):
Cardiac response and social behaviour in the guinea pig (*cavia porcellus*).
Anim. Behav., 19: 514-23
- FEE, J.P.H., THOMPSON, G.H. (1997):
Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics.
Drug Safety, 16: 157-70
- FEHR, M. (1984):
Narkose bei Heimtieren.
Kleintierprax., 29: 313-8
- FLECKNELL, P.A. (1987):
Anaesthesia of common laboratory species: special considerations.
In: Flecknell P.A. (ed.): Laboratory animal anaesthesia.
Academic Press, London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto, 89-111
- FLECKNELL, P.A., CRUZ, I.J., LILES, J.H., WHELAN, G. (1996):
Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber.
Lab. Anim., 30: 67-74
- FLECKNELL, P.A., ROUGHAM, J.V., HEDENQVIST, P., FOX, C., HOGG, S. (1997):
Induction of anaesthesia with sevoflurane in the rabbit-a comparison with isoflurane.
6th International congress of veterinary anaesthesiology, Thessaloniki, Greece.
Proceedings, 144 (abstract)

FOSTER, W.M., BERGOFKY, E.H., BOHNING, D.E., LIPPMANN, M., ALBERT, R.E. (1976):

Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance in man.
J. Appl. Physiol., 41: 146-52

FRANZ, D.R., DIXON, R.S. (1988):

A mask system for halothane anesthesia of guinea pigs.
Lab. Anim. Sci., 38: 743-4

FREY, H.H., SCHULZ, R., WERNER, E. (1996):

Narkotica und Anaesthetica.

In: Frey H.-H., Löscher W. (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 145-63

FRINK, E.J., GHANTOUS, H., MALAN, T.P., MORGAN, S., FERNANDO, J.,

GANDOLFI, A.J., BROWN, B.R. (1992a):

Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function.

Anesth. Analg., 74: 231-5

FRINK, E.J., MALAN, T.P., ATLAS, M., DOMINGUEZ, L.M., DINARDO, J.A., BROWN, B.R. (1992b):

Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients.

Anesth. Analg., 74: 241-5

FRINK, E.J. (1995):

The hepatic effects of sevoflurane.

Anesth. Analg., 81: 46-50

FRINK, E.J., NOGAMI, W.M., MORGAN, S.E., SALMON, R. (1997):

High carboxyhemoglobin concentrations occur in swine during desflurane anesthesia in the presence of partially dried absorbents.

Anesthesiol., 87: 308-16

FUNK, B. (1996):

Narkosebedingte Hypothermie bei Kaninchen und Meerschweinchen.

Prakt. Tierarzt, 1: 21-7

GAUß, Y. (IN VORBER.)

Zur Injektionsnarkose mit Fentanyl/Medetomidin/Midazolam mit vollständiger Antagonisierung im Vergleich zur Teilantagonisierung beim Meerschweinchen

Vet. Med. Diss., München

GELMAN, S., FOWLER, C.P., SMITH, L.R. (1984):

Regional blood flow during isoflurane and halothane anaesthesia.

Anesth. Analg., 63: 557-65

GILL, R., MARTIN, C., MCKINNON, T., CUNNINGHAM, D., SIBBALD, W.J. (1995):
Sepsis reduces isoflurane MAC in normotensive animal model of sepsis.
Can. J. Anaesth., 42: 631-5

GILROY, B.A., HABERSTROH, J. (1992):
Apparative Ausrüstung.
In Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 107-26

GINDER, M. (2000):
Erprobung eines Inhalationskreissystems mit vorgeschaltetem bzw. integriertem Verdampfer
für Isofluran unter Minimal-Flow-Bedingungen bei der Ratte.
Vet. Med. Diss., München

GREEN, C.J. (1975):
Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory
animals.
Lab. Anim., 9: 161-78

GREEN, C.J. (1982):
Orders lagomorpha, rodentia, insectivora and chiroptera.
In: Green C.J. (ed.): Animal anesthesia.
Laboratory Animals LTD, London, 2nd ed., 131-61

HALL, L.W., CLARK, K.W., TRIMM, C.M. (2001):
Anaesthesia of the species.
In: Hall L.W., Clarke K.W., Trimm C.M. (eds.): Veterinary anaesthesia.
W.B. Saunders, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto,
10th ed., 463-70

HAMEL, I. (1990):
Körpertemperatur.
In: Hamel I. (Hrsg.): Das Meerschweinchen-Heimtier und Patient.
VEB Gustav Fischer, Jena, 98-100

HANAKI, C., FUJII, K., MORIO, M., TASHIMA, T. (1987):
Decomposition of sevoflurane by sodalime.
Hiroshima J. Med. Sci., 36: 61-7

HAPKE, H.-J. (1987):
Allgemeine Toxikologie.
In: Hapke H.-J. (Hrsg.): Toxikologie für Veterinärmediziner.
Ferdinand Enke Verlag, 2. Aufl., 38-41

HARKIN, C.P., PAGEL, P.S., KERSTEN, J.R., HETTRICK, D.A., WARLTIER, D.C.
(1994):
Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane.
Anesthesiol., 81: 156-67

HARKNESS, J.E., WAGNER, J.E. (1995):

Anesthesia.

In: Harkness J.E., Wagner J.E. (eds.): The biology and medicine of rabbits and rodents. Williams & Wilkins, Baltimore, 96-118

HART, M.V., ROWLES, J.R., HOHIMER, A.R., MORTON, M.J., HOSENPUD, J.D. (1984):

Hemodynamics in the guinea pig after anesthetization with ketamine/xylazine.

Am. J. Vet. Res., 45: 2328-30

HASKINS, S.C. (1992a):

General guidelines for judging anesthetic depth.

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 22: 425-37

HASKINS, S.C. (1992b):

Inhalational anesthetics.

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 22: 297-307

HASKINS, S.C. (1992c):

Monitoring and support.

Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 22: 425-31

HATAKEYAMA, N., ITO Y., MOMOSE, Y. (1993):

Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical and electrophysiologic properties of canine myocardium.

Anesth. Analg., 76: 1327-32

HEAVNER, J.E. (1994):

Physiologic effects of anesthetics and analgesics.

In: Smith A.C., Swindle M.M. (eds.): Research animal anesthesia, analgesia and surgery. Scientists center for animal welfare, Maryland, 41-583

HENKE, J., KOCH, M., BRILL, T., BOLKART, B., JANCZEWSKI, M., ERHARDT, W. (1996a):

Zur Isoflurannarkose beim Kaninchen im geschlossenen Narkosesystem.

Tierärztl. Prax., 24: 604-9

HENKE, J., ROBERTS, U., OTTO, K., LENDL, C., MATIS, U., BRILL, T., ERHARDT, W. (1996b):

Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen.

Tierärztl. Prax., 24: 85-7

HENKE, J. (1998):

Meerschweinchen - Risikopatient bei der Anästhesie.

Kleint. konkr., 1: 36-9

- HIKASA, Y., KAWANABE, H., TAKASE, K., OGASAWARA, S. (1996):
Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats.
Vet. Surg., 25: 234-43
- HIKASA, Y., OHE, N., TAKASE, K., OGASAWARA, S. (1997):
Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane.
Res. Vet. Sci., 63: 205-10
- HOAR, R.M. (1969):
Anesthesia in the guinea pig.
Fed. Proc., 28: 1517-21
- HOBBHAHN, J., CONZEN, P., GOETZ, A., GRANETZNY, T., HABAZETTL, H., BRENDL, W., PETER, K. (1985):
Blood flow in organs during isoflurane anesthesia.
In: Lawin P., Van Aken H., Puchstein C. (eds.): Isoflurane.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 145-53
- HOBBHAHN, J. (1996a):
Der Respirationstrakt.
In: Conzen P., Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 4: 30-5
- HOBBHAHN, J. (1996b):
Pharmakokinetik und Biotransformation von Sevofluran.
In: Conzen P., Hobbhahn J. (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 4: 1-10
- HOCHLEITHNER, M., HOCHLEITHNER, C., ENGEL, K. (1996):
Isoflurannarkose bei Kaninchen, kleinen Nagetieren, Fledermäusen und Igel.
Kleintierprax., 41: 187-90
- HODGSON, D.S. (1992):
The case for nonbreathing circuits for very small animals.
In: Haskins S.C., Klide A.M. (eds.): The veterinary clinics of north america – small animal practice – opinions in small animal anesthesia. Saunders, Philadelphia, London, 397-9
- HOLADAY, D.A., FISEROVA-BERGEROVA, V., LATTO, I.P., ZUMBIEL, M.A. (1975):
Resistance of isoflurane to biotransformation in man.
Anesthesiol., 43: 325-32
- HOLADAY, D.A., SMITH, F.R. (1981):
Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers.
Anesthesiol., 54: 100-6
- HOMI, J., KONCHIGERI, H.N., ECKENHOFF, J.E., LINDE, H.W. (1972):
A new anesthetic agent-Forane®: Preliminary observations in man.
Anesth. Analg., 51: 439-47

- HOSENPUD, J.D., YUNG, N.N., MORTON, M.J. (1983):
Left ventricular pressure-volume relations shift to the left after long-term loss of pericardial restraint.
Circulation, 68: 155-63
- JACOBSON, C. (2001):
A novel anaesthetic regimen for surgical procedures in guineapigs.
Lab. Anim., 35: 271-6
- JANSHON, GP., DUDZIAK, R. (1997):
Interaktion von trockenem Atemkalk mit Enfluran und Sevofluran: Klinischer Bericht über zwei ungewöhnliche Anästhesieverläufe.
Anaesth., 46: 1050-3
- JONES, R.M., SEYMOUR, C. (1986):
Clinical experiences with isoflurane in dogs and horses.
Vet. Rec., 7: 8-10
- JONES, R.M. (1990):
Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade?
Br. J. Anaesth., 65: 527-36
- JONES, R.M., CONZEN, P. (1996):
Toxikologie und klinische Bedeutung der basen-katalysierten Degradation von Sevofluran zu Compound A.
Anaesth., 45: 10-3
- KATOH, T., IKEDA, K. (1987):
The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans.
Anesthesiol., 66: 301-3
- KATOH, T., SUGURO, Y., IKEDA, T., KAZAMA, T., IKEDA K. (1993):
Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane.
Anesth. Analg., 76: 348-52
- KAZAMA, T., IKEDA, K. (1988):
The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane.
J. Anesth., 2, 63-8
- KHASRASCH, E.D, THUMMEL, K.E. (1993):
Identification of cytochrom P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane.
Anesthesiol., 79: 795-807
- KIRK, F.(1980):
Current veterinary therapy.
W.B. Saunders & Co., Philadelphia, London, Toronto, 41-4

- KNOLLE, E., GILLY, H. (2000):
Absorption of carbon dioxide by dry soda lime decreases carbon monoxide formation from isoflurane degradation.
Anesth. Analg., 91: 446-51
- KOLB, E. (1989):
Die Regulation der Körpertemperatur.
In: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 32-48
- KOMATSU, H., OGLI, K. (1987):
Opisthotonus during exposure to isoflurane, enflurane and halothane in mice.
Anesthesiol., 6: 771-4
- KRAMER, S. (1998):
Perioperatives Narkosemanagement bei Kleinsäugetern.
Tierärztl. Prax., 26: 129-35
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. (1989):
Vegetatives Nervensystem.
In: Kuschinsky G., Lüllmann H. (Hrsg): Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 12. Aufl., 72-5
- LALL, A., BUCKNER, S.A. (1976):
Arterial blood gases, pH, hematocrit, hemoglobin, oxygen content and blood pressure, heart rate and rectal temperature of unanesthetized guinea pigs.
Fed. Proc., 35: 853 (abstract)
- LARSEN, R. (1990):
Inhalationsanästhesie.
In: R. Larsen (Hrsg): Anästhesie.
Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 3. Aufl., 189-219
- LARSEN, R. (1999a):
Inhalationsanästhesie.
In: Larsen R. (Hrsg.): Anästhesie.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 6. Auflage, 20-60
- LARSEN, R. (1999b):
Säure-Basen-Haushalt.
In: Larsen R. (Hrsg.): Anästhesie.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 6. Auflage, 261-74
- LERMAN, J. (1993):
Sevoflurane and desflurane in paediatric patients.
Curr. Opin. Anaesth., 6: 527-31
- LERMAN, J., GREGORY, G., WILLIS, M., EGER, E.I. (1984):
Age and solubility of volatile anesthetics in blood.
Anesthesiol., 61: 139-43

- LÖSCHER, W. (1996):
Pharmakologische Beeinflussung des parasympathischen Nervensystems.
In: Frey H.-H., Löscher W. (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 88-105
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., ZIEGLER, A. (1996a):
Pharmaka zur Beeinflussung des Parasympathikus.
In: Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A. (Hrsg.): Taschenatlas der Pharmakologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Auflage, 98-107
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., ZIEGLER, A. (1996b):
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
In: Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A. (Hrsg.): Taschenatlas der Pharmakologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Auflage, 70-5
- MACRAE, D.J., GUERREIRO, D. (1989):
A simple laryngoscopic technique for the endotracheal intubation of rabbits.
Lab. Anim. Sci., 23: 59-61
- MALAN, T.P., KADOTA, Y., MATA, H., FRINK, E.J., BROWN, B.R. (1993):
Renal function after sevoflurane or enflurane anesthesia in the Fischer 344 rat.
Anesth. Analg., 77: 817-21
- MALAN, T.P. (1995):
Sevoflurane and renal function.
Anesth. Analg., 81: 39-45
- MALVIYA, S., LERMAN, J. (1990):
The blood gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults.
Anesthesiol., 72: 793-6
- MARSHALL, L.H., HANNA, C.H. (1956):
Direct measurement of arterial blood pressure in the guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92: 21-32
- MARTIS, L., LYNCH, S., NAPOLI, M.D., WOODS, E.F. (1981):
Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats.
Anesth. Analg., 60: 186-91
- MASUDA, A., HAJI, A., KIRIYAMA, M., ITO, Y., TAKEDA, R. (1995):
Effects of sevoflurane on respiratory activities in the phrenic nerve of decerebrate cats.
Acta Anaesth. Scand., 39: 774-781
- MAZZE, R.I., RICE, S.A., BADEN, J.M. (1985):
Halothane, isoflurane, and enflurane MAC in pregnant and nonpregnant female and male mice and rats.
Anesth., 62: 339-42

- MERIN, R.G. (1986):
Inhalation anesthesia: Today and tomorrow.
In: Lawin P., van Aken H., Puchstein C. (eds.): Isoflurane.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 332-40
- MERIN, R.G. (1993):
New inhalation anesthetics: sevoflurane and desflurane-the ideal inhalation anaesthetics.
Acta Anaesth. Scand., 37: 86-9
- MERKENSCHLAGER, M., HILLER, H. (1975):
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 18: 289-95
- MIRAKHUR, R.K., DUNDEE, J.W., CONOLLY, J.D.R. (1979):
Studies of drugs given before anaesthesia.
Br. J. Anaesth., 51: 339-45
- MITSUHATA, H., SAITOH, J., SHIMIZU, R., TAKEUCHI, H., HASOME, N.,
HORIGUCHI, Y. (1994):
Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs.
Anesthesiol., 81: 1230-4
- MORIO, M., FUJII, K., SATOH, N., IMAI, M., KAWAKAMI, U., MIZUNO, T., KAWAI,
Y., OGASAWARA, Y., TAMURA, T., NEGISHI, A., KUMAGAI, Y., KAWAI, T. (1992):
Reaction of sevoflurane and its degraded products with sodalime: Toxicity of the byproducts.
Anesthesiol., 77: 1155-64
- MUIR, W.W. (1993):
Inhalationsanästhetika.
In: Muir W.W., Hubbel, J.A.E., Skarda, R.T. (Hrsg.): Veterinäranästhesie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 71-6
- MULDER, J.B., HAUSER, J.J. (1984):
A closed anesthetic system for small laboratory animals.
Lab. Anim. Sci., 34: 77-8
- MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H., MATSUNAGA, S., KADOSAWA, T.,
MOCHIZUKI, M., SASAKI, N. (1995):
Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane
and their cardiopulmonary effects in dogs.
J. Vet. Med. Sci., 57: 1007-13
- MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H.-Y., MATSUNAGA, S., SASAKI, N. (1997):
Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane
in dogs.
Am. J. Vet. Res., 58: 885-90

MUTSCHLER, E., GEISSLINGER, G., KROEMER, H.K., SCHÄFER-KORTING, M. (2001):

Belladonna Alkaloide und verwandte tertiäre Amine.

In: Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schäfer-Korting M. (Hrsg.): Mutschler Arzneimittelwirkung.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 8. Aufl., 360-1

NADEL, J.A. (1980):

Autonomic regulation of airway smooth muscle.

In: Nadel J.A. (ed.): Physiology and pharmacology of the airways.

Dekker, New York, 217-57

NEWBERG, L.A., MILDE, J.H., MICHENFELDER, J.D. (1984):

Systemic and cerebral effects of isoflurane-induced hypotension in dogs.

Anesthesiol., 60: 541-6

NÜRNBERG, A. (IN VORBER.):

Zur Inhalationsanästhesie beim Chinchilla-Isofluran und Sevofluran.

Vet. Med. Diss., München

PADDLEFORD, R.R., ERHARDT, W. (1992a):

Allgemeinanästhesie.

In Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 37-83

PADDLEFORD, R.R., ERHARDT, W.

(1992b):

Anticholinergika und Anästhetika zur Prämedikation von Allgemeinanästhesien.

In Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 19-33

PADDLEFORD, R.R. (1996):

Pulmonary dysfunction.

In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb and Jones` veterinary anesthesia.

Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Hongkong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 3rd ed., 771-5

PADDLEFORD, R.R. (1999):

Preanesthetic agents.

In: Paddleford R.R. (ed.): Manual of small animal anaesthesia.

W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2nd ed., 12-30

PARKES, M.J. (1987):

Anaesthesia in the pregnant guinea pig.

Vet. Rec., 121: 512-4

PLUMB, D.C. (1995):

Drug monographs.

In: Veterinary drug handbook.

Iowa State University Press, Ames, 2nd ed., 1-712

POST, C. (1997):

Zur Inhalationsanästhesie bei der Ratte in einem Kreissystem mit Minimal-Flow.

Vet. Med. Diss., München

RADDE, G.R., HINSON, A., CRENSHAW, D., TOTH, L.A. (1996):

Evaluation of anaesthetic regimens in guineapigs.

Lab. Anim., 30: 220-7

RECHKEMMER, G., ENGELHADT, W. (1981):

Eine kombinierte Injektions- und Inhalationsnarkose beim Meerschweinchen.

Dtsch. Tierärztl. Wschr., 88: 393-6

ROBERTS, U. (1993)

Zur Anästhesie beim Meerschweinchen mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin.

Vet. Med. Diss., München

SACKNER, M.A., GILLETTE, A.C., RICHARD, D.D. (1977):

Effects of nebulized ipratropium bromide and atropine sulfate on tracheal mucous velocity and lung mechanics in anesthetized dogs.

Respiration, 34: 181-5

SHELLER, M.S., TATEISHI, A., DRUMMOND, J.C., ZORNOW, M.H. (1988):

The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit.

Anesthesiol., 68: 548-51

SCHULTE AM ESCH, J., KOCHS, E., BAUSE, H. (2000):

Vorbereitung des Patienten zur Anästhesie.

In: Anästhesie und Intensivmedizin.

MLP, Duale Reihe, Thieme Verlag, Stuttgart, 66-7

SCHURIAN, F. (2000):

Zum Einsatz von Sevofluran beim Syrischen Goldhamster (*Mesocricetus auratus*)-eine Vergleichsstudie zu Halothan und Isofluran

Vet. Med. Diss., München

SEDGWICK, C.J., ERHARDT, W., KORBEL, R., LENDL, C. (1992):

Anästhesie bei Reptilien, Vögeln, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern.

In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie beim Kleintier.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 361-84

SEIFEN, A.B., KENNEDY, R.H., BRAY, J.P., SEIFEN, E. (1989):
Estimation of minimum alveolar concentration (MAC) for halothane, enflurane and isoflurane in spontaneously breathing guinea pigs.
Lab. Anim. Sci., 39: 579-81

SHICHINO, T., MURAKAWA, M., ADACHI, T., NAKAO, S., SHINOMURA, T.,
KURATA, J., MORI, K. (1997):
Effects of isoflurane on in vivo release of acetylcholine in the rat cerebral cortex and striatum.
Acta Anaesth. Scand., 41: 1335-40

SHIRAISHI, Y., IKEDA, K. (1990):
Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane.
J. Clin. Anesth., 2: 381-6

SHORT, C.E. (1987):
Inhalant anesthetics.
In: Short C.E. (ed.): Principles and practice of veterinary anesthesia.
Williams & Wilkins, Baltimore, 70-90

SHRADER, R.E., EVERSON, G.J. (1968):
Intravenous injection and blood sampling using cannulated guinea pigs.
Lab. Anim. Care, 18: 214-9

SKARDA, R.T. (1993a):
Anästhesietechniken bei Vögeln, Fischen, Reptilien, Amphibien, Nagern und exotischen Katzen.
In: Muir W.W., Hubbel J.A.E., Skarda R.T. (Hrsg.): Veterinäranaesthesie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 216-20

SKARDA, R.T. (1993b):
Narkosegeräte und deren Wartung.
In: Muir W.W., Hubbel J.A.E., Skarda R.T. (Hrsg.): Veterinäranaesthesie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 117-30

SOMA, L.R. (1971):
Preanesthetic medication.
In: Soma L.R. (ed): Textbook of veterinary anesthesia.
The Williams & Wilkins company, Baltimore, 137-8

STARKE, K. (1996):
Muskarinrezeptor-Antagonisten.
In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 7. Aufl., 138-44

STEFFEY, E.P., HOWLAND, D. (1977):
Isoflurane potency in the dog and cats.
Am. J. Vet. Res., 38: 1833-6

STEFFEY, E.P. (1996):

Inhalation Anesthetics.

In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb and Jones` veterinary anesthesia. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Hongkong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 3rd ed., 297-329

STEVENS, W.C., CROMWELL, T.H., HALSEY, M.J., EGER, E.I., SHAKESPEARE, T.F.,
BAHLMAN, S.H. (1971):

The cardiovascular effects of a new inhalational anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension.

Anesthesiol., 35: 8-16

STRACK, T. (2002):

Vergleichsuntersuchungen zur Inhalationsanästhesie mit Isofluran oder Sevofluran beim Gerbil.

Vet. Med. Diss., München

STRUM, D.P., EGRER, E.D., JOHNSON, B.H., STEFFEY, E.P., FERRELL, L.D. (1987):

Toxicity of sevoflurane in rats.

Anesth. Analg., 66: 769-73

STUTH, E.A.E., TONKOVIC-CAPIN, M., KAMPINE, J.P., ZUPERKU, E.J. (1992):

Dose-dependent effects of isoflurane on the CO₂ responses of expiratory medullary neurons and the phrenic nerve activities in dogs.

Anesthesiol., 76: 763-74

TACKE, S., XIONG, H., ÖZDEN, K., SCHIMKE, E. (1997):

Sevofluran (SEVOrane®) zur Inhalationsanästhesie bei Hund und Katze.

In: 43. Jahrestagung der Fachgruppe Kleintierkrankheiten. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V., ed. Gießen, 516-20

TAKAHASHI, H., MURATA, K., IKEDA, K. (1993):

Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs.

Br. J. Anaesth., 71: 551-5

TARG, A., YASUDA, N., EGER, E.I. (1989):

Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit.

Anesth. Analg., 69: 218-25

THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. (1996):

Preanesthetics and anesthetic adjuncts.

In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb and Jones` veterinary anesthesia. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Hongkong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 3rd ed., 183-5

TOBER-MEYER, B. (1977):

Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern.

Kleintierprax., 22: 335-46

- UNGEMACH, F.R. (1999):
Pharmakotherapie des Respirationstraktes.
In: Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
Parey Verlag, Berlin, 4. Aufl., 178-80
- VEBER, B., DUREUIL, B., VIRES, N., AUBIER, M., PARIENTE, R., DESMONTS, J.M. (1989):
Effects of isoflurane on contractile properties of diaphragm.
Anesthesiol., 70: 684-8
- VIVIEN, B., CORIAT, P., RIOU, B. (1997a):
Minimal alveolar concentration of halothane and isoflurane in normal and cardiomyopathic hamsters.
Br. J. Anaesth., 78: 43 (abstract)
- VIVIEN, B., HANOUIZ, J.L., GUEUGNIAUD, P.Y., LECARPENTIER, Y., CORIAT, P., RIOU, B. (1997b):
Myocardial effects of halothane and isoflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy.
Anesthesiol., 87: 1406-16
- WADE, J.G., STEVENS, W.C. (1981):
Isoflurane: An anesthetic for the eighties?
Anesth. Analg., 60: 666-82
- WALLIN, R.F., REGAN, B.M., NAPOLI, M.D., STERN, I.J. (1975):
Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent.
Anesth. Analg., 54: 758-66
- WANNER, A. (1986):
Effect of ipratropium bromide on airway mucociliary function.
Am. J. Med., 81: 23-6
- WARRAN, P., RADFORD, P., MANFORD, M.L.M. (1981):
Glycopyrrolate in children.
Br. J. Anaesth., 53: 1273-76
- WASEL, E. (1998):
Meerschweinchen.
In: Gabrisch K., Zwart P. (Hrsg.): Krankheiten der Heimtiere.
Schlütersche GmbH & Co. Verlag, Hannover, 4. Auflage, 47-79
- WATNEY, G.C.G., CHAMBERS, J.P., WATKINS, S.B. (1987):
Antimuscarinic premedication in canine anaesthesia: a comparison of atropine, hyoscine and glycopyrrolate.
J. Small Anim. Pract., 28: 1087-94

- WATSON, R.T., McLEOD, K. (1978):
Inhalation anaesthesia with methoxyflurane for guinea pig ear surgery.
Arch. Otolaryn., 104: 179-80
- WELLHÖNER, H.-H. (1988):
Parasympatholytika.
In: Wellhöner H.-H. (Hrsg.): Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 4. Aufl., 269-71
- WESTHORPE, R., BLUTSTEIN, H. (1990):
Anaesthetic agents and the ozon layer.
Anaesth. Inten. Care, 90: 102-4
- WHITE, W.J., FIELD, K.J. (1987):
Anesthesia and surgery of laboratory animals.
Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 17: 989-1017
- WHITESIDE, M.E., LAUREDO I., CHAPMANN G.A., RATZAN K.R., ABRAHAM W.M.,
WANNER, A. (1984):
Effect of atropine on tracheal mucociliary clearance and bacterial counts.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 20: 347-51
- WIDDICOMBE, J.G. (1986):
Role of the parasympathetic cholinergic system in normal and obstructed airways.
Respir., 50: 1-8
- WIESNER, G., WILD, K., SCHWURZER, S., MERZ, M., HOBBAHN, J. (1996):
Serumfluoridkonzentration und exokrine Nierenfunktion bei Anwendung von Sevofluran und
Enfluran.
Anaesth., 45: 31-6
- WISSING, H., KUHN, I., DUDZIAK, R. (1997):
Zur Temperaturentwicklung von Inhalationsanästhetika auf trockenem Atemkalk.
Anaesth., 46: 1064-70
- WONG, D.T., LERMAN, J. (1992):
Factors affecting the rate of disappearance of sevoflurane in baralyme.
Can. J. Anaesth., 39: 366-9
- WREDE, B. (1999)
Vergleichsuntersuchungen zur Inhalationsanästhesie mit Isofluran oder Sevofluran beim
Kaninchen.
Vet. Med. Diss. Hannover
- WYANT, G.M., KAO, E. (1974):
Glycopyrrolate Methobromide – 1. Effect on salivary secretion.
Can. Anaesth. Soc. J., 21: 230-41

- YAEGER, H. (1971):
Tracheobronchial secretions.
Am. J. Med., 50: 493-505
- YASUDA, N., TARG, A.G., EGER, E.I., JOHNSON, B.H., WEISKOPF, R.B. (1990):
Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs.
Anesth. Analg., 71: 340-8
- YASUDA, N., LOCKHART, S.H., EGER, E.I., WEISKOPF, R.B., LIU, J., LASTER, M.,
TAHERI, S., PETERSON, N.A. (1991):
Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans.
Anesth. Analg., 72: 316-24
- YEATES, D.B., ASPIN, N., LEVINSON, H., JONES, M.T., BRYAN, A.C. (1975):
Mucociliary tracheal transport rates in man.
J. Appl. Physiol., 39: 487-95.
- YOUNG, C.J., APFELBAUM, J.L. (1995):
Inhalation Anesthetics: Desflurane and enflurane.
J. Clin. Anesth., 7: 564-77
- ZBINDEN, A. (1987):
Inhalationsanästhetika: Aufnahme und Verteilung.
Wiss. Verl.-Abt., Abbott GmbH, Wiesbaden, 2: 12-21
- ZBINDEN, A., THOMPSON, D. (1995):
Pharmakokinetik der Inhalationsanästhesie.
In: Doenicke A., Kettler D., List W.F., Radke J., Tarnow J. (Hrsg.): Anästhesiologie.
Springer Verlag, Berlin, 125-7

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab 2-1: Physiologische Wachwerte beim Meerschweinchen (Tiere mit 250-800 g Körpergewicht).....	4
Tab. 2-2: Inhalationsnarkosen beim Meerschweinchen.....	5
Tab. 2-3: Parameter zur Beurteilung der Narkosetiefe (HASKINS 1992a).....	7
Tab. 2-4: MAK-Werte bzw. Konzentrationen zum Erreichen der chirurgischen Toleranz für Isofluran und Sevofluran.....	13
Tab. 2-5: Vergleich einiger physikalischer, chemischer und klinischer Parameter unter Isofluran und Sevofluran.....	24
Tab. 3-1: Gruppeneinteilung für die Vor- und Hauptversuche.....	33
Tab. 3-2: Anästhetika.....	37
Tab. 3-3: Versuchsbegleitende Pharmaka.....	37
Tab. 3-4: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte.....	44
Tab. 3-5: Versuchsübersicht.....	51
Tab. 3-6: Physiologische Wachwerte der Vorversuche 1 und 2 von 32 weibl. Meerschweinchen mit 740-975g KGW, Alter 4-8 Monate.....	54
Tab. 3-7: Atemfrequenzen Vorversuch 1 – Isofluran [n = 8].....	59
Tab. 3-8: Atemfrequenzen Vorversuch 2 -Isofluran [n = 8].....	60
Tab. 3-9: Atemfrequenzen Vorversuch 1 – Sevofluran [n = 8].....	62
Tab. 3-10: Atemfrequenz Vorversuch 2 – Sevofluran [n = 8].....	63
Tab. 3-11: Pulsfrequenzen Vorversuch 1 – Isofluran [n = 8].....	67
Tab. 3-12: Pulsfrequenzen Vorversuch 2 – Isofluran [n = 8].....	68
Tab. 3-13: Pulsfrequenzen Vorversuch 1 – Sevofluran [n = 8].....	69
Tab. 3-14: Pulsfrequenzen Vorversuch 2 – Sevofluran [n = 8].....	70
Tab. 3-15: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Entwicklung der Körpertemperatur (n = 22).....	77
Tab. 3-16: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Atemfrequenz vor dem Einsetzen in die Inhalationskammer (n = 22).....	78
Tab. 3-17: Vorphase - Atropin-Auswirkungen auf die Pulsfrequenz vor dem Einsetzen in die Inhalationskammer (n = 22).....	80
Tab. 3-18: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Einschlafzeiten [sec].....	82
Tab. 3-19: Durchschnittliche Speichelproduktion während der Einschlafphase [ml].....	83

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 3-20: Prozentualer <u>Reflexausfall</u> während der Isoflurannarkose (n = 11).....	85
Tab. 3-21: Körpertemperatur – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran [°C].....	88
Tab. 3-22: Atemfrequenzen – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran.....	90
Tab. 3-23: Pulsfrequenzen – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran.....	93
Tab. 3-24: Periphere Sauerstoffsättigung – Hauptversuch 1 Iso- und Sevofluran [%].....	95
Tab. 3-25: Hauptversuch 1 – Venöser pH-Wert nach 40 Minuten Narkose [-log(H ⁺)].....	100
Tab. 3-26: Hauptversuch 1 – Kohlendioxidpartialdruck (P _v CO ₂) nach 40 Minuten Narkose [mmHg].....	101
Tab. 3-27: Hauptversuch 1 – Sauerstoffpartialdruck (P _v O ₂) nach 40 Minuten Narkose [mmHg].....	102
Tab. 3-28: Hauptversuch 1 – Standardbikarbonat (HCO ₃ ⁻ _v) nach 40 Minuten Narkose [mmol/l].....	103
Tab. 3-29: Hauptversuch 1 – Basenexzess (BE _v) nach 40 Minuten Narkose [mmol/l].....	104
Tab. 3-30: Durchschnittlicher arterieller Blutdruck (P _a mean) während der Narkose- und Aufwachphase [mmHg].....	105
Tab. 3-31: Arterieller pH-Wert in der Narkose- und Aufwachphase [-log(H ⁺)].....	106
Tab. 3-32: Kohlendioxidpartialdruck (P _a CO ₂) in der Narkose- und Aufwachphase [mmHg].....	107
Tab. 3-33: Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂) in der Narkose- und Aufwachphase [mmHg].....	108
Tab. 3-34: Standardbikarbonat (HCO ₃ ⁻ _a) in der Narkose- und Aufwachphase [mmol/l].....	108
Tab. 3-35: Basenexzess (BE _a) in der Narkose- und Aufwachphase [mmol/l].....	109

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 2-1: Strukturformel von Iso- und Sevofluran.....	11
Abb. 3-1: Ganzkörperkammer.....	36
Abb. 3-2: Kopfkammer (aus GINDER 2000).....	36
Abb. 3-3: Vorversuch 1 - Durchschnittliche Atemfrequenzen.....	63
Abb. 3-4: Vorversuch 2 – Durchschnittliche Atemfrequenzen.....	64
Abb. 3-5: Vorversuch 1 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Isofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	64
Abb. 3-6: Vorversuch 1 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Sevofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	65
Abb. 3-7: Vorversuch 2 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Isofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	65
Abb. 3-8: Vorversuch 2 – Atemfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Sevofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	66
Abb. 3-9: Vorversuch 1 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen.....	70
Abb. 3-10: Vorversuch 2 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen.....	71
Abb. 3-11: Vorversuch 1 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Isofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	71
Abb. 3-12: Vorversuch 1 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Sevofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	72
Abb. 3-13: Vorversuch 2 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Isofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	72
Abb. 3-14: Vorversuch 2 – Pulsfrequenzen in Abhängigkeit zur <u>Sevofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	73
Abb. 3-15: Vorversuch 1 – Periph. Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit zur <u>Isofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	74
Abb. 3-16: Vorversuch 1 – Periph. Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit zur <u>Sevofluran</u> -Konzentration im zeitlichen Verlauf.....	75
Abb 3-17: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Körpertemperatur.....	77
Abb 3-18: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Atemfrequenz.....	79
Abb 3-19: Atropin-Prämedikation - Auswirkungen auf die Pulsfrequenz.....	80
Abb. 3-20: Hauptversuch 1 - Durchschnittliche Einschlafzeiten.....	82

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 3-21: Anzahl der <u>nicht prämedizierten</u> Tiere mit Schnappatmung unter Sevofluran (n = 11).....	87
Abb. 3-22: Anzahl der <u>prämedizierten</u> Tiere mit Schnappatmung unter Sevofluran (n = 11).....	87
Abb. 3-23: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Körpertemperatur unter Isofluran.....	89
Abb. 3-24: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Atemfrequenzen vergleichend.....	91
Abb. 3-25a: Entwicklung der Atemfrequenz mit und ohne Schnappatmung unter Sevofluran.....	91
Abb. 3-25b: Entwicklung der Atemfrequenz mit und ohne Schnappatmung unter Sevofluran/ Atropin.....	92
Abb. 3-26: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen vergleichend.....	94
Abb. 3-27: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche periphere O ₂ -Sättigung unter Sevofluran.....	95
Abb. 3-28: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Atemfrequenzen in der Aufwachphase.....	98
Abb. 3-29: Hauptversuch 1 – Durchschnittliche Pulsfrequenzen in der Aufwachphase.....	99
Abb. 3-30: Hauptversuch 2 – Mittlerer arterieller Blutdruck im zeitlichen Verlauf.....	105

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie	mg	Milligramm
art.	arteriell	min	Minute
Abb.	Abbildung	ml	Milliliter
BE	base excess = Basenüberschuss, Basenabweichung	mm	Millimeter
BE _a	arterieller Basenüberschuss (Basenexzess)	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
BE _v	venöser Basenüberschuss (Basenexzess)	mmol	Millimol
bzw.	beziehungsweise	n	Anzahl untersuchter Individuen
°C	Grad Celsius	N.	Nervus
ca.	circa	NaCl	Natriumchlorid
cm	Zentimeter	O ₂	Sauerstoff
CO ₂	Kohlendioxid	p	Signifikanz
CR	Cornealreflex	PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
et al.	et alii = und Mitarbeiter	PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Fa.	Firma	P _a mean	mittlerer arterieller Blutdruck
h	Stunde	PR	Pfotenreflex
HCO ₃ ⁻	Standardbikarbonat	PvCO ₂	venöser Kohlendioxidpartialdruck
Hg	Quecksilber	PvO ₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
HZV	Herzzeitvolumen	q	signifikante Gruppen-Unterschiede
I.E.	Internationale Einheiten	sec	Sekunden
i.m.	intramuskulär	s.c.	subcutan
Inc.	Incorporation	SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
i.p.	intraperitoneal	STD	standard deviation = Standardabweichung
i.v.	intravenös	Tab.	Tabelle
kg	Kilogramm	Vol.%	Volumenprozent
KGW	Körpergewicht	Vorb.	Vorbereitung
Konz.	Konzentration	\bar{x}	Mittelwert
LR	Lidreflex	z.B.	zum Beispiel
Lsg.	Lösung	ZNS	Zentrales Nervensystem
MAK	minimale alveoläre Konzentration	ZZR	Zwischenzehenreflex

11 DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. J. Meyer danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ebenso danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher für die Arbeitsmöglichkeit am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die interessante Themenstellung, die stets gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung des Projektes und die mehrmalige Durchsicht des Manuskripts.

Besonders herzlich danke ich Frau Dr. med. vet. J. Henke für die fachliche Betreuung, jederzeit gewährte Hilfestellung und mehrmalige Durchsicht des Manuskripts.

Für die Beratung und Unterstützung beim Erstellen der Statistik danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr.-Ing. Dr. med. habil. O. Petrowicz vom Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München.

Ein besonderes Dankeschön gilt allen OP-Schwestern und Mitarbeitern des Tierbereichs für ihre Hilfsbereitschaft sowie Herrn W. Regnet für sein hilfreiches Entgegenkommen bei technischen Fragestellungen.

Ganz herzlich möchte ich meinem Freund Robert danken, dessen Verständnis und Unterstützung wesentlich zur Anfertigung dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein letzter Dank gilt allen Meerschweinchen dieses Versuchs, die mir mit ihrem stets unkomplizierten und freundlichen Charakter viel Freude bereitet haben.

12 LEBENS LAUF

Name	Carmen Claudia Heide
Geburtsdatum	14.03.1974
Geburtsort	Erlangen
1980 – 1984	Besuch der Grundschule Hilpoltstein
1984 – 1993	Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums Hilpoltstein
Juli 1993	Abitur
07/93 - 02/94	Journalistisches Praktikum bei den Nürnberger Nachrichten
03/94 - 09/94	Au-Pair-Aufenthalt in Tours, Frankreich
11/94 - 08/00	Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
August 2000	Abschluss des III. Teils des Staatsexamens
November 2000	Tierärztliche Approbation
11/00-11/01	Doktorandin am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
Seit Januar 2002	Assistenz in der Tierklinik Dr. Vogel in Nürnberg