

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

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

Vorgelegt über  
Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger  
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung,  
Lehrstuhl für Physiologie  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Vergleich zweier Beatmungsgeräte für Mäuse, vorwiegend unter dem Aspekt  
der klinischen Tauglichkeit**

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

von  
Ulrike Deuse

aus  
Backnang

München, 2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle  
Referent: Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger  
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. W. Breuer

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Meinen lieben Eltern

in großer

Dankbarkeit

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>SCHRIFTTUM</u></b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>ATMUNG</b>	<b>2</b>
2.1.1	SAUERSTOFF O <sub>2</sub>	2
2.1.2	KOHLENDIOXID CO <sub>2</sub>	3
2.1.3	REGULATION DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES	3
2.1.4	LUNGENPERFUSION	4
2.1.5	LUNGENVOLUMINA	4
<b>2.2</b>	<b>ALLGEMEINANÄSTHESIE</b>	<b>5</b>
2.2.1	DEFINITION DER NARKOSE	5
2.2.2	NARKOESTADIEN	5
2.2.3	INHALATIONSANÄSTHESIE	7
2.2.3.1	Inhalationssysteme	7
2.2.3.2	Narkoseapparate	8
2.2.3.3	Inhalationsanästhetika	10
2.2.4	INJEKTIONSANÄSTHESIE	14
<b>2.3</b>	<b>BESONDERHEITEN BEI DER ANÄSTHESIE VON MÄUSEN</b>	<b>16</b>
2.3.1	PRÄANÄSTHETISCHE UNTERSUCHUNG	17
2.3.2	APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN	17
2.3.3	NARKOSETIEFE	18
2.3.4	PHYSIOLOGISCHE PARAMETER DER MAUS	19
2.3.5	STAMMUNTERSCHIEDE	21
2.3.6	BEURTEILUNG DES ALLGEMEINBEFINDENS	21
<b>2.4</b>	<b>KÜNSTLICHE BEATMUNG</b>	<b>21</b>
2.4.1	INDIKATIONEN FÜR MASCHINELLE BEATMUNG	21
2.4.2	FORMEN DER MASCHINELLEN BEATMUNG	22
2.4.2.1	Assistierte Beatmung	22
2.4.2.2	Kontrollierte Beatmung	22
2.4.2.3	Assistiert- kontrollierte Beatmung	22
2.4.2.4	Manuelle Beatmung	23
2.4.3	KLASSIFIZIERUNG DER BEATMUNGSGERÄTE	23
2.4.3.1	Volumengesteuerte Respiratoren	23
2.4.3.2	Zeitgesteuerte Respiratoren	23
2.4.3.3	Druckgesteuerte Respiratoren	24
2.4.3.4	Flowgesteuerte Respiratoren	24
2.4.3.5	Kombinierte Respiratoren	24
2.4.3.6	Tankrespiratoren	24
2.4.4	BEATMUNGSMODI	25
2.4.4.1	Wechseldruckbeatmung	25
2.4.4.2	Intermittierende positive Druckbeatmung (IPPV)	25
2.4.4.3	Kontinuierliche positive Druckbeatmung	25
2.4.5	AUSWIRKUNGEN DER POSITIVEN DRUCKBEATMUNG	25
2.4.6	KÜNSTLICHE BEATMUNG BEI DER MAUS	26
<b>2.5</b>	<b>BLUTDRUCK- UND HERZFREQUENZMESSUNG</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b><u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u></b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>ZIELVORSTELLUNGEN</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>32</b>
3.2.1	VERSUCHSTIERE UND HALTUNGSBEDINGUNGEN	32
3.2.2	APPARATIVE AUSRÜSTUNG	33
3.2.2.1	HSE Maus-Ventilator MiniVent ® Typ 854 (HS)	33
3.2.2.2	UNO Mikroventilator®	36
3.2.3	MESSPARAMETER UND MESSMETHODEN	40
3.2.3.1	Arterielle Blutgasanalyse	40
3.2.3.2	Arterieller Blutdruck	40

3.2.3.3	Herzfrequenz	41
3.2.3.4	Körperinnentemperatur	41
3.2.3.5	Narkosetiefe	41
3.2.3.6	Aufwachzeit	41
3.2.3.7	Verhalten nach Versuchsende	42
3.2.3.8	Verhalten 24 Stunden nach Beatmung	42
3.2.4	PHARMAKA	43
3.2.4.1	Substanzen zur Narkoseeinleitung	43
3.2.4.2	Substanzen zur Narkoseerhaltung	43
3.2.4.3	Substanzen zur Antagonisierung der Injektionsnarkose	43
3.2.4.4	Substanz zur postoperativen Analgesie	44
3.2.5	VERSUCHSPLANUNG	44
3.2.5.1	Vorversuche	44
3.2.5.2	Hauptversuche	45
3.2.6	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	47
3.2.6.1	Vorversuche	47
3.2.6.1.1	MMF-Gruppe	47
3.2.6.1.2	Test-Gruppen	49
3.2.6.2	Hauptversuche	49
3.2.6.2.1	Vorbereitung der Hauptversuche	49
3.2.6.2.2	Durchführung der Hauptversuche	50
3.2.7	STATISTISCHE BERECHNUNG UND DOKUMENTATION	54
<b>3.3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>55</b>
3.3.1	HANDHABUNG DER GERÄTE	55
3.3.1.1	Hugo Sachs MiniVent® (HS-Gerät)	55
3.3.1.2	UNO Mikroventilator® (UNO-Gerät)	55
3.3.2	ARTERIELLE BLUTGASE	56
3.3.2.1	Arterieller pH-Wert (pHa)	57
3.3.2.2	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO <sub>2</sub> )	58
3.3.2.3	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO <sub>2</sub> )	59
3.3.2.4	Arterieller Basenexzess (BE)	60
3.3.3	TIP-MESSUNG	61
3.3.3.1	Herzfrequenz	61
3.3.3.2	Systolischer Blutdruck	64
3.3.3.3	Diastolischer Blutdruck	66
3.3.4	KLINISCHE PARAMETER	68
3.3.4.1	Aufwachzeit	68
3.3.4.2	Verhalten nach Beatmung	68
3.3.4.3	Verhalten nach 24 Stunden	69
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>GERÄTEEINSTELLUNGEN</b>	<b>71</b>
4.1.1	HANDHABUNG DER GERÄTE	71
4.1.2	ATEMFREQUENZ	72
4.1.3	ATEMZUGVOLUMEN (AZV)	73
4.1.4	BEATMUNGSDRUCK	74
<b>4.2</b>	<b>MESSPARAMETER</b>	<b>75</b>
4.2.1	ARTERIELLER PH- WERT (PHA)	75
4.2.2	ARTERIELLER KOHLENDIOXID-PARTIALDRUCK (pACO <sub>2</sub> )	76
4.2.3	ARTERIELLER SAUERSTOFF-PARTIALDRUCK (pAO <sub>2</sub> )	77
4.2.4	ARTERIELLER BASENÜBERSCHUSS (BE)	77
4.2.5	HERZFREQUENZ (HF)	78
4.2.6	SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	78
4.2.7	DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	80
4.2.8	AUFWACHZEIT	80
4.2.9	VERHALTEN NACH BEATMUNG	81
4.2.10	VERHALTEN NACH 24 STUNDEN	81
4.2.11	KÖRPERINNENTEMPERATUR	81
<b>4.3</b>	<b>SCHLUSSBETRACHTUNG</b>	<b>83</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>

<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>88</u>
<u>8</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>109</u>
<u>9</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>110</u>
<u>10</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>110</u>
<u>11</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>114</u>
<u>12</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>115</u>

### 1 EINLEITUNG

Nach dem Tierschutzbericht 2001 ist die Maus das in Deutschland am häufigsten verwendete Versuchstier. Zweifellos ist dies neben der hohen Reproduktionsrate, den niedrigen Preisen und Unterhaltungskosten auf die Möglichkeit der Züchtung von transgenen Stämmen mit gezielten genetischen Defekten für spezielle Fragestellungen der Forschung zurückzuführen.

Da fast alle Versuche an anästhesierten Tieren vorgenommen werden (ARRAS et al. 2001) gewinnt auch die Anästhesie dieser Kleinnager zunehmend an Bedeutung. Die bisher häufig verwendete Injektionsnarkose bereitet Probleme aufgrund der geringen Steuerbarkeit und der häufig langen Nachschlafphasen (FLECKNELL 1996). Trotz einiger Nachteile gilt die Inhalationsanästhesie als ideale Narkoseform (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Da die Maus durch das steigende Interesse an genetisch veränderten Tierstämmen immer häufiger als Tiermodell gewählt wird, steigt das Interesse an einem auch unter operativen Bedingungen physiologisch stabilen In-vivo-Maus-Modell. Besondere Bedeutung besitzt in diesem Zusammenhang die Unterstützung und Kontrolle der Ventilation durch die künstliche Beatmung (SCHWARTE et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002). Die Beatmung von Mäusen ist indiziert bei Operationen mit Eröffnung des Thorax und bei Operationen, die aufgrund der langen Anästhesiedauer oder der erforderlichen Narkosetiefe nicht unter Spontanatmung durchgeführt werden können (LORENZ und ROBBINS 1997, FURAKAWA et al. 1998). Weitere Indikationen für die Mäusebeatmung sind unter anderem die Lungenforschung (NAGASE et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997) und die Hirnforschung unter kontrollierter Ventilation (DALKARA et al. 1995).

In der vorliegenden Studie sollen zwei speziell für Mäuse entwickelte Ventilatoren anhand ihrer Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt, Herz-Kreislaufapparat und Gesamtorganismus verglichen werden. Das Ziel ist eine möglichst schonende Beatmung unter optimierten Bedingungen für eine auch über längere Zeit effektive, sichere, praktikable und nicht zuletzt tierschutzgerechte Narkose von C57Bl/6J-Mäusen in der modernen medizinischen Forschung.

## 2            **SCHRIFTTUM**

### 2.1          **Atmung**

Im folgenden sollen die für die Beatmung wichtigen physiologischen Grundlagen der Atmung kurz dargestellt werden:

Zu den Hauptaufgaben der Atmung gehört neben der Versorgung der Körpergewebe mit Sauerstoff die Elimination des anfallenden CO<sub>2</sub> aus dem Körper. Nach der aktiven Aufnahme der Atemluft mit Hilfe der Atemmuskulatur geschieht der pulmonale Gasaustausch in den Alveolen rein passiv durch Diffusion (SCHEID 1994, SCHMIDT und THEWS 2000, LARSEN 2001).

Die Atmung wird so gesteuert, dass die Zielgrößen im Normbereich gehalten werden. Diese Zielgrößen sind der Sauerstoffpartialdruck pO<sub>2</sub>, der Kohlendioxidpartialdruck pCO<sub>2</sub> und der pH-Wert des Blutes (SCHEID 1994, LARSEN 2001). Neurone im respiratorischen Netzwerk der Medulla oblongata des Gehirns steuern den Atemrhythmus. Zusätzliche arterielle Chemorezeptoren befinden sich im Glomus caroticum an der A. carotis communis sowie in den Paraganglien am Aortenbogen und an der A. subclavia (SCHMIDT und THEWS 2000, LARSEN 2001). Der Gesamteffekt der Atmung kommt in den arteriellen O<sub>2</sub>-und CO<sub>2</sub>-Partialdrücken zum Ausdruck und ist somit Maßstab für die Lungenfunktion (SCHEID 1994).

#### 2.1.1        **Sauerstoff O<sub>2</sub>**

Bei der reversiblen Anlagerungsreaktion im Hämoglobin wird das O<sub>2</sub>- Molekül an das Eisenatom gebunden, das in der zweiten Oxidationsstufe vorliegt. Die Anlagerungsverbindung heißt Oxyhämoglobin, das Hämoglobin ohne O<sub>2</sub> heißt Desoxyhämoglobin. Der S-förmige Verlauf der O<sub>2</sub>-Bindungskurve ist durch die kooperative Wechselwirkung der vier Untereinheiten des tetrameren Hämoglobins bedingt. Anlagerung von O<sub>2</sub> an das Häm einer Untereinheit erhöht die Affinität für die O<sub>2</sub>-Anlagerung an die übrigen Untereinheiten. Nur ein Bruchteil des mit dem Blut transportierten Sauerstoffes liegt in physikalisch gelöster Form vor. Der arterielle pO<sub>2</sub> (paO<sub>2</sub>) bestimmt die O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes und beschreibt den prozentualen Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins am Gesamthämoglobin. Bei einem paO<sub>2</sub> von 150 mmHg beträgt die O<sub>2</sub>-Sättigung 99% und es ist keine weitere chemische Bindung mehr möglich (SCHEID 1994, LARSEN 2001).



### 2.1.2 Kohlendioxid CO<sub>2</sub>

Das CO<sub>2</sub> ist das Endprodukt des oxidativen Stoffwechsels und wird ähnlich dem Sauerstoff hauptsächlich chemisch gebunden, und zwar als HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und Carbamat im Blut transportiert. Die CO<sub>2</sub>-Bindungsfähigkeit ist im desoxygenierten Blut höher als im oxygenierten, was die CO<sub>2</sub>-Aufnahme in den Geweben und die CO<sub>2</sub>-Abgabe in der Lunge begünstigt. Analog zur O<sub>2</sub>-Bindungskurve beschreibt die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve den Zusammenhang zwischen CO<sub>2</sub>-Konzentration und CO<sub>2</sub>-Partialdruck des Blutes. Wie bei dieser überwiegt die Konzentration des chemisch gebundenen CO<sub>2</sub> (besonders HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) den physikalisch gelösten Anteil. Im Gegensatz zur O<sub>2</sub>-Bindungskurve erreicht jedoch der chemisch gebundene CO<sub>2</sub>-Anteil keinen „Sättigungswert“, es gibt also keine „CO<sub>2</sub>-Kapazität“ des Blutes (SCHEID 1994, LARSEN 2001).

### 2.1.3 Regulation des Säure-Basen-Haushaltes

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration. Neben der H<sup>+</sup>-Ionen-Ausscheidung über die Nieren und Metabolisierung durch die Leber spielt die Atmung bei der Regulation eine entscheidende Rolle.

Über die Gleichung



nimmt die Atmung Einfluss und reagiert innerhalb von Minuten mit einer Änderung von Atemrhythmus und Atemtiefe, um die erforderliche Menge abzuatmen (SCHEID 1994, LARSEN 2001). Treten metabolisch bedingte Störungen im Säure-Basen-Haushalt auf, ergeben sich primär Veränderungen der HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Konzentration und verursachen eine metabolische Alkalose bzw. Azidose. Respiratorisch bedingte Säure-Basen-Störungen führen zu einer respiratorischen Alkalose bzw. Azidose und manifestieren sich primär in Verschiebungen des paCO<sub>2</sub> (SCHMIDT und THEWS 2000, LARSEN 2001).

Sowohl Hyperkapnie (Erhöhung des paCO<sub>2</sub>) wie auch Hypoxie (Erniedrigung des paO<sub>2</sub>) führen zu einer Verschiebung im Säure-Basen-Haushalt. Eine respiratorische Azidose entsteht bei ungenügender Ausscheidung von CO<sub>2</sub> durch die Lungen. Pulmonale Ursachen sind Störungen und Erkrankungen der unteren Atemwege, des Lungenparenchyms oder der Lungengefäße. Als extrapulmonale Ursachen kommen Störungen in der zentralen oder peripheren Regulation der Atmung durch

Erkrankung des Nervensystems, der Atemmuskulatur, Pleura und Thoraxwand oder der oberen Atemwege in Betracht. Ferner können Fehleinstellungen des Beatmungsgerätes, wie zu geringes Tidalvolumen und/oder zu geringe Atemfrequenz für die Entgleisung verantwortlich sein (SCHEID 1994, LARSEN 2001). Ursächlich für eine respiratorische Alkalose ist die Reaktion auf eine Hypoxämie durch Hyperventilation, verschiedene Lungenerkrankungen, Störungen des zentralen Nervensystems, schwere Anämien sowie Leberzirrhose. Im Zuge der künstlichen Beatmung kann eine respiratorische Alkalose durch die Wahl zu hoher Tidalvolumina und/oder Atemfrequenz entstehen (LARSEN 2001). Als Therapie steht die Beseitigung der Ursachen im Vordergrund. Zudem besteht die Möglichkeit der systemischen Gabe von Puffern wie z.B. Natriumbikarbonat (LARSEN 2001).

Bei einer Abnahme des alveolären  $O_2$ -Druckes kommt es zu einer Konstriktion der Arteriolen in diesem Lungenbereich (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Durch diese hypoxiebedingte Widerstandserhöhung besteht die Möglichkeit, die Durchblutung schlecht ventilierter Lungenbezirke einzuschränken und den Blutstrom in besser ventilerte Gebiete umzuleiten (SCHEID 1994, SCHMIDT und THEWS 2000).

### **2.1.4 Lungenperfusion**

Lungengefäße sind weit, dünnwandig und enthalten wenig glatte Muskulatur, wodurch bei Druckanstieg in den Pulmonalarterien der Gefäßdurchmesser zu- und der arterielle Widerstand abnimmt. Die Kapillardurchblutung schwankt atemsynchron und steigt während der Inspiration durch den im Thorax entstehenden Unterdruck an. Die Belüftung der einzelnen Lungengefäße ist belastungsabhängig. Bei geringem arteriellen Blutdruck werden nur die sog. „Corner Vessels“ im Kapillarnetz durchblutet. Steigt der Blutdruck an, werden weitere Kapillaren mit einbezogen, wobei schlecht belüftete Anteile kaum durchblutet werden (DUHM 1991).

### **2.1.5 Lungenvolumina**

Als Totalkapazität (TLC, total lung capacity) wird das nach einer maximalen Inspiration in den Atemwegen befindliche Volumen bezeichnet. Dieses Volumen lässt sich in die Vitalkapazität und das Residualvolumen unterteilen. Der Anteil der Vitalkapazität an der Totalkapazität beträgt etwa 74%. Vom Oropharynx bis zu den Bronchien findet kein Gasaustausch statt, weshalb dieser Raum als anatomischer Totraum und das darin befindliche Volumen als Totraumvolumen bezeichnet wird. Die Funktion dieses Totraumes besteht in der Anfeuchtung, Erwärmung und

Reinigung der eingeatmeten Luft. Der funktionelle Totraum entspricht in der Regel dem anatomischen, außer wenn im Lungengewebe unbelüftete Lobuli existieren. Unter dem Atemzug- oder auch Tidalvolumen wird das In- und Expirationsvolumen verstanden. Bei maximaler In- / Expiration wird zusätzlich das in- / expiratorische Residualvolumen ein- / ausgeatmet. Selbst bei maximaler Expiration bleibt das Residualvolumen in der Lunge zurück (SCHEID 1994, SCHMIDT und THEWS 2000, LARSEN 2001).

## **2.2 Allgemeinanästhesie**

### **2.2.1 Definition der Narkose**

Der Begriff „Narkose“ charakterisiert nach LÖSCHER (1994) eine Ausschaltung der Empfindungs- und Sinneswahrnehmung mit Bewusstlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxierung. Dieser Zustand kann durch systemische Gaben von Narkotika oder durch die Inhalation von Narkosegasen herbeigeführt und aufrecht erhalten werden. Jede Narkose, unabhängig vom Anästhesieverfahren, Beatmungsmuster oder von der Dauer führt zu einer Einschränkung der pulmonalen Funktion (BAUM 1992).

### **2.2.2 Narkosestadien**

Nach Applikation des Narkotikums werden verschiedene Stadien der Anästhesie durchlaufen. Welche Stadien erreicht werden, hängt von der verabreichten Dosis ab (ERHARDT 1989, PADDLEFORD und ERHARDT 1992, LÖSCHER 1994, ERHARDT et al. 1998).

#### **Analgesiestadium (Stadium I)**

Die Tiere können sich trotz verlangsamter Reaktion noch willkürlich bewegen. Die Pupillen sind verengt. Die Tiere sind weckbar, alle Reflexe sind erhalten wenn auch teilweise verzögert.

#### **Exzitationsstadium (Stadium II)**

Es besteht eine erhöhte Reaktion auf äußere Reize trotz bereits eingesetzter retrograder Amnesie und eingetrübten Bewusstseins. Die Atmung ist schnell und

## SCHRIFTTUM

---

unregelmäßig. Die Pupillen sind weit. Die Reflexerregbarkeit ist übersteigert, der Muskeltonus ist erhöht und kann sich bis zu tonisch-klonischen Krämpfen steigern. Dies bedeutet eine Verletzungsgefahr für Patient und Personal. Daher sollte dieses Stadium durch Injektion einer ausreichenden Menge des Anästhetikums oder durch schnelles Anfluten des Inhalationsnarkotikums möglichst schnell durchlaufen werden. Auch durch geeignete sedative Prämedikationen lässt sich das Risiko der ungewünschten Exzitationen vermindern.

### Toleranzstadium (Stadium III)

Dieses Stadium ist in drei Stufen eingeteilt:

In Stufe 1 liegen die Tiere ohne Berührungs- oder Schmerzreiz ruhig. Die Stellreflexe sind erloschen. Die Pupillen sind verengt. Schmerzhaft Manipulationen werden nicht toleriert sondern mit einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz beantwortet.

Chirurgische Toleranz besteht erst in Stufe 2. Hier sind alle Reflexe weitgehend ausgefallen. Die Pupillen bleiben verengt. Die Atmung ist ruhig, die Muskulatur ist relaxiert und selbst ein stärkerer Schmerzreiz hat keinen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg zur Folge. Dies ist für die meisten operativen Eingriffe der optimale Zustand. In Stufe 3 wird die Atmung zunehmend unregelmäßig. Die Pupillen werden weit. Es kommt zu einer leichten Steigerung der Herzfrequenz bei leichtem Blutdruckabfall.

### Asphyxiestadium (Stadium IV)

Alle Reflexe sind erloschen. Die Pupillen bleiben geweitet. Die Atmung geht in die uneffektive Schnappatmung über. Der Blutdruck sinkt weiter bei steigender Herzfrequenz. Ein Kollaps droht. Es sind sofort Maßnahmen zur Beendigung oder Abflachung der Narkose zu ergreifen.

Nimmt die Wirkung des Narkotikums durch Elimination wieder ab werden die Narkosestadien in umgekehrter Reihenfolge erneut durchlaufen. Meist kommt es nach der Narkose zu einem unterschiedlich langen Nachschlaf (FLECKNELL 1996). KLIDE (1992) gibt zu bedenken, dass dieses Schema nicht für alle Medikamente und Medikamentenkombinationen unbedingt zutreffen muss. Die Stadien werden durch die Kombinationen unterschiedlich schnell erreicht und einige Anzeichen können

verschleiert sein. Es ist daher sehr wichtig, genau zu wissen wie die einzelnen Substanzen wirken.

### **2.2.3 Inhalationsanästhesie**

Inhalationsanästhetika werden unter Verwendung besonderer Apparaturen mit der Einatemluft vermischt und dem Patienten über eine Maske oder einen Trachealtubus zugeführt (SOMA 1971, LÖSCHER 1994). Sie stellen beim gesunden Tier die am besten steuerbare Anästhesiemethode dar und sind prinzipiell bei allen Spezies in unterschiedlich aufwendiger Weise durchführbar (ERHARDT 1989). Die Anforderungen an ein klinisch einsetzbares Inhalationsanästhetikum sind hoch. Wichtig ist die völlige Reversibilität bei großer therapeutischer Breite und möglichst geringer Langzeittoxizität. Die Erzeugung guter Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation soll mit möglichst geringen Auswirkungen auf Atmung und Kreislauf möglich sein. Ferner sollte es chemisch stabil, nicht brennbar, hochpotent, kompatibel mit anderen Medikamenten, gut steuerbar, einfach zu applizieren und kostengünstig sein (MUIR et al. 2000).

#### **2.2.3.1 Inhalationssysteme**

##### **Kammerinhalation (offenes System)**

Dies ist die einfachste Form der Inhalation. Das meist nicht prämedizierte Tier wird in einen durchsichtigen Behälter („Ätherglas“) gesetzt, der ein Luft-Anästhetika-Gemisch enthält (limitierender Faktor ist natürlich die Größe des Tieres). Das Tier gerät meist in eine kurze, heftige Exzitation. Nach Verlust des Bewusstseins wird es sofort aus der Kammer genommen. Dieses Verfahren ist wegen des hohen Anästhetikaverlustes sehr teuer, eine genaue Dosierung des Narkotikums ist nicht möglich und es bedeutet eine erhebliche Anästhetikabelastung des Operationspersonals (ERHARDT 1989).

##### **Maskeninhalation**

Die einfachste Art der Maskeninhalation ist die Kopfkammer. Mit ihr kann nach Narkoseeinleitung über eine Kammerinhalation oder durch Injektionsnarkotika die Narkose weitergeführt werden. Die Kopfkammer besteht aus einer Plastikflasche, an deren Boden sich ein mit Anästhetikum getränkter Wattebausch befindet. Der Hals dieser Flasche kann nach Bedarf über Mund- und Nasenpartie des Tieres gestülpt

werden. Eine genaue Dosierung ist auch hier nicht möglich (ERHARDT 1989, HALL und CLARKE 2001).

Eine Abwandlung stellt das „open-drop“-Verfahren dar. Eine mit getränktem Wattebausch versehene Maske (Spritze o.ä.) wird über Mund und Nase des Tieres gestülpt. Eine Sauerstoffzuleitung erfolgt durch den Spritzenkonus. Über eine von der Seite eingestochene Kanüle kann die entsprechende Menge des Narkotikums auf den Wattebausch geträufelt werden. Durch die Tropfgeschwindigkeit und den Sauerstofffluss ist die Anästhesie bedingt dosierbar (ERHARDT 1989).

Ideale respiratorische Verhältnisse werden durch die endotracheale Intubation geschaffen. Sie sollte bei längeren Anästhesien (auch Injektionsanästhesien) von größeren Versuchstieren generell zum Freihalten der Luftwege durchgeführt werden. Dies ist möglich über die orotracheale Intubation oder unter Umgehung des Kehlkopfes durch Tracheotomie (ERHARDT 1989, FURAKAWA et al. 1998, SCHWARTE et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002).

### **2.2.3.2 Narkoseapparate**

Nahezu jeder humanmedizinische Narkoseapparat ist in der Kleintiermedizin einsetzbar. Auch wenn die verschiedenen Narkoseapparate äußerlich stark variieren, haben alle das gleiche Grundprinzip. Sie bestehen aus einer Narkosegasversorgungseinheit mit Hoch- und Niederdrucksystem und einer Patienteneinheit (siehe Abb. 1)(GILROY und HABERSTROH 1992, VOGLER 1997, HALL und CLARKE 2001).

Generell lassen sich Narkosegeräte in zwei Grundprinzipien einteilen (siehe Tab.1):

- Geräte mit Rückatmung
- Geräte ohne Rückatmung

Unterschiede bestehen im Aufbau (Reservoir und CO<sub>2</sub>-Absorber), Gerätewiderstand und der erforderlichen Gasflussmenge (GILROY und HABERSTROH 1992, HALL und CLARKE 2001).

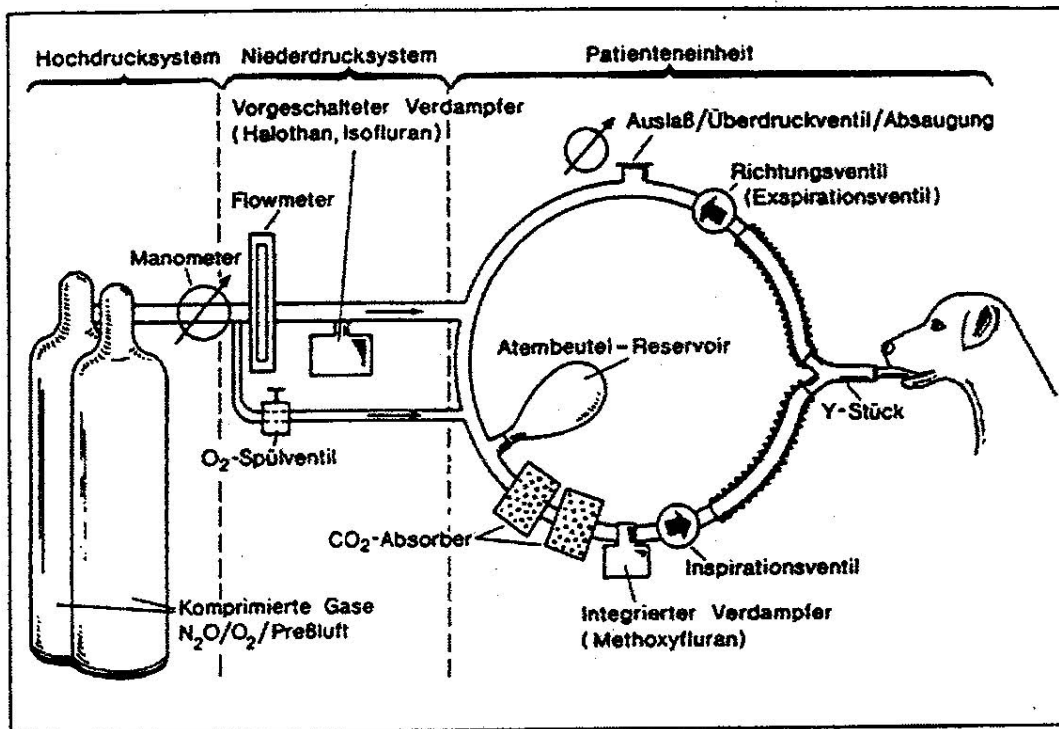


Abbildung 1: Narkoseapparat (aus GILROY und HABERSTROH 1992)

### 2.2.3.2.1.1 Systeme ohne Rückatmung

Bei diesen Systemen wird das ausgeatmete Gas aus dem System abgeleitet und komplett durch Frischgas ersetzt. Ursprünglich für die Kinderanästhesie entwickelt, wird dieses System auch bei Tieren unter 8 kg eingesetzt (GILROY und HABERSTROH 1992). Der Vorteil liegt in dem geringen Atemwiderstand und der schnellen und einfachen Regulation der Konzentrationen des Narkosegases. Es ist weder Reservoir noch CO<sub>2</sub>-Absorber erforderlich. Durch die hohen Gasflussmengen ist es allerdings teuer und das abgeleitete Gas führt zu einer erhöhten Raumluftbelastung (GILROY und HABERSTROH 1992). In der Tiermedizin finden hauptsächlich das Magill (Mapelson A), das T-Stück (Mapelson B) und das Coaxialsystem (Mapelson A und D) Anwendung (HALL und CLARKE 2001).

### 2.2.3.2.1.2 Systeme mit Rückatmung

In diesen Systemen wird dem Patienten das ausgeatmete Gas nach Durchströmen eines CO<sub>2</sub>-Absorbers erneut zugeführt (siehe Abb. 1). Etwaigen Gasverlust ersetzen diese Systeme durch Frischgaszufuhr während der Inspiration. Heutzutage werden Kreissysteme den Pendelsystemen („to and fro“) vorgezogen (GILROY und HABERSTROH 1992, HALL und CLARKE 2001). Der geregelte zirkulierende

## SCHRIFTTUM

Gasfluss in einem Kreissystem wird durch ein In- und Expirationsventil gewährleistet. Zumeist wird der CO<sub>2</sub>-Absorber dem Inspirationsventil vorgeschaltet (GILROY und HABERSTROH 1992). Systeme mit Rückatmung sind durch den niedrigen Sauerstoff-Flow sehr träge, wodurch die Narkose schlechter steuerbar ist. Außerdem stellen sie hohe technische Anforderungen. Die Vorteile sind der geringere Verbrauch an Anästhetika, die geringere Umweltbelastung und die bessere Anfeuchtung und Erwärmung der Narkosegase (GILROY und HABERSTROH 1992, HALL und CLARKE 2001).

**Tabelle 1: Differenzierung des Anästhesieapparates nach funktionellen Gesichtspunkten (aus GILROY und HABERSTROH 1992)**

System	Rückatmung	Reservoir	CO <sub>2</sub> -Absorber
offenes	-	-	-
halboffenes	- (nur wenn FGF >= AMV)	+	-
halbgeschlossenes	partiell (AMV > FGF > Uptake)	+	+
geschlossenes	vollständig	+	+

AMV = Atemminutenvolumen  
FGF = Frischgasflow  
Uptake = Gasaufnahme in den Körper

### 2.2.3.3 Inhalationsanästhetika

Obwohl seit fast 150 Jahren Inhalationsnarkotika verwendet werden, wurden noch nicht einmal zwanzig Substanzen für die breite klinische Anwendung eingeführt (STEFFEY 1996). Die zur Zeit in der Veterinärmedizin am häufigsten eingesetzten Inhalationsanästhetika sind halogenierte, nicht brennbare Flüssigkeiten, die nach Verdampfung dem Patienten zugeführt werden (DALE und BROWN 1987). Die Aufnahme und Verteilung richtet sich nach der eingeatmeten Konzentration, der pulmonalen Ventilation, der Löslichkeit der Substanz im Blut, der Herzleistung und der Aufnahme in die Gewebe (DALE und BROWN 1987; PADDLEFORD und ERHARDT 1992; STEFFEY 1996).

Die Minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist definiert als die Konzentration eines Anästhetikums, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen schmerzhaften Stimulus reagieren (MERKEL und EGER 1963). Die MAC dient als Standardangabe



## SCHRIFTTUM

---

der anästhetischen Potenz eines Anästhetikums, anhand derer sich die einzelnen Narkotika vergleichen lassen (EGER und SAIDMAN 1965). Die MAC entspricht der effektiven Dosis 50 (ED 50). Die anästhetische Dosis wird somit in Vielfachen der MAC angegeben (z.B. 1,5 MAC; 2,0 MAC) (STEFFEY 1996). Zu bedenken ist allerdings, dass die Hälfte der Patienten bei MAC nicht ausreichend anästhesiert ist (EGER und SAIDMAN 1965). Die Varianz des MAC-Wertes eines Inhalationsnarkotikums innerhalb einer Tierart und auch zwischen verschiedenen Tierspezies ist gering (STEFFEY 1996).

Eine Ausnahme bildet Lachgas. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem ein MAC-Wert von 95% eine moderate Analgesie und Bewusstlosigkeit bewirkt, benötigen Tiere MAC-Werte von 150-220%. Lachgas darf bei Tieren daher niemals als alleiniges Anästhetikum eingesetzt, sondern muss mit Substanzen mit analgetischem Potential kombiniert werden (FLECKNELL 1996, STEFFEY 1996).

Die Dauer der Anästhesie, der Blutdruck, eine metabolische Alkalose oder Azidose, eine milde Anämie und geringe Abweichungen des arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (innerhalb von Grenzen von 10 bis 90 mmHg) bzw. des Sauerstoffpartialdruckes (zwischen 40 und 500 mmHg) beeinflussen die MAC-Werte nicht (EGER und SAIDMAN 1965, WOUTERS et al. 1990, STEFFEY 1996). Die MAC korreliert nach angemessener Adaptationszeit sehr eng mit den Partialdrücken des Anästhetikums im Gehirn und arteriellem Blut (STEFFEY 1996). WHITE et al. (1974) erkennen eine Altersabhängigkeit der MAC. Zudem können sie nachweisen, dass die eingeatmete Konzentration nicht der alveolären Konzentration entspricht. Es gibt kein fixes Verhältnis zwischen eingeatmeten und arteriellen Konzentrationen (HOLDCROFT et al. 1999).

Isofluran ist eine klare, farblose, nicht brennbare Flüssigkeit. Es besitzt eine hohe physikalische Stabilität (EGER 1981, LIU et al. 1991).

Das gesamte zentrale Nervensystem wird gedämpft und Isofluran induziert ausreichende Muskelrelaxierung für nahezu alle chirurgischen Eingriffe (EGER 1981, PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Die MAC von Isofluran liegt mit 1,15% zwischen der Potenz von Halothan und Enfluran (EGER 1981).

Durch die geringe Löslichkeit im Blut kommt es zu einer schnellen An- und Abflutung des Gases und die Narkose ist gut steuerbar. Die Aufwachzeit ist deutlich kürzer als bei besser löslichen Anästhetika. Da Isofluran gegenüber Biodegradation sehr

## SCHRIFTTUM

---

resistent ist, wird es hauptsächlich über die Lunge wieder abgeatmet. Nur 0,2% werden in der Leber und in der Niere metabolisiert (EGER 1981).

Die Kontraktilität und die Auswurfleistung des Herzens nehmen leicht ab. Die Nachlast und der Druck im rechten Atrium bleiben unbeeinflusst, ebenso wie der pulmonale arterielle Druck (EGER 1981).

Bei Hunden steigt unter Isoflurannarkose mit 1 bis 2 MAC der myokardiale Sauerstoffverbrauch und der koronare Widerstand an. Der koronare Blutfluss bleibt unverändert (TARNOW et al. 1977).

Es kommt zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Obwohl dies meist gut toleriert wird, stellt es einen Nachteil des Isofluran dar. Eine Erhöhung der Herzfrequenz bedeutet eine vermehrte myokardiale Leistung und verkürzt die Dauer der Diastole. Eine verkürzte Diastole bedeutet wiederum eine Einschränkung der myokardialen Perfusion und somit schlechtere Versorgung des Herzmuskels (EGER 1981).

Die Herzfrequenz der Maus unter Isoflurannarkose normalisiert sich nach 15 bis 20 Minuten. Das fractional shortening und die end-diastolische Ausdehnung sind stabil (ROTH et al. 2002).

Die Abnahme des peripheren Gefäß-Widerstandes bedingt ein Absinken des systemischen Blutdruckes (EGER 1981, LUDDERS 1992, READ et al. 2002, ROTH et al. 2002, ZUURBRIER et al. 2002).

Die Auswirkungen auf den Herz-Kreislaufapparat sind durch Isofluran insgesamt geringer als beispielsweise durch Halothan oder Enfluran (TARNOW et al. 1977, EGER 1981, DALE und BROWN 1987).

Isofluran induziert wie alle halogenierten Ether eine dosisabhängige Atemdepression. Die Reaktion auf Hypoxie und Hyperkapnie sind verzögert, die Gefahr einer Hypoxämie und einer respiratorischen Azidose besteht (EGER 1981, RUIZ und CHARTRAND 2003).

Durch die schnelle Ausscheidung über die Lunge besteht keine Hepato- und Nephrotoxizität (EGER 1981, DALE und BROWN 1987, EGER und JOHNSON 1987, LUDDERS 1992, PADDLEFORD und ERHARDT 1992, STEFFEY 1996).

Isofluran besitzt im Gegensatz zu anderen Inhalationsanästhetika eine bemerkenswert geringe Mutagenität, Teratogenität, Karzinogenität und Toxizität (STEVENS et al. 1973, STEVENS et al. 1975, EGER 1981, BADEN et al. 1988, BADEN 1989, WIERSEMA et al. 1997, LARSEN 2001).

## SCHRIFTTUM

---

Ähnlich der Wirkung von Barbituraten bewirkt der Einsatz von Isofluran eine gewisse Unempfindlichkeit des Gehirnes gegenüber hypoxischen oder ischämischen Zuständen. Diese Neuroprotektion wird wohl durch eine Herabsetzung der kortikalen Aktivität und des zerebralen Stoffwechsels erreicht (EGER 1981, NEWBERG und MICHENFELDER 1983, LUDDERS 1992, KAPINYA et al. 2002, KEHL et al. 2002).

Die durch Isofluran bewirkte Uterusrelaxation erhöht bei Geburten die Blutungsneigung und bedarf genauer Indikationsabwägung bei geburtshilflichen Eingriffen (EGER 1981).

Bei Menschen als auch bei Mäusen wird nach Isoflurannarkose eine geringe Immunsuppression durch die Inhibition der Interferonstimulation der Lymphozyten beobachtet. Dies sollte bei Mäusen in einer immunologischen Untersuchung bedacht werden (MARKOVIC et al. 1993, MARKOVIC und MURASKO 1993).

Wie alle halogenierten Ether besitzt Isofluran einen stechenden Geruch. Es kann zu einer Reizung der Schleimhäute mit Bronchospasmus kommen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Die Aversion der Tiere nimmt mit steigender Konzentration des Gases zu (LEACH et al. 2002).

Schlafentzug potenziert den Effekt von Isofluran und senkt den Narkosemittelverbrauch bei verzögerter Erholung von der Anästhesie (TUNG et al. 2002).

Isofluran wird zur Zeit häufig bei Mäusen in den unterschiedlichsten Disziplinen der medizinischen Forschung eingesetzt. So findet es beispielsweise unter anderem Anwendung in der Neurologie (KEHL et al. 2002, RADA et al. 2003) der Anästhesiologie (LIU et al. 1991, FLOOD et al. 2002, LEACH et al. 2002, ROTH et al. 2002) und der Kardiologie (WIESMANN et al. 2002, STREIF et al. 2003).

Halothan wird zu 20- 50 % metabolisiert und besitzt damit eine wesentlich höhere chronische Toxizität, hauptsächlich der Leber. Weiterhin sind die stärkere akute myokardiale Depression und die Neigung zum Erzeugen von Arrhythmien sowie eine gewisse Immunsuppression (MARKOVIC et al. 1993) Nachteile von Halothan (STEVENS et al. 1973, DALE und BROWN 1987, EGER und JOHNSON 1987, EWART et al. 1995, KUSZA et al. 1999). Früher oft in der medizinischen Forschung angewendet nimmt die Bedeutung von Halothan ab (BRUCE und BERMAN 1972, ROBERTSON 2002).

Die Herz-Kreislaufdepression des Isomers Enfluran ist noch ausgeprägter als die von Halothan. Sowohl die myokardiale Kontraktilität wie auch der periphere Gefäßwiderstand nehmen spürbar ab. Auswirkungen auf den Herzrhythmus bestehen nicht. Durch eine Metabolisierungsrate von 5 bis 9% ergibt sich eine gewisse Nephrotoxizität. Weiterhin steigt unter Enflurannarkose die Neigung zu epileptoiden Anfällen (EGER 1981, DALE und BROWN 1987, YANO und TAKAORI 1994).

Durch die gegenüber Isofluran geringere Löslichkeit von Sevofluran im Blut erfolgt die Abflutung dieses Gases noch schneller, die Aufwachzeit ist somit kürzer (EGER und JOHNSON 1987). Ähnlich wie Isofluran weist auch Sevofluran eine immunsuppressive Wirkung auf (PUIG et al. 2002). Auch die noch geringeren Herz-Kreislaufauswirkungen und die geringe Toxizität empfehlen dieses volatile Anästhetikum für kommende Studien (HOLDCROFT et al. 1999, BRUEGGER et al. 2002, READ et al. 2002).

In der Humanmedizin wird immer mehr das Inhalationsanästhetikum Desfluran angewendet. Aufgrund minimaler Herz-Kreislaufbeeinträchtigung, geringer Blutlöslichkeit und minimaler Metabolisierung vereinbart es die Eigenschaften eines vielversprechenden Anästhetikums (HOLDCROFT et al. 1999, KUNST et al. 2000, ROBERTSON 2002). Der vermehrte Einsatz dieser Substanz in der klinischen Forschung ist anzustreben (SONNER 2002).

### **2.2.4 Injektionsanästhesie**

Grundsätzlich können alle in der Humanmedizin angewendeten Substanzen auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Alle Injektionsnarkotika wirken nach Angabe von LÖSCHER (1994) mit steigender Dosis zunächst sedativ, dann hypnotisch und zunehmend narkotisch. Allerdings sind die Dosierungen und Wirkweisen abhängig von Applikationsort und Spezies sehr unterschiedlich. Da kein Injektionsanästhetikum allein alle Kriterien einer vollständigen Allgemeinanästhesie mit Hypnose, Analgesie und Relaxation erfüllt, werden meist mehrere Substanzen kombiniert (ERHARDT 1989).

Injektionsanästhetika werden intravenös, subkutan, intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht.

## SCHRIFTTUM

---

Angestrebt wird auch unter Verwendung von Injektionsanästhetika eine gewisse Steuerbarkeit der Narkose. Dies ist durch kontinuierliche i.v. Applikation von kurzwirksamen Anästhetika oder durch den Einsatz von antagonistisierbaren Substanzen zu erreichen (ERHARDT 1989).

In der Literatur sind viele verschiedene Möglichkeiten der Anästhesie von Mäusen mit Injektionsanästhetika beschrieben, wobei jede ihre eigenen Schwierigkeiten bereiten kann (HENKE et al. 1995, HENKE und ERHARDT 1999). Die in der eigenen Studie verwendete Pharmaka-Kombination soll die Nebenwirkungen auf ein Mindestmaß reduzieren und hat den Vorteil der kompletten medikamentellen Antagonisierbarkeit.

Als Benzodiazepinderivat (Ataraktika) wirkt Midazolam über spezifische Rezeptoren im ZNS, die an die GABA-Rezeptoren gekoppelt sind. Sie hemmen im Rückenmark die polysynaptischen Reflexe. Auf das vegetative Nervensystem haben sie keinen Einfluss, wodurch sie keine lebensbedrohlichen Zustände wie Atemstillstand oder Herz-Kreislaufversagen induzieren (LÖSCHER 1994). Midazolam wirkt durch den dämpfenden Einfluss auf das limbische System anxiolytisch, leicht relaxierend und antikonvulsiv. Eine Analgesie wird nicht erreicht (FREY et al. 1996, ROBERTSON 2002).

Flumazenil hebt alle Wirkungen des Benzodiazepines als kompetitiver Antagonist zuverlässig auf, indem es diese von ihrer Bindungsstelle am Rezeptor verdrängt. Die Wirkung von Flumazenil ist mit einer Stunde nur kurz, danach kann wieder das Benzodiazepin zum Durchbruch kommen (ERHARDT 1989, FREY et al. 1996, FLECKNELL 1996).

Als  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonist gehört Medetomidin in die gleiche Gruppe wie Xylazin. In Kombination mit Inhalationsanästhetika kommt es zu einer Wirkungspotenzierung (LÖSCHER 1994). Es bewirkt eine gute Sedation wobei der Analgesiegrad wie beim Xylazin tierartlich sehr unterschiedlich ist (HU et al. 1992, LÖSCHER 1994, ERHARDT et al. 1998, HALL und CLARKE 2000). Durch partielle temporäre periphere Vasokonstriktion kommt es zu einer vorübergehenden Blutdrucksteigerung bei sinkender Atemfrequenz. Am Herzen entsteht eine Bradykardie mit Neigung zu AV-Blöcken. Eine Prämedikation mit Atropin kann diese Nebenwirkungen eindämmen (HU et al. 1992, LÖSCHER 1994, ROBERTSON 2002).

Alle erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Medetomidins lassen sich mit dem  $\alpha_2$ -Rezeptor-Antagonisten Atipamezol aufheben. Im Vergleich zu den zentral wirksamen  $\alpha$ -Antagonisten Yohimbin und Tolazolin zeigt Atipamezol eine hohe Selektivität zu  $\alpha_2$ -Rezeptoren bei kürzerer Wirkdauer (ERHARDT 1989, HU et al. 1992, LÖSCHER 1994, FREY et al. 1996, FLECKNELL 1996).

Fentanyl wirkt als synthetisches Opioid-Derivat 100 - bis 150mal stärker als Morphium an den Opioid-Rezeptoren (LÖSCHER 1994). Der Wirkungseintritt erfolgt sehr rasch innerhalb von 3-5 Minuten, wobei die Wirkdauer recht kurz ist. Die Auswirkungen auf den Herz-Kreislaufapparat sind gering (HU et al. 1992, PADDLEFORD und ERHARDT 1992, FLECKNELL 1996, FREY et al. 1996).

Bei Naloxon handelt es sich um ein Morphin-Derivat, welches seine intrinsische Aktivität verloren hat. Eine Wirkung ist nur indirekt zu erwarten, wenn ein Opioidagonist aus seiner Bindung verdrängt, bzw. eine Bindung verhindert wird. Es fungiert als kompetitiver Opioidrezeptor-Antagonist. Durch den hohen „first-pass-effect“ muss Naloxon parenteral verabreicht werden (HU et al. 1992, PADDLEFORD und ERHARDT 1992, LÖSCHER 1994, FREY et al. 1996).

Zusammenfassend kann man sagen, dass jegliche Injektionsnarkose, auch die in dieser Studie angewandte Kombination, einen gewissen Blutdruckabfall und eine Neigung zur Hypothermie bewirkt (FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997, ARRAS et al. 2001).

### **2.3 Besonderheiten bei der Anästhesie von Mäusen**

Da während der Narkose kein Erbrechen auftritt, ist präoperatives Fasten nicht notwendig. Dadurch wird auch die Gefahr der Entwicklung einer Hypoglykämie und Azidose bei Nahrungskarenz aufgrund der hohen Metabolisierungsrate von Mäusen reduziert (ERHARDT 1989, WIXSON und SMILER 1997, HALL und CLARKE 2001). Durch ihr ungünstiges Verhältnis von Körpergewicht zu Körperoberfläche neigen kleine Individuen zur Entwicklung einer Hypothermie (FLECKNELL 1996).

Der Zeitraum zwischen der Trennung der Tiere von der Gruppe bis zum Verlust des Bewusstseins sollte möglichst kurz sein und möglichst wenig Manipulationen enthalten (GÄRTNER und MILITZER 1993).

Bei nachgewiesener respiratorischer oder metabolischer Azidose (  $\text{pH} < 7,35$ ,  $\text{BE} < -3$ ), bzw. bei Verdacht auf Azidose sollte mit Natriumbikarbonat der Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen werden (ERHARDT et al. 1998). FLECKNELL (1996) empfiehlt bei jeder länger andauernden Narkose die Gabe von Natriumbikarbonat.

### **2.3.1 Präanästhetische Untersuchung**

Eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführung einer fachgerechten Narkose ist die präanästhetische Allgemeinuntersuchung, die sich bei Mäusen meist auf eine gründliche Adspektion beschränken muss. Zu beurteilen ist der Ernährungszustand, die Beschaffenheit des Haarkleides und der Zustand der Augenregion sowie der natürlichen Körperöffnungen. Weitere Aufmerksamkeit sollte den Atembewegungen, der Körperhaltung, der Reaktion auf Reize in der Umgebung, der Orientierung und der Bewegungsaktivität geschenkt werden. Anhand dieser Parameter kann auf das Allgemeinbefinden der Tiere geschlossen werden (ERHARDT 1989, BIRMELIN 1990, HALL und CLARKE 2001).

### **2.3.2 Applikation von Medikamenten**

Die geringe Körpergröße von Mäusen bedingt einige Besonderheiten bei der Anästhesie dieser Spezies (FLECKNELL 1996). Die meisten Dosierungen sind in ml/kg angegeben. Nach WIXSON und SMILER (1997) muss die Umrechnung mit viel Sorgfalt erfolgen. Ferner bedarf es häufig einer Verdünnung des Medikamentes mit geeigneten Lösungsmitteln. Durch die geringe Muskelmasse können nur sehr geringe Mengen intramuskulär appliziert werden. Aufgrund der kleinen oberflächlichen Venen und des schweren Zuganges ist die Möglichkeit der intravenösen Injektion stark eingeschränkt (ERHARDT 1989, FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997). Daher wird meist die subkutane oder intraperitoneale Applikation gewählt (LUMB und JONES 1996). Für die intraperitoneale Injektion wird das Tier mit dem Kopf nach unten gelagert. Die Injektion erfolgt von caudoventral in den linken oberen Quadranten. Es besteht dabei die Gefahr einer Verletzung der Blase oder des Darmkonvolutes (FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997).

Die Intubation von Mäusen ist schwierig (ERHARDT 1989, MUIR et al. 2000). In frühen Studien wird der Tubus nur in den Pharynx und nicht in die Trachea des Tieres vorgeschoben und der Mundraum mit Hilfe eines Tapes dicht verschlossen.

Hierbei ergibt sich das Risiko einer Gasinsufflation in den Magen (SCHWARTE et al. 2000).

Eine weitere Möglichkeit bietet der Brady-Newson Apparat. Er besteht aus einer Gaskammer, die dem Tier über den Kopf gestülpt und am Brusteingang durch ein Neoprenband dicht verschlossen wird. Die Druckunterschiede in der Kammer bedingen Druckunterschiede in den Luftwegen. Trotz des geringen technischen Aufwandes und des guten Zuganges zu den murinen Luftwegen durch dieses System wird es kaum angewandt. Der Hauptnachteil liegt in der möglichen Gasinsufflation in den Magen und der Aspiration von Mageninhalt (SCHWARTE et al. 2000).

BROWN et al. (1999) beschreiben eine Technik der endotrachealen Intubation bei der Maus. Das Tier wird in Rückenlage an den oberen Incisivi an einer schrägen Unterlage fixiert. Eine Kaltlichtquelle illuminiert von außen durch die ventrale Halspartie die Trachea. Bei vorsichtigem Herausziehen der Zunge kann man unter Sichtkontrolle den Tubus durch die Stimmritzen vorschieben. Die orotracheale Intubation bedarf ausreichender Übung und bedingt durch den geringen Durchmesser des relativ langen Tubus eine enorme Zunahme des Atemwiderstandes, der von der Maus nicht mehr spontan überwunden werden kann (RÖMER 2003). Häufig wird daher eine Tracheotomie durchgeführt. Der verwendete Tubus ist durch die Umgehung des Kehlkopfes deutlich kürzer. Die Tracheotomie ermöglicht einen schnellen und unkomplizierten Zugang zu den Luftwegen bei deutlich geringerer Zunahme des Atemwiderstandes (ERHARDT 1989, FURAKAWA et al. 1998, SCHWARTE et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002).

### **2.3.3 Narkosetiefe**

Da ein wichtiges Ziel der Narkose die Ausschaltung der Schmerzwahrnehmung ist, ist die Reaktion auf Schmerzreize ein essentieller Bestandteil zur Beurteilung der Narkosetiefe (KLIDE 1992, FLECKNELL 1996). Üblicherweise dient zur Überprüfung des Schmerzempfindens bei Mäusen der Zwischenzehenreflex und das Schwanzkneifen (KLIDE 1992, WIXSON und SMILER 1997). Bleibt eine Reaktion aus bzw. kommt es nur zu einer stark verzögerten Reaktion, gilt das chirurgische Toleranzstadium als erreicht. Vorsicht ist geboten, da auf die völlige Reflexlosigkeit schnell ein Atemstillstand und Kollaps folgen kann (FLECKNELL 1996, MUIR et al. 2000). Die Beurteilung der Bulbusstellung und des Pupillenreflexes hat bei diesen



## SCHRIFTTUM

Nagern im Gegensatz zu anderen Spezies wie Meerschweinchen, Kaninchen und Fleischfressern keine Bedeutung bei der Beurteilung der Narkosetiefe (FLECKNELL 1996).

### 2.3.4 Physiologische Parameter der Maus

Da die Maus in sehr vielen Untersuchungen Verwendung findet, gibt es in der Literatur viele Angaben zu ihren physiologischen Parametern. Diese differieren zum Teil stark was eine Vergleichbarkeit der Werte erschwert.

Als Übersicht über einige Angaben dient die folgende Tabelle 2.

**Tabelle 2: Physiologische Parameter der Maus**

	Einheiten	Wert	Literaturangabe
Atemfrequenz	(Züge/min)	100- 200	VANZUPTHEN et al. 1995
		195+/- 5	KUWAKI et al. 1996
		163-180	FLECKNELL 1996
		105	GUO et al. 1998
		210	SCHWARTE et al. 2000
Atemzugvolumen	(ml/Tier)	0,35-0,45	DALKARA et al. 1995
		0,7	FURAKAWA et al. 1998
		0,2	BROWN et al. 1999
	(ml/kg)	10	MUIR et al. 2000
		10-15	ROBERTSON 2002
Atemminutenvolumen	(ml/ min)	24,0 +/- 1,2	KUWAKI et al. 1996
Totales Lungenvolumen	(ml)	1,05 +/- 0,04	LAI und CHOU 2000
pHa	(-log H <sup>+</sup> )	7,33	LAHIRI 1975
		7,29 +/- 0,03	ERHARDT et al. 1984
		7,5	RUSSEL et al. 1994
		7,27 +/- 0,1	DALKARA et al. 1995
		7,35 - 7,45	NAGASE et al. 1996
		7,313 +/- 0,032	KUWAKI et al. 1996
		7,4	GUO et al. 1998
		7,3 – 7,45	FURAKAWA et al. 1998
		7,44	ARRAS et al. 2001
		7,34 +/- 0,03	ZUURBRIER et al. 2002
7,35 – 7,45	ROBERTSON 2002		
paCO <sub>2</sub>	(mmHg)	20,01 +/- 1,38	LAHIRI 1975
		26,5 +/- 3,5	ERHARDT et al. 1984
		25 – 30	LUDDERS 1992
		35 +/- 3	DALKARA et al. 1995

## SCHRIFTTUM

paCO <sub>2</sub>	(mmHg)	30 – 45	NAGASE et al. 1996
		24,0 +/- 1,5	KUWAKI et al. 1996
		30 – 40	FURAKAWA et al. 1998
		24 – 34	SCHWARTE et al. 2000
		28,7 +/- 4,5	ZUURBRIER et al. 2002
		35 – 45 (-60)	ROBERTSON 2002
paO <sub>2</sub>	(mmHg)	111,7 +/- 5,2	ERHARDT et al. 1984
		100 – 180	NAGASE et al. 1996
		109,1 +/- 4,5	KUWAKI et al. 1996
		71,4 +/- 2,7	FURAKAWA et al. 1998
		100 +/- 2,5	ARRAS et al. 2001
		80 - 100	ROBERTSON 2002
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	(mmol/l)	11,6 +/- 1,3	ERHARDT et al. 1984
BE	(mmol/l)	14+/-1,4	ERHARDT et al. 1984
Herzfrequenz	(bpm)	545 +/- 78	DALKARA et al. 1995
		633 +/- 13	GEORGAKOPOULOS et al. 1998
		668 +/- 31	GUO et al. 1998
		450 +/- 50	FURAKAWA et al. 1998
		550 +/- 18	LI et al. 1999
		665 +/- 15	MATTSON 2001
		534 +/- 12	ARRAS et al. 2001
		308 +/- 34	JONG et al. 2002
		551	TIEMANN 2002
		538 +/- 27	ZUURBRIER et al. 2002
MAP	(mmHg)	40 – 130	DALKARA et al. 1995
		97,2 +/- 4,4	GUO et al. 1998
		60 – 140	FURAKAWA et al. 1998
		97 +/- 3	LI et al. 1999
		>60	SCHWARTE et al. 2000
		93 – 103	KRAMER et al. 2000
		90 – 140	MILLS et al. 2000
		89 +/- 0,6	ARRAS et al. 2001
		112 +/- 2	MATTSON 2001
		78 +/- 5	JONG et al. 2002
		110	TIEMANN 2002
		66 +/- 3	ZUURBRIER et al. 2002

BE	= Basenüberschuss	pHa	= arterieller pH-Wert
bpm	= beats per minute	paO <sub>2</sub>	= arterieller Sauerstoffpartialdruck
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	= aktuelles Bikarbonat	paCO <sub>2</sub>	= arterieller Kohlendioxidpartialdruck
MAP	= mittlerer arterieller Blutdruck		

### **2.3.5 Stammunterschiede**

Die unterschiedlichen Angaben zu den physiologischen Daten lassen sich zumindest teilweise über die unterschiedlichen genetischen Hintergründe der verschiedenen Mäusestämme erklären. So bestehen zwischen verschiedenen Mäusestämmen signifikante Unterschiede hinsichtlich Blutdruck und Herzfrequenz (DESAI et al. 1997, MATTSON 2001, ZUURBRIER et al. 2002). Auch die respiratorischen Eigenschaften differieren stark (EWART et al. 1995, SCHWARTE et al. 2000, REINHARD et al. 2002, SCHULZ et al. 2002). Die Reaktion auf Medikamente ist nicht einheitlich. SONNER et al. (2000) und SONNER (2002) beschreiben unterschiedliche MAC-Werte für 15 verschiedene Zuchtstämme. Da viele Analgetika an bestimmten Rezeptoren wirken, kommt ihre Potenz auf die Expression dieser Gene an und differiert entsprechend (WILSON et al. 2003).

### **2.3.6 Beurteilung des Allgemeinbefindens**

Anhand der Beurteilung des Verhaltens der Tiere soll auf ihr Allgemeinbefinden geschlossen werden. MORTON und GRIFFITHS (1985) schlagen Richtlinien zur Erkennung von Schmerzen, Qualen und Leiden bei Versuchstieren vor, die auf dem Verhalten und dem Aussehen sowie anderen klinischen Anzeichen beruhen (MERKENSCHLAGER 1979, GÄRTNER 1987). Der Ausdruck von Schmerz geschieht selten durch Lautäußerungen (ERHARDT 1989). Vielmehr zeigt er sich in einer Veränderung der Häufigkeit und des Umfangs bestimmter Verhaltensweisen. Dies wird durch mangelnde Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, sinkendes Körpergewicht, struppiges Fell, veränderte Körperöffnungen, frequente Atmung, veränderte Körperhaltung (z.B. aufgekrümmter Rücken), verminderte Reaktion auf Umweltreize und mangelnde Bewegungsaktivität deutlich (ERHARDT 1989, MILITZER 1990, GÄRTNER und MILITZER 1993).

## **2.4 Künstliche Beatmung**

### **2.4.1 Indikationen für maschinelle Beatmung**

Grundsätzlich können verschiedene Gegebenheiten die Beatmung eines Patienten unerlässlich machen:

So kann es durch Verletzungen und Erkrankungen an Kopf und Nerven oder durch bestimmte Anästhetika oder Stoffwechselprodukte zu einer Depression des Atemzentrums kommen, die eine maschinelle Beatmung erfordert (HASKINS und

HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000). Durch Brusttraumata und damit verbundene Schmerzen, Volumenzunahme des Abdomens durch Adipositas oder Aufblähung, Muskelschwäche, Deformationen des knöchernen Thorax oder die Lagerung des Patienten kann eine mangelnde Fähigkeit der Thoraxausdehnung resultieren (HASKINS und HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000). Pneumothorax, Pleuraergüsse, Zwerchfellhernien, Neoplasien, Pneumonien und Atelektasen sowie Thoraxchirurgie führen zu einer mangelnden Fähigkeit der Lungenausdehnung. Ferner ist natürlich der akute Herz-Kreislaufstillstand, sowie Lungeninsuffizienz unbedingte Indikation für die maschinelle Beatmung (HASKINS und HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000). Die Beatmung von Mäusen ist meist durch operationsbedingte Traumata indiziert. Bei verschiedenen Fragestellungen der Kardiologie und der Herzchirurgie werden beispielsweise Thorakotomien durchgeführt (LORENZ und ROBBINS 1997, FURAKAWA et al. 1998). Weitere Indikationen für die Mäusebeatmung sind die Lungenforschung (NAGASE et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997) und die Hirnforschung unter kontrollierter Ventilation (DALKARA et al. 1995).

### **2.4.2 Formen der maschinellen Beatmung**

#### **2.4.2.1 Assistierte Beatmung**

Angewendet wird die assistierte Beatmung bei Patienten, deren Reaktion auf Atemstimuli noch erhalten ist, aber die Fähigkeit eingeschränkt, ist kräftige Atemzüge auszuüben. Der Patient setzt das Beatmungsgerät durch seine eigene Inspiration in Gang und die Maschine vertieft den Atemzug (HASKINS und HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000).

#### **2.4.2.2 Kontrollierte Beatmung**

Das Beatmungsgerät übernimmt die Atemarbeit des Patienten und gibt den Atemrhythmus vor. Bei der Mäusebeatmung wird meist dieser Modus verwendet, da er auch bei hohen Atemfrequenzen problemlos funktioniert (MUIR et al. 2000).

#### **2.4.2.3 Assistiert- kontrollierte Beatmung**

Dies entspricht einer assistierten Beatmung mit integriertem Sicherheitsmechanismus. Der Anästhesist bestimmt somit eine minimale

Atemfrequenz. Liegt die Frequenz der Spontanatmung über diesem Wert, wird der Patient assistiert beatmet. Sinkt die Frequenz der Spontanatmung unter diesen Wert ab, erfolgt die Beatmung in der festgelegten Minimalfrequenz durch den Respirator (MUIR et al. 2000).

### **2.4.2.4 Manuelle Beatmung**

Bei der manuellen Beatmung übernimmt der Anästhesist durch Pressen des Atembalges das Blähen der Lungen des Patienten (MUIR et al. 2000). In der zugänglichen Literatur findet sich keine Angabe zu manueller Beatmung von Mäusen.

### **2.4.3 Klassifizierung der Beatmungsgeräte**

#### **2.4.3.1 Volumengesteuerte Respiratoren**

Hat das Beatmungsgerät dem Patienten ein vorgegebenes Volumen zugeführt, schaltet es auf Expiration um. Die meisten dieser relativ einfachen Maschinen sind mit einem Überdruck-Sicherheitsventil ausgestattet, um die Entwicklung extrem hoher Drucke zu verhindern. Ungeachtet eventuell entstandener Atelektasen oder auch Emphyseme wird dem Patienten immer das gleiche, definierte Volumen verabreicht. Ein steigender Beatmungswiderstand führt zu einem zunehmendem Druckanstieg im Brustraum mit den damit verbundenen kardiovakulären Risiken (MUIR et al. 2000). Undichtigkeiten im System können nicht kompensiert werden, sodass bei größeren Leckagen das Atemzugvolumen (AZV) nicht mehr ausreichend ist (HASKINS und HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000).

#### **2.4.3.2 Zeitgesteuerte Respiratoren**

Hier wird die Inspirationsdauer durch eine festgelegte Zeit bestimmt. Diese Zeit richtet sich nach der vorgegebenen Atemfrequenz und der Inspirations:Expirations-Ratio (I:E-Ratio). Weder das verabreichte Volumen noch zunehmende Widerstände im System haben Einfluss auf das verabreichte Atemzugvolumen während dieser Zeit (HASKINS und HABERSTROH 1992, FLECKNELL 1996, SCHWARTE et al. 2000, MUIR et al. 2000). Laut FLECKNELL (1996) sind bei Labortieren zeitgesteuerte Respiratoren grundsätzlich anderen Systemen vorzuziehen.

### **2.4.3.3 Druckgesteuerte Respiratoren**

Das Gas wird dem Patienten so lange zugeführt bis ein vorgegebener Beatmungsdruck erreicht ist. Weder die Zeit noch das verabreichte Volumen haben Einfluss auf die Umschaltung auf die Expiration. Das abgegebene Volumen ist variabel und hängt von der Compliance der Lunge, dem Atemwegswiderstand und dem Druck auf den Thorax ab. Probleme ergeben sich zum Beispiel bei der Verlegung der oberen Luftwege durch Sekretion oder einen Bronchospasmus. Hier kommt es zu einem Druckanstieg bei nicht ausreichendem Atemzugvolumen (HASKINS und HABERSTROH 1992, MUIR et al. 2000).

### **2.4.3.4 Flowgesteuerte Respiratoren**

Gas strömt mit festgelegtem Druck durch den Inspirationsschenkel. Während der Inspiration nimmt der Druckgradient zwischen Respirator und Patient ab. Ist ein Druckausgleich erreicht, schaltet das Gerät auf Expiration um (HASKINS und HABERSTROH 1992).

### **2.4.3.5 Kombinierte Respiratoren**

Bei Geräten, die auf zwei Steuermechanismen basieren, schaltet das Gerät bei der zuerst erreichten Zielgröße um. Sie kombinieren die Vorteile mehrerer Steuerarten in sich und besitzen daher eine größere Sicherheit (HASKINS und HABERSTROH 1992). Der Einsatz solcher Geräte ist auch in der medizinischen Forschung zu bevorzugen (SCHWARTE et al. 2000).

Die meisten Respiratoren für Labortiere, die unter anderem auch für Mäuse verwendet werden, sind zeitgesteuert mit der Möglichkeit der Volumen- oder Drucklimitierung, da die hohen Atemfrequenzen und das geringe Atemzugvolumen dieser Spezies hohe technische Anforderungen an die Geräte stellen (FLECKNELL 1996).

### **2.4.3.6 Tankrespiratoren**

Die älteste Form der maschinellen Beatmung ist der Tankrespirator, die sogenannte „Eiserne Lunge“. Hierbei befindet sich der Körper in einer Kammer mit Unterdruck. Vorteilhaft ist die Verbesserung der kardiovaskulären Hämodynamik durch die Erzeugung eines thorakalen Unterdruckes während der Inspiration. Der große Nachteil ist die fehlende Zugangsmöglichkeit zum Patienten (MUIR et al. 2000).

Daher wird diese Art der maschinellen Beatmung nur für besondere Fragestellungen, wie zum Beispiel die Beatmung von neugeborenen Mäusen mit genetisch bedingter pulmonaler Dysfunktion, eingesetzt (KOLANDIAVELU und POON 1998).

### **2.4.4 Beatmungsmodi**

#### **2.4.4.1 Wechseldruckbeatmung**

Die Atemluft wird in der Inspiration aktiv in die Lungen gepresst und in der Expiration aus den Luftwegen herausgesogen (LARSEN 2001).

#### **2.4.4.2 Intermittierende positive Druckbeatmung (IPPV)**

Die Einatemluft wird mit Überdruck in die Lungen gepresst. Am Ende der Inspiration wird die Luft durch Retraktion des Thorax passiv aus den Lungen herausbefördert (HASKINS und HABERSTROH 1992, LARSEN 2001).

#### **2.4.4.3 Kontinuierliche positive Druckbeatmung**

Hierbei wird die intermittierende positive Druckbeatmung durch einen positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) ergänzt (HASKINS und HABERSTROH 1992, LARSEN 2001).

### **2.4.5 Auswirkungen der positiven Druckbeatmung**

Unerwünschte Nebenwirkungen der künstlichen Beatmung resultieren vor allem aus den veränderten Druckverhältnissen im Thorax (SCHMIDT und THEWS 2000). So wird durch den erhöhten intrathorakalen Druck der venöse Rückfluss zum Herzen vermindert (PETERS 1991, DAMBROSIO et al. 1996, HALL und CLARKE 2001, EGNER et al. 2002). Der steigende perikardiale Druck schränkt die Füllung der Ventrikel ein und verändert die Herzgeometrie (DAMBROSIO et al. 1996, SCHWARTE et al. 2000, HALL und CLARKE 2001). Der arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen nehmen tendenziell ab, die Durchblutung lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Leber und Niere können eingeschränkt sein (SCHWARTE et al. 2000). Durch die Zunahme der Lungenvolumina durch Überblähung einzelner Areale kann es zu einer Nachlasterhöhung und zum Rechtsherzversagen kommen. Die Zunahme des Extremitätenblutvolumens bedingt eine steigende Neigung zu peripheren Ödemen (PETERS 1991).

Durch die Beatmung mit großen Tidalvolumina kann es durch erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität zu einem pulmonalen Ödem, der sogenannten „Ventilator-induced Lung Injury“ (VILI) kommen (QUINN et al. 2002). Wird der Druck in den Luftwegen so groß, dass er die Lungendurchblutung beeinträchtigt, führt dies zu einer Shuntbildung (MUIR et al. 2000). Des Weiteren werden die schädlichen Auswirkungen der Beatmung auf die Lunge und deren Neigung zu entzündlichen Erscheinungen über das Surfactant-System und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren vermittelt (HALL und CLARKE 2001, VELDHUIZEN et al. 2001). Hoher Atemwegsdruck und gleichzeitige verminderte Compliance führen zu einer Ruptur der Alveolen, dem sogenannten Barotrauma (SCHMIDT und THEWS 2000).

### 2.4.6 Künstliche Beatmung bei der Maus

Die Beatmung von Mäusen beinhaltet einige Probleme. Ein Problem ist der schwierige Zugang zu den Luftwegen. Nur mit ausreichend Übung ist die orotracheale Intubation möglich (BROWN et al. 1999). Auch wenn der Tubus so weit wie möglich gekürzt wird, steigt durch den geringen Durchmesser der Atemwiderstand so stark an, dass er von der Maus nicht spontan überwunden werden kann (RÖMER 2003).

Häufig wird daher eine Tracheotomie durchgeführt und der Tubus nicht über die Maulhöhle und den Kehlkopf sondern direkt in die durch die Tracheotomie eröffnete Luftröhre eingeführt. Dies ermöglicht einen schnellen und unkomplizierten Zugang zu den Luftwegen bei deutlich geringerer Zunahme des Atemwiderstandes, da das Lumen des Tracheotubus größer ist als bei orotrachealer Intubation (ERHARDT 1989, FURAKAWA et al. 1998, SCHWARTE et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002).

Die Maus hat eine hohe Atemfrequenz bei kleinen Atem-Zug-Volumen und toleriert nur einen minimierten Totraum im System (EWART et al. 1995, SCHWARTE et al. 2000). Das Hauptproblem liegt darin diesen speziellen physiologischen Parametern der Maus technisch gerecht zu werden.

In vielen Studien werden Mäuse mit kommerziellen Rattenventilatoren (GEORGAKOPOULOS et al. 1998), z.B. dem *Harvard Apparatus Modell 683* beatmet (NAGASE et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997, GUO et al. 1998) beatmet. TEUFEL (1999) beatmet Mäuse am Rattenventilator *Anesthesia WorkStation*. Die



Beatmung von Ratten verläuft problemlos, wohingegen bei der Mäusebeatmung an diesem Gerät nur absolut unbefriedigende Ergebnisse zu erzielen sind.

Andere Autoren arbeiten mit dem Ventilator SAR-830 (FURAKAWA et al. 1998), dem SAV (flexiVent) (GOMES et al. 2000) oder dem CIV-101 (ZUURBRIER et al. 2002). EWART et al. (1995) beschreibt die Entwicklung eines speziellen Mäuseventilators aufgrund von Problemen bei der Verwendung von Ratten-Ventilatoren.

Die Angaben der verwendeten Atemfrequenzen und Tidalvolumina bei den Rattenventilatoren differieren erheblich. Auffallend ist bei allen die Verwendung relativ großer Tidalvolumina, was Rückschlüsse auf einen hohen Atemwiderstand und/oder großen Totraum in den Systemen zulässt. Großer Totraum bedeutet neben höherem Atemgasverbrauch und einer schlechten Steuerbarkeit der Narkose noch weitaus gravierendere Nachteile. Dieses große Totraumvolumen ermöglicht eine gewisse Kompression der Atemgase, sodass das verabreichte Atemzugvolumen unter Umständen nicht ausreicht, und zudem eine ungewollte Rück- oder Pendelatmung auftritt (EWART et al. 1995). Probleme ergeben sich auch in der Möglichkeit der genauen Einstellung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen, da diese sich von denen der Ratte doch recht erheblich unterscheiden. So dient bei GUO et al. (1998) die Lungenblähung der Maus am offenen Thorax als einziger Indikator für ein adäquates Tidalvolumen. Aufgrund dieser technischen Schwierigkeiten werden die Rattenrespiratoren den speziellen Anforderungen der Maus nicht immer gerecht, und sind somit für die Mäusebeatmung nur bedingt geeignet (EWART et al. 1995, GUO et al. 1998, SCHWARTE et al. 2000).

### **2.5 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung**

Ein adäquater Blutdruck gewährt eine ausreichende Perfusion vor allem von Gehirn, Herz und Niere. Alle Anästhetika und operativen Eingriffe greifen per se in das hämodynamische Gleichgewicht ein. Eine exzessive Hypotension stellt einen nicht seltenen Grund für die perioperative Morbidität dar und ist darüber hinaus die häufigste Ursache eines postoperativen Nierenversagens. Somit ist die Messung und der Erhalt des systemischen Blutdruckes extrem wichtig (ARRAS et al. 2001, EGNER et al. 2002).

Für die Blutdruck- und Herzfrequenzmessung bei der Maus gibt es in der Literatur mannigfaltige Angaben. Zu bedenken ist, dass jede Narkose die Werte beeinflusst.

Prinzipiell unterscheidet man wie auch bei anderen Tieren zwischen indirekten und direkten Methoden.

Zu den indirekten Methoden zählt die „tail-cuff-plethysmography“.

Hierfür wird durch eine aufblähbare Manschette am Schwanz der Maus der Blutdruck bestimmt. Obwohl keine Invasivität besteht, ergeben sich bei dieser Methode verschiedene Probleme. Zum einen muss die Maus fixiert werden, da das System bewegungsempfindlich ist. Weiter ist eine Verbindung der Manschette mit der Messeinheit nötig, was dieses System störanfällig und für die Langzeitmessung ungeeignet macht. Außerdem kann das Blähen der Manschette das Tier ängstigen und somit die Werte verfälschen oder durch zu starkes Blähen den Blutfluss im Schwanz dauerhaft zum Erliegen bringen. Diese Methode ist daher nur in Narkose und für kurze Messzeiten zu empfehlen (BROOKS et al. 1996).

Eine weitere indirekte Methode ist die Echokardiographie mit eventuell verbundenem Doppler. Diese Technik wird vor allem bei Untersuchungen der kardialen Funktion von Mäusen verwendet (HARTLEY et al. 1995, TAFFET et al. 1996, ROTH et al. 2002). Die Methode erfordert eine Anästhesie der Maus, was wiederum die physiologischen Parameter beeinflussen kann und sie daher für Langzeitmessungen ungeeignet macht (DALKARA et al. 1995).

Die Erfassung der Herzfrequenz ist auch bei Mäusen durch ein Elektrokardiogramm möglich. Auch hier ist eine Anästhesie notwendig (WIESMANN et al. 2002).

Die Pulswelle kann auch an den Extremitäten der Maus plethysmographisch durch die Pulsoximetrie erfasst werden. Der hierfür notwendige hochsensible Sensor muss sehr sorgfältig an der Extremität befestigt werden, da es leicht zu einer dauerhaften Kompression der Gefäße durch den Sensor kommt (HASKINS 1992).

Für In-vivo-Untersuchungen der kardialen Herzfunktion und –dimension von Mäuse-embryonen beschreiben KELLER et al. (1996) die Videomikroskopie mit Doppler.

Bei den direkten Methoden wird ein Katheter direkt ins Blutgefäß eingebracht. Als Zugang werden meist die Carotiden oder Femoralarterien gewählt.

Stabile und gute Ergebnisse liefern flüssigkeitsgefüllte Kathetersysteme, die mit einem elektronischen Druckaufnehmer verbunden sind (BROOKS et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997, MATTSON 2001, JONG et al. 2002, ERHARDT und HENKE 2002). Von Vorteil ist die sofortige Verfügbarkeit von Blutproben oder die

## SCHRIFTTUM

---

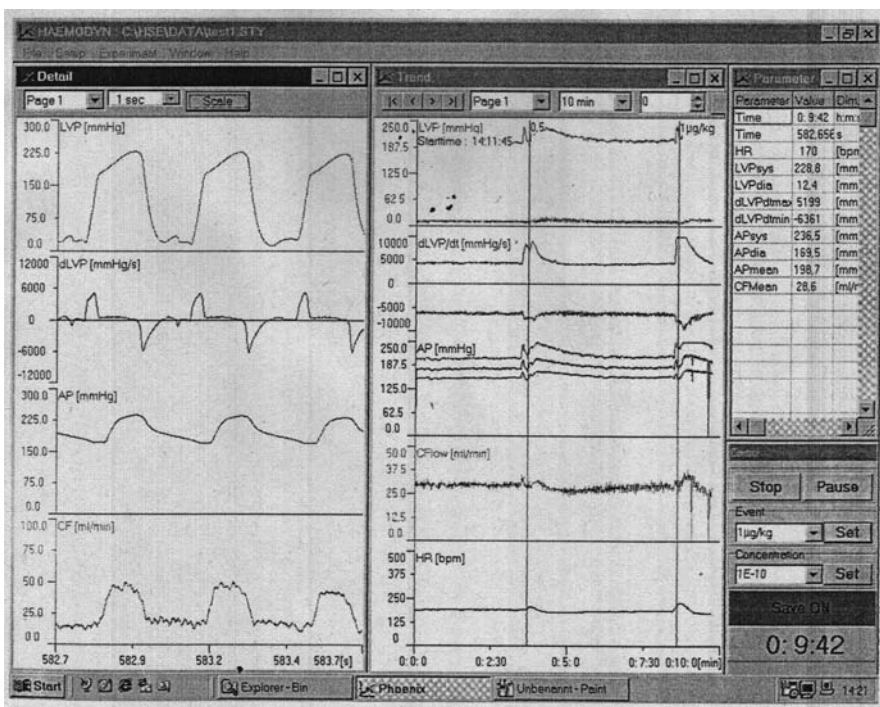
Möglichkeit der Medikamenteninstallation bei venösen Zugängen (BAGSHAW et al. 1985). Mit diesem System lassen sich auch Langzeitmessungen an wachen und sogar an Tieren unter körperlicher Belastung (Laufrad) durchführen (DESAI et al. 1997). Hierfür wird der Katheter subkutan zum Rücken des Tieres geführt und mit dem Druckaufnehmer verbunden (FURAKAWA et al. 1998, MATTSON 1998, LI et al. 1999, JANSSEN et al. 2000). Um einen thrombotischen Verschluss des Systems zu vermeiden, muss es stetig oder über Boli mit heparinierter Flüssigkeit gespült werden. Dies bedeutet ein erhöhtes Infektionsrisiko (BROOKS et al. 1996). JANSSEN et al. (2000) erkennen keinen Einfluss einer kontinuierlichen Infusion auf die hämodynamischen Parameter, wobei HENKE et al. (2000) in Abhängigkeit von der Schlauchlänge und Häufigkeit der Spülungen zum Teil erhebliche Abweichungen beschreiben. Ein weiteres Problem beinhaltet die notwendige Verbindung des Kathetersystems nach außen. Obwohl dies die Aktivität der Tiere nicht einschränkt (JANSSEN et al. 2000), limitiert es doch die Dauer der Anwendung (BROOKS et al. 1996) und kann durch den andauernden Stress die Werte verfälschen (MATTSON 1998). Durch die Elastizität des Materials der Katheter sind Druckkurven des systolischen und diastolischen Blutdruckes nur schlecht darstellbar. Verlässliche Aussagen liefert dieses System nur über den MAP (BROOKS et al. 1996, DESAI et al. 1997, JANSSEN et al. 2000).

Als weitere invasive Methode gewinnt die Telemetrie zunehmend an Bedeutung. Sie ermöglicht selbst über mehrere Monate die Langzeit-Erfassung von Daten an wachen Mäusen (BROOKS et al. 1996, KRAMER et al. 2001). Hierfür wird der Maus unter Allgemeinanästhesie ein Transponder in die Bauchhöhle eingesetzt und der Druckaufnehmer in der abdominalen Aorta des Tieres platziert. Bei Ratten gibt es Studien über Positionierung des Sensors in den linken Ventrikel (SATO et al. 1994). Durch den implantierten Transponder und das unter dem Käfig platzierte Empfängersystem ist keine Verbindung zum Rekorder erforderlich. Der Vorteil ist die Möglichkeit der Erfassung von Daten an wachen Mäusen und ohne Stress für die Tiere. Die Messung ist effizient, verlässlich, auch über längere Zeit wenig störanfällig und relativ gut verträglich (BROOKS et al. 1996, KRAMER et al. 1996, ARRAS et al. 2001, KRAMER et al. 2001). Das zusätzliche Gewicht durch den Transponder reduziert geringgradig die Aktivität der Mäuse (MILLS et al. 2000). Problematisch ist vor allem die Operation. Die kleinen Dimensionen und der kritische Zeitfaktor stellen erhebliche Anforderungen an das Geschick des Chirurgen. Teilweise werden

## SCHRIFTTUM

aufgrund der kurzzeitig notwendigen Ischämie des Gefäßes für die Implantation des Sensors Schäden an den Hinterextremitäten beobachtet. Weiter kann es zu thrombotischen oder fibrinösen Reaktionen auf den Katheter sowie zu Infektionen kommen (BROOKS et al. 1996, KRAMER et al. 2000). Dem Vergleich mit anderen Methoden hält dieses Verfahren mühelos stand und liefert durchaus ähnliche Werte (BROCKWAY et al. 1991, GUIOL et al. 1992, BROOKS et al. 1996, CARLSON und WYSS 2000, MILLS et al. 2000, VANVLIET et al. 2000, ARRAS et al. 2001, KRAMER et al. 2001).

Die höchste Messgenauigkeit wird mit dem sogenannten Tip-Katheter erreicht (ERHARDT und HENKE 2002). Als „Gold Standard“ für physiologische Druckmessungen finden hochsensible Mikro-Tip-Transducer speziell bei der Maus im Erfassen der Hämodynamik und der Ventrikelfunktion (siehe Abb. 2) bei Fragestellungen der Kardiologie Anwendung (GUNTHER et al. 1993, HEXEBERG et al. 1995, MORI et al. 1995, LORENZ und ROBBINS 1997, GEORGAKOPOULOS et al. 1998, ZIMMER und MILLAR 1998, MILLS et al. 2000).



### Erfassbare Daten:

HR	Herzfrequenz
LVPsys	linksventr. sys.Druck
LVPdia	linksventr. dia.Druck
dLVPdtmax	maxDruckanstieg
dLVPdtmin	minDruckanstieg
APsys	sys. art. Blutdruck
APdia	diast. art. Blutdruck
APmean	mittl. art. Blutdruck
CF	coronary Flow

**Abbildung 2: Darstellung der mit dem Tip-Katheter erfassten Daten mit dem Programm HAEMODYN®W (Fa. Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Deutschland)**

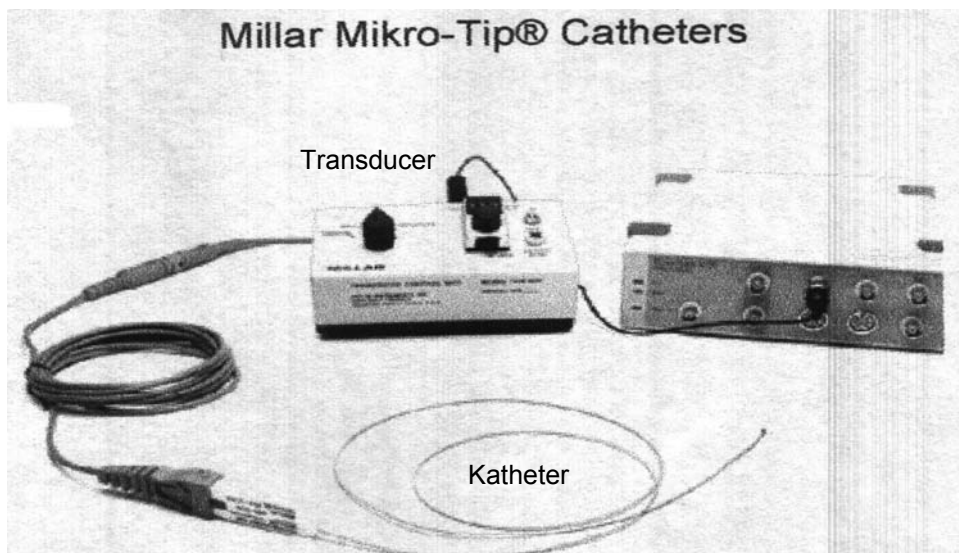
Häufig werden die mit anderen Methoden erhobenen Werte mit den Ergebnissen des Tip-Katheters verglichen, da dieser die höchste Genauigkeit aufweist (LORENZ und

## SCHRIFTTUM

---

ROBBINS 1997, MILLS et al. 2000). Im Unterschied zu den der üblichen flüssigkeitsgefüllten Katheter müssen sie nicht laufend gespült, in der Höhe angepasst und auf Durchgängigkeit geprüft werden. Dadurch ist die Artefaktanfälligkeit deutlich geringer (ERHARDT und HENKE 2002, MILLAR INC 2003). Da die Arbeit mit dem hochsensiblen Katheter eine Anästhesie erfordert, sind entsprechende Einflüsse zu berücksichtigen. Ferner ist eine Langzeitmessung mit Hilfe dieser Technologie in der zugänglichen Literatur nicht beschrieben. Der Drucksensor besteht aus einer speziellen Silikonmembran in einem Gehäuse mit etwa 1 mm Durchmesser. Zwei mit der Membran verbundene Sensoren ändern den Widerstand linear mit dem entgegengenommenen Druck. Der Katheter besteht aus einem Nylongewebe mit geringerem Durchmesser als der Drucksensor, um die Irritation des Blutgefäßes so gering wie möglich zu halten. Messbar sind Drücke von  $-760$  bis  $4000$  mmHg. Zwischen  $23^{\circ}\text{C}$  und  $38^{\circ}\text{C}$  besteht Temperaturstabilität innerhalb von  $\pm 1$  mmHg. Frequenzen von bis zu  $10$  kHz sind erfassbar (ZIMMER und MILLAR 1998).

Außerdem findet der Tip-Katheter (siehe Abb. 3) in vielen anderen Disziplinen der Medizin Anwendung. Die Sensoren sind in verschiedenen Größen von  $10$  French bis  $1,4$  French den unterschiedlichen Einsatzgebieten angepasst. Neben dem Einsatz in der Urologie und Gastroenterologie ist die Erfassung des intrakraniellen Druckes möglich (WALTER et al. 1999).



**Abbildung 3: Millar Mikro-Tip® Katheter (aus Millar Instruments Inc. 2003 Hospitalmanagement.net)**

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN**

#### **3.1 Zielvorstellungen**

Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich zweier speziell für Mäuse entwickelter Beatmungsapparate für eine auch über längere Zeit effektive, sichere und nicht zuletzt tierschutzgerechte Beatmung von Mäusen. Hierbei handelt es sich bei dem MiniVent® (Fa. Hugo Sachs, March- Hugstetten) um ein offenes und bei dem UNO Mikroventilator® (Fa. UNO, Zevenaar, Niederlande) um ein halbgeschlossenes Narkosesystem. Untersucht wird neben der Handhabung der Geräte die Auswirkungen des Beatmungsvorganges auf den Organismus des Versuchstieres anhand von Blutgasanalysen, Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen. Ferner werden die Aufwachzeit, das Verhalten nach der Beatmung und das Verhalten 24 Stunden nach Beatmung beurteilt.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

#### **3.2 Material und Methoden**

##### **3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen**

Bei den Versuchstieren handelt es sich um insgesamt 81 männliche C57BL/6J Mäuse aus einer spezifisch pathogenfreien Zucht der Fa. Charles River Deutschland, Sulzfeld. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere liegt bei 24 Gramm (Gewichte von 20 bis 30 Gramm).

Untergebracht sind die Tiere in Gruppen bis zu sechs Tieren in Makrolon®-Käfigen Typ IV auf entstaubter und entkeimter Weichholzfaser (Fa. Altromin International, Lage). Futter in Form von Pellets und Trinkwasser stehen ad libitum zur Verfügung. In den fensterlosen klimatisierten Räumen herrscht eine Luftfeuchtigkeit von 60 bis 70 % und eine Temperatur von 20°C bis 23°C. Die Hell-Dunkel-Phasen dauern jeweils 12 Stunden.

### 3.2.2 Apparative Ausrüstung

#### 3.2.2.1 HSE Maus-Ventilator MiniVent® Typ 854 (HS)

Der Maus-Ventilator MiniVent® (Hugo Sachs Elektronik- Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, im Folgenden auch HS-Gerät genannt) dient als Beatmungspumpe für die Mäuse-Beatmung (siehe Abb. 4). Er arbeitet als volumenkonstante Pumpe nach dem sogenannten Taumelkolbenprinzip, bei dem die Kolbenbewegung sowohl das Beatmungsvolumen bestimmt als auch die Funktion des benötigten Steuerventils übernimmt. Jeder Beatmungszyklus beinhaltet eine synchrone Hub- und Drehbewegung des Kolbens. Durch diese Dreh- und Pendelbewegungen transportiert der ausgeschliffene Keramikzylinder die Luft in die gewünschte Richtung. Das Gerät ist 20 cm lang, 10 cm breit, 8 cm hoch und wiegt 1kg. Das Steckernetzteil für 12 VDC und 0,5 A wiegt 0,3 kg. An der Seite des Gerätes befindet sich eine Block-Klemme zur Montage des Gerätes an einer Stativstange. Inspirations- und Expirationsschlauch haben einen Außendurchmesser von 3 mm, einen Innendurchmesser von 1,5 mm und eine Länge von 70 mm. Das Y-Stück (HSE S-16152) verbindet beide Schlauchenden. Die Trachealkanüle (HSE 32-0-00076) hat einen Außendurchmesser von 1,3 mm, einen Innendurchmesser von 1,0 mm, eine Länge von 20 mm und wird direkt in die Bohrung des Y-Stücks aufgesteckt. Beim Hersteller sind neben weiteren Trachealkanülen mit anderem Außen- und Innendurchmessern auch verschiedene Intubationskanülen erhältlich.

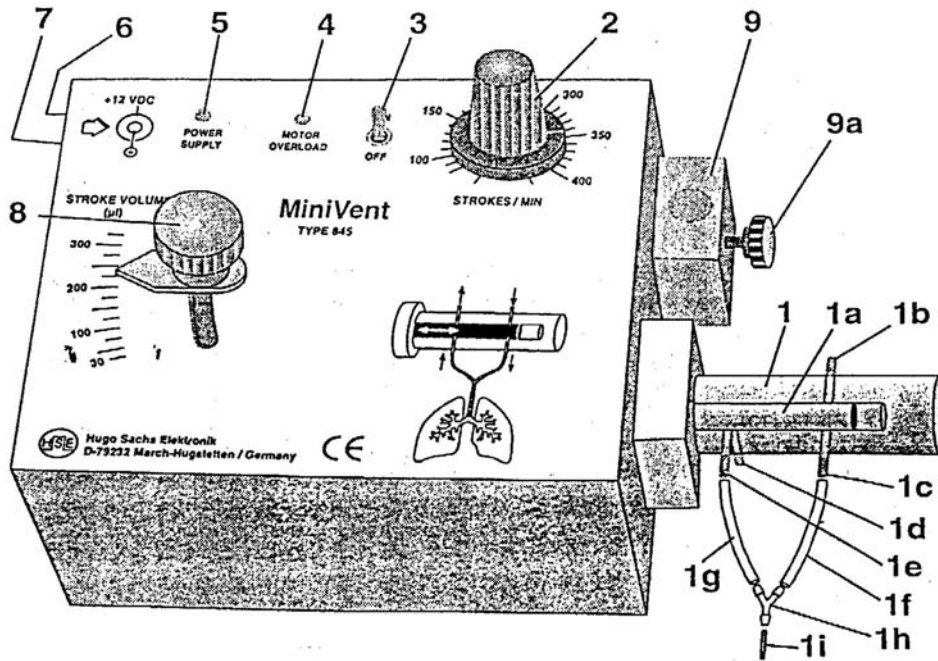


Abbildung 4: MiniVent® HS

- |    |   |    |                                  |
|----|---|----|----------------------------------|
| 1  | Pumpenzylinder  | 2  | Drehknopf Beatmungsfrequenz      |
| 1a | Taumelkolben aus Glaskeramik                                    | 3  | Ein/ Ausschalter                 |
| 1b | Ansaugstutzen für Beatmungsgase                                 | 4  | Warnleuchte                      |
| 1c | Anschluss Inspirationsschlauch                                  | 5  | Betriebsleuchte                  |
| 1d | Ausgangsstutzen Ausatemluft<br>(Anschluss Gottliebsches Ventil) | 6  | Klinkenbuchse                    |
| 1e | Anschluss Expirationsschlauch                                   | 7  | „Erdbuchse“                      |
| 1f | Inspirationsschlauch  | 8  | Griff-Rändelknopf Atemhubvolumen |
| 1g | Expirationsschlauch   | 9  | Block-Klemme                     |
| 1h | Y-Stück   | 9a | Klemm-Rändelschraube             |
| 1i | Beatmungskanüle   |    |                                  |

Der als Trägergas verwendete reine Sauerstoff wird über das Flowmeter mengenreguliert dem Verdampfer zugeführt. Das Sauerstoff-Anästhetika-Gemisch wird über einen Silikonschlauch in den Pumpenzylinder angesaugt. Die eingestellte Menge gelangt nun über den Inspirationsschlauch, Y-Stück und die Trachealkanüle in die Lungen des Versuchstieres. Die Ausatemluft gelangt über das Y-Stück und den Expirationsschlauch wieder in den Pumpenzylinder und wird von hier weiter abgeführt. Es handelt sich bei dem MiniVent® um ein offenes Narkosesystem.

Die Atemfrequenz ist über einen Drehknopf an der Oberseite des Gerätes stufenlos von 80 bis 400 Zügen in der Minute regelbar. Das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration beträgt 1:1, das bedeutet, dass die Inspirations- und die Expirationsphase gleich lang ist.



## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

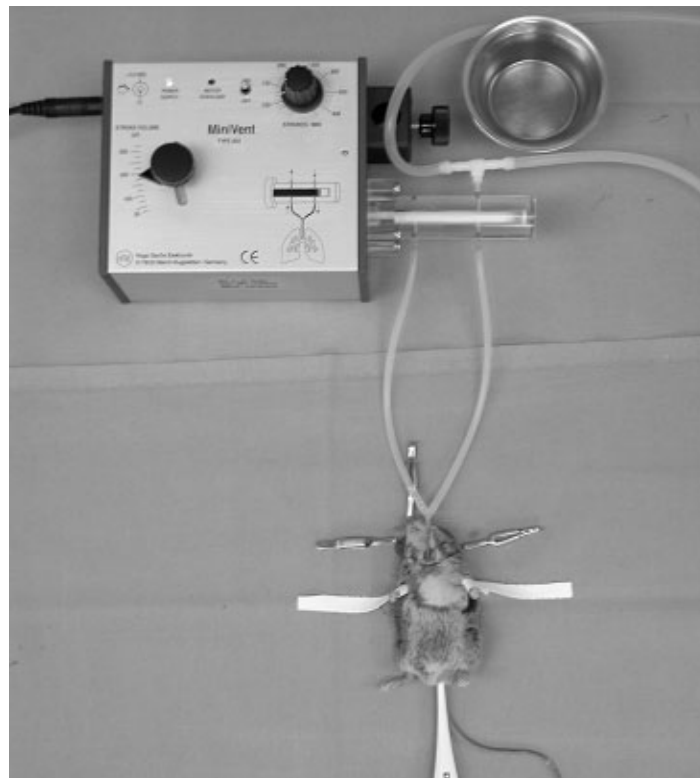
Das Atemhubvolumen lässt sich ebenfalls stufenlos regulieren. Der arretierbare Griff-Rändelknopf befindet sich auf der Oberseite des Gerätes. Anwählbar sind Volumina von 30 bis 350  $\mu\text{l}$ .

Wird als Beatmungsdruck ein erhöhter, definierter PEEP gefordert, kann an den Ausgangsstutzen der Ausatemluft ein sogenanntes Gottliebsches Ventil angeschlossen werden. Dies ist ein in Wasser eingetauchtes Rohr, welches durch die Eintauchtiefe den PEEP definiert.

Das mit dem MiniVent® verwendete Flowmeter hat eine Sauerstoff-Förderleistung von 0,2 bis 4 l/min. Es besteht aus einer vertikalen Röhre mit einer Skalierung in 100 ml-Schritten. In der Röhre befindet sich ein spindelförmiger Schwimmer, der die durchfließende Gasmenge angibt.

Das Frischgas wird im Verdampfer mit dem bei Raumtemperatur flüssigen Inhalationsanästhetikum versetzt. Der mit dem HS verwendete Verdampfer Dräger Vapor® 19,3 (Drägerwerk AG, Lübeck) ist ein vorgeschalteter Verdampfer für Isofluran. Er bietet eine stufenlose Einstellung der Anästhetikakonzentration von 0,2 bis 5 Vol.-%. Temperaturen von +15°C bis +35°C (bei Normaldruck = 1013 mbar) werden kompensiert. Prinzipiell kann auch jeder andere Präzisionsverdampfer mit dem HS verwendet werden.

Abb. 5 zeigt den Aufbau des Operationstisches bei Verwendung des HS-Gerätes.

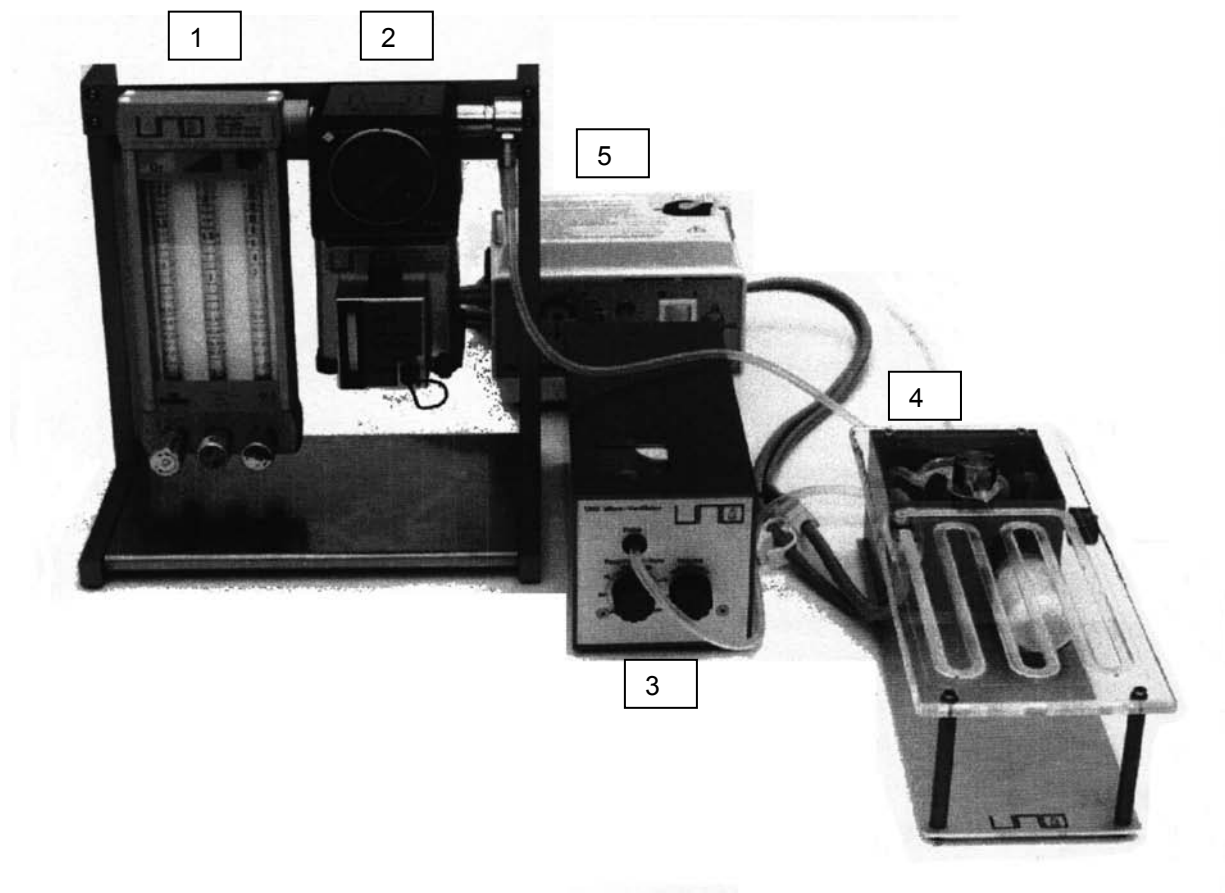


**Abbildung 5: MiniVent® im Einsatz**

### 3.2.2.2 UNO Mikroventilator®

Bei dem UNO Mikroventilator® handelt es sich im Gegensatz zum MiniVent® um ein halbgeschlossenes Kreissystem.

Der UNO Mikroventilator® (UNO Roestvastaal BV, Zevenaar, Holland, im Folgenden auch UNO-Gerät genannt) besteht aus 2 Einheiten, die über Silikon-Schläuche verbunden werden (siehe Abb. 6).



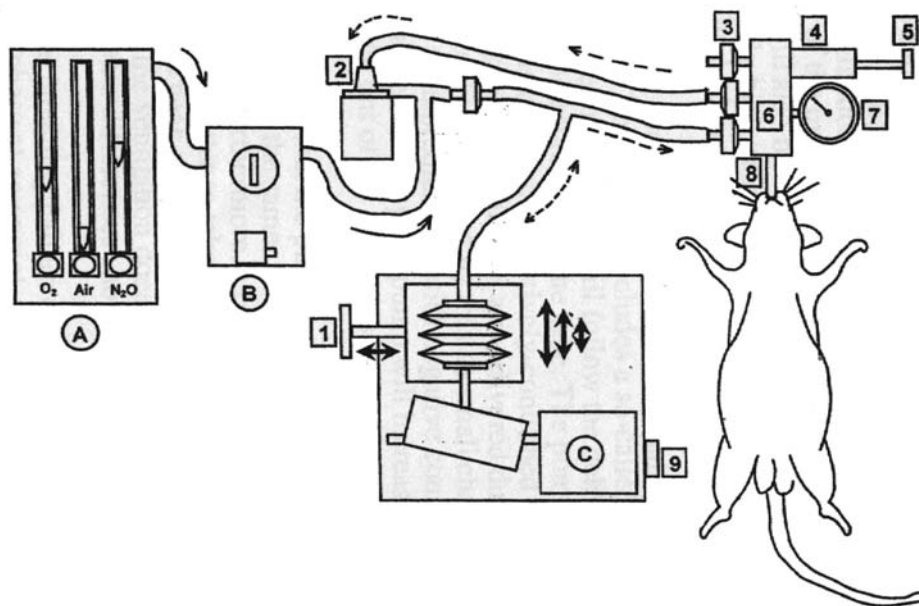
- |   |                  |   |                 |
|---|------------------|---|-----------------|
| 1 | Flowmeter        | 4 | OP-Tischeinheit |
| 2 | Verdampfer       | 5 | Wassererwärmer  |
| 3 | Beatmungseinheit |   |                 |

**Abbildung 6: UNO Mikroventilator® (modifiziert nach UNO Geräteinformation 1999)**

Über einen Silikonschlauch wird das Sauerstoff-Anästhetika-Gemisch in die Operationstischeinheit geleitet (siehe Abb.7). Direkt unter der beheizbaren Oberfläche des Operationstisches ist der CO<sub>2</sub>-Absorber integriert. An der Oberseite des Operationstisches befindet sich der Tubusanschluss und ein Manometer zum Ablesen des Beatmungsdruckes. Es besteht zudem ein Anschluss für den Abluftschlauch und ein weiterer Schlauch verbindet den Operationstisch mit der Beatmungseinheit. An der Vorderseite dieser Beatmungseinheit befindet sich je ein Drehknopf für die Regulierung des Atemvolumens und der Atemfrequenz. Auf der

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Oberseite ist ein durchsichtiges Plastikfenster, durch welches an einer Scheibe das Atemvolumen ablesbar ist. An der Rückseite des Gerätes befindet sich ein Kippschalter für die Inbetriebnahme und ein Anschluss für den Netzstecker. Zur Beheizung des Operationstisches dient ein beheizbarer Wasserbehälter mit integrierter Pumpe. Die Temperatur ist stufenlos einstellbar. Der Wasserstand lässt sich durch ein rundes Fenster an der seitlichen Wand ablesen, und kann über die mit einem Schraubverschluss versehene Öffnung an der Oberseite reguliert werden. Voruntersuchungen mit diesem Gerät (Römer 2003) ergeben, dass die Wärmeversorgung der Mäuse mit dieser beheizbaren Oberfläche unzureichend ist. Daher wird in der vorliegenden Studie zur Temperaturregulation eine Heizmatte verwendet. Die Abluft wird durch ein Überdruckventil reguliert vom Operationstisch aus abgeleitet.



A: Flowmeter

B: Verdampfer

C: Beatmungseinheit

- 1 Atemzugvolumenregler
- 2 CO<sub>2</sub>-Filter
- 3 Unterdruckventil
- 4 Überdruckventil
- 5 Beatmungsdruckregler

- 6 Kontrollventile
- 7 Beatmungsdruckmanometer
- 8 Tubuskonnector (Luer-Lock)
- 9 Atemfrequenzregler

**Abbildung 7: Lufführung UNO Mikroventilator® (modifiziert nach UNO Geräteinformation 1999)**

Die Atemfrequenz lässt sich über den Drehknopf stufenlos von 25 bis 220 Zügen pro Minute regulieren. Das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration beträgt 1:1.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Das Atemvolumen ist ebenfalls stufenlos regelbar von 0,1 ml bis 24 ml. Ablesen lässt sich das eingestellte Volumen durch das Plastikfenster auf dem Beatmungsgerät. Durch dieses Fenster sieht man zudem den Atembalg. Laut Bedienungsanleitung (UNO GERÄTEINFORMATION 1999) entspricht bei einer Maus das tatsächlich verabreichte Volumen nicht dem am Gerät ablesbaren Volumen. Dies ist bedingt durch den hohen Atemwiderstand durch den Tubus. So kann es laut Bedienungsanleitung sein, dass die Einstellungen für eine 300 g schwere Ratte mit denen einer 20 g schweren Maus übereinstimmen.

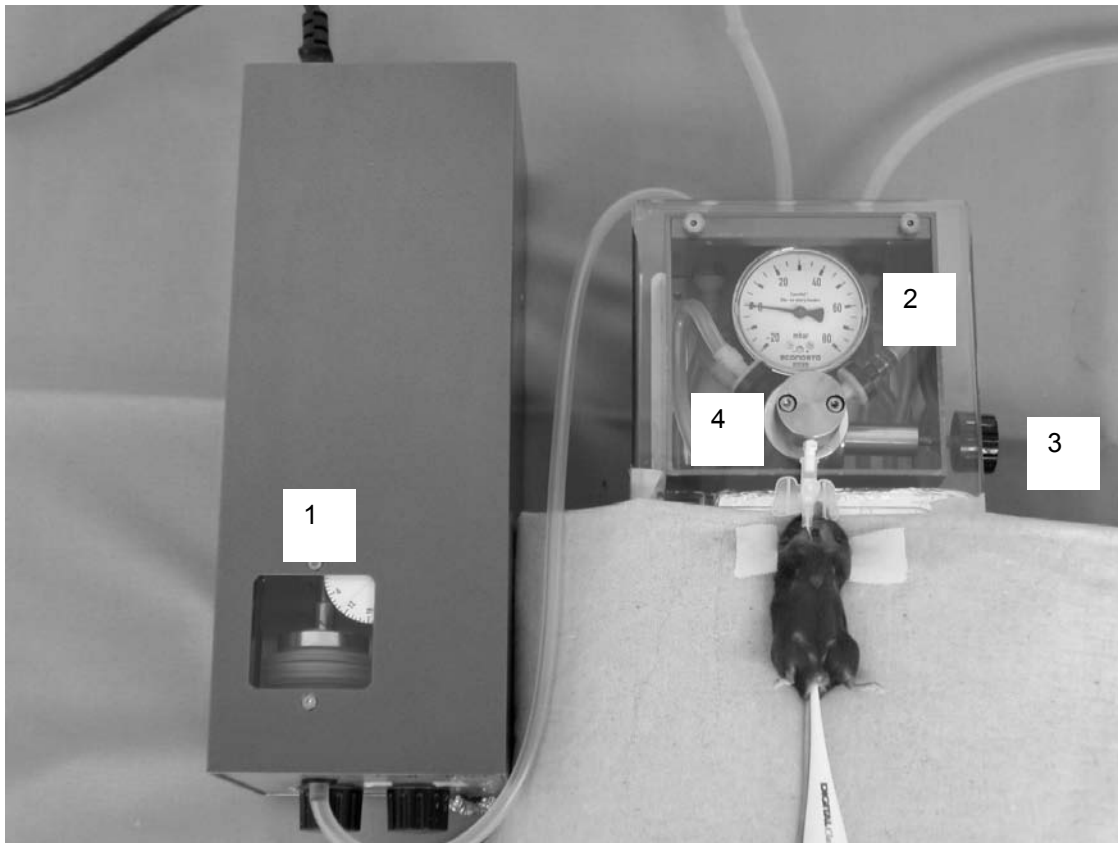
Seitlich an der Operationstischeinheit befindet sich der Drehknopf für die stufenlose Einstellung des Beatmungsdruckes. Angezeigt wird dieser über ein mechanisches Manometer an der Oberseite des Operationstisches. Es beginnt bei 0 mbar und ist nach oben nicht begrenzt. Die Einstellung eines PEEP ist möglich.

Das mit dem UNO verwendete Flowmeter hat eine Sauerstoff-Förderleistung von 0,2 bis 4 l. In der vertikal angebrachten Röhre befindet sich ein spindelförmiger Schwimmer, der an der in 100 ml-Schritten erstellten Skala den Gasfluss angibt. Das Flowmeter befindet sich zusammen mit dem Verdampfer in einem Metallgestell.

Bei dem Verdampfer handelt es sich um einen Präzisionsverdampfer für Isofluran der Fa. Penlon Limited (Sigma® Elite Vaporizer, Penlon Limited, Abingdon, Oxon, UK). Der Einstellungsbereich geht von 0,2 bis 5 Vol.-%. Er kann mit Gasflows von 0,2 bis 15 l/min betrieben werden und kompensiert Temperaturschwankungen von +15°C bis 35°C bei einem Normaldruck von 1013 mbar. Es kann auch jede andere Flowmeter-Präzisionsverdampfer-Kombination mit dem UNO-Gerät betrieben werden.

Der CO<sub>2</sub>-Absorber befindet sich unter der Operationstischfläche. Er ist zylindrisch geformt (4 cm Durchmesser und 8,4 cm Höhe), mit einem Gewinde am Operationstisch befestigt, und nur von der Seite aus zugänglich. Er befindet sich im Expirationsschenkel des Beatmungsgerätes. Die CO<sub>2</sub>-haltige Luft strömt durch die Öffnung, die sich an der Verbindungsstelle zum Operationstisch befindet. Gefiltert wird sie durch den im Behälter befindlichen Atemkalk (Amsorb®, Armstrong Medical Ltd., Coleraine, North Ireland). Danach verlässt die gefilterte Luft den Absorber durch eine Metallröhre mit Öffnung am Glasboden. Ein Farbumschlag von weiß nach blauviolett zeigt an, wenn die Kapazität des Atemkalkes erschöpft ist.

Abb. 8 zeigt die maschinelle Beatmung einer tracheotomierten Maus mit dem UNO Mikroventilator®.



- |   |                      |   |                            |
|---|----------------------|---|----------------------------|
| 1 | Skala Atemzugvolumen | 3 | Einstellung Beatmungsdruck |
| 2 | Skala Beatmungsdruck | 4 | Konnektor Tubus            |

**Abbildung 8: UNO Mikroventilator® im Einsatz**

Für beide Geräte werden ferner verwendet:

In den Gruppen ohne Tip-Katheter-Messung dient ein Pulsoxymeter (Nonin® 8600V, Medanco, Minneapolis, MN, USA) zur Messung der Herzfrequenz. Angebracht wird der Sensor an der enthaarten Oberschenkelregion des Versuchstieres. Wichtig ist der korrekte Sitz des Sensors, weil sonst die Werte verfälschen.

Die Heizmatte dient der Regulierung der Körpertemperatur. Sie fungiert während der Operation als Unterlage. Es handelt sich um eine Heizmatte der Fa. Kirchner (Comfort-Relaxkissen). Diese kann in drei Wärmestufen (20/30/60 Watt, 230 Volt) betrieben werden. Bei einem Absinken der Temperatur wird sie kurzzeitig eingeschaltet, um die Körpertemperatur zwischen 36,5°C und 37,5°C zu halten.

Als Ganzkörperkammer für die Präoxygenierung dient eine durchsichtige Plastikröhre (Viri®-System, Fa. Newell Consumer Products GmbH, Mühlital). An beiden Enden der ca. 29,5 cm langen Röhre befinden sich zentral Konnektoren mit 15 mm

Außendurchmesser und 10 mm Innendurchmesser. Dies entspricht dem Anschluss gängiger Narkosesysteme. Im Durchmesser misst die Ganzkörperkammer 11 cm. Der aufschraubbare Deckel ist mit einem Klappverschluss schnell zu öffnen. Eine Gummidichtung gewährleistet ausreichende Gas-Dichtigkeit. Über einem Konnektor wird in die Kammer Sauerstoff mit einem Flow von 1 l/min eingeleitet. Die durchsichtige Konstruktion ermöglicht die Beobachtung des Tieres in der Kammer. Die Präoxygenierung wird durchgeführt, um die Gefahr einer Hypoxie während der Umlagerung und Narkosevorbereitung zu minimieren (ROBERTSON 2002, RÖMER 2003).

### 3.2.3 Messparameter und Messmethoden

#### 3.2.3.1 Arterielle Blutgasanalyse

Über einen in die linke A. carotis eingebrachten Katheter (Portex®, Non-sterile Polyethylen Tubing, 0,28 mm ID/ 0,61 mm OD, SIMS Portex Ltd., UK) wird etwa 0,1 ml Blut mit einer heparinisierten Spritze entnommen.

Diese Blutprobe wird als sogenannte „Mikroprobe“ mit einem Blutgasmessgerät (Synthesis® 10, Fa. Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim) analysiert.

Es werden folgende Werte bestimmt:

pHa-Wert	[-log c(H <sup>+</sup> )]
paCO <sub>2</sub>	[mmHg] arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	[mmHg] arterieller Sauerstoffpartialdruck
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[mmol/l] Standardbikarbonat
BE	[mmol/l] Basenexzess
SO <sub>2</sub>	[%] Sauerstoffsättigung

#### 3.2.3.2 Arterieller Blutdruck

In den entsprechenden Gruppen (HSTIP / UNOTIP) wird über die rechte A. carotis ein Mikro-Tip-Transducer (SPR 835, 1.4F, Millar Instruments Inc. Houston, Texas über Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten ) bis in die Aorta vorgeführt. Wenn der Katheter in Position ist, wird er durch einen Faden (7/0 Vicryl®, Ethicon, Norderstedt) fixiert.

Die Verarbeitung der Daten erfolgt mit dem Programm HAEMODYN®W (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) über Windows 95/98 NT (Version 1.2 Okt 1999).

Als Messparameter werden der systolische und der diastolische arterielle Druck sowie die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Für die Eichung des Tip-Katheters wird dieser vor Versuchsbeginn in physiologischer NaCl-Lösung auf 37°C Körpertemperatur der Maus kalibriert.

### **3.2.3.3 Herzfrequenz**

In den Gruppen ohne Tip-Katheter-Messung dient ein Pulsoxymeter (Nonin® 8600V, Medanco, Minneapolis, MN, USA) zur Messung der Herzfrequenz.

In den Tip-Gruppen wird sie über den Millar Mikro-Tip-Katheter ermittelt. Aus der Messung der Druckkurven der Herzaktion ergibt sich die Herzfrequenz.

### **3.2.3.4 Körperinnentemperatur**

Zur Erfassung der Körperinnentemperatur dient ein rektal eingeführtes elektronisches Thermometer (Maximalthermometer, Modell 8004, Fa. Messing, Berlin) mit einem Messbereich von 32°C bis 43°C. Geregelt wird die Körpertemperatur mit Hilfe der Heizmatte, die als Operationsunterlage dient und bei Temperaturabfall kurzfristig eingeschaltet wird.

### **3.2.3.5 Narkosetiefe**

Die Narkosetiefe wird mit Hilfe des Zwischenzehenreflexes durch Kompression der Zwischenzehenanteile mit einer Mikropinzette an den Hintergliedmaßen überwacht. Bei Auslösbarkeit des Reflexes erfolgt ein Zurückziehen des Beines, das je nach Narkosetiefe unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Zudem wird die Reaktion auf Kneifen mit einer Pinzette an Schwanz und Rumpf beurteilt.

### **3.2.3.6 Aufwachzeit**

Gemessen wird die Zeit vom Versuchsende (Abstellen des Verdampfers und Antagonisierung der Injektionsnarkose) bis zur Wiedererlangen des Stellreflexes.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 3.2.3.7 Verhalten nach Versuchsende

Das Versuchstier wird nach Beendigung des Versuches und Wiedererlangung der Stellreflexe genau beobachtet. Beurteilt wird die Körperhaltung, Atembewegungen, Orientierung, Reaktion auf Umweltreize, Futteraufnahme und Bewegungsaktivität.

### 3.2.3.8 Verhalten 24 Stunden nach Beatmung

24 Stunden nach der Beatmung wird das jeweilige Tier erneut genau beobachtet. Beurteilt werden die Körperhaltung, Atembewegungen, Orientierung, Reaktionen auf Umweltreize, Futteraufnahme und Bewegungsaktivität.

Eine Übersicht der erhobenen Messparameter und Messmethoden ist in Tab. 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte während der Hauptversuche**

	Parameter	Messgeräte	Messzeitpunkte
Arterielle Blutgase, Säure-Basen-Status	pH-Wert (-log[H <sup>+</sup> ]) paCO <sub>2</sub> (mmHg) paO <sub>2</sub> (mmHg) BE (mmol/l) SaO <sub>2</sub> (%)	Synthesis® 10	nach 60, bzw. 180 min
Arterieller Blutdruck	sAP (mmHg) dAP (mmHg)	Mikro-Tip-Katheter	alle 5 min
Herzfrequenz	Pulsfrequenz (bpm)	Mikro-Tip-Katheter bzw. Pulsoxymeter	alle 5 min
Körperinnentemperatur	Rektaltemperatur (°C)	Elektronisches Thermometer	alle 5 min
Narkosetiefe	Zwischenzehenreflex	palpatorisch/ visuell	alle 5 min
Aufwachzeit	Zeitdauer	Stoppuhr	Beginn/Ende
Verhalten Versuchsende	nach Körperhaltung, Atembewegung, Orientierung, Aktivität	visuell	Ende
Verhalten 24 h Beatmung	nach Körperhaltung, Atembewegung, Orientierung, Aktivität	visuell	nach 24 Stunden

paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck	BE	Basenüberschuss
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck	SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	arterielle Bikarbonatkonzentration	sAP	systolischer Blutdruck
dAP	diastolischer Blutdruck		



### 3.2.4 Pharmaka

#### 3.2.4.1 Substanzen zur Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung dient eine Kombination aus Medetomidin ( $\alpha_2$ -Agonist), Midazolam (Benzodiazepin) und Fentanyl (Opioid).

Diese Substanzen werden in einer Mischspritze i.p. appliziert.

Medetomidin: Domitor® (Pfizer GmbH, Karlsruhe)

1 ml enthält 1mg Medetomidinhydrochlorid

Die Dosierung beträgt 0,5 mg/kg.

Midazolam: Dormicum® (Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Wyhlen)

1 ml enthält 5 mg Midazolam (5,56 mg Midazolamhydrochlorid)

Die Dosierung lautet 5,0 mg/kg.

Fentanyl: Fentanyl® (Janssen GmbH, Neuss)

1 ml enthält 0,05 mg Fentanyl (0,0785 Fentanyhydrogencitrat)

Hier beträgt die Dosierung 0,05 mg/kg.

#### 3.2.4.2 Substanzen zur Narkoseerhaltung

Inhalationsanästhetikum:

Isofluran: Forene® (Abbot GmbH, Wiesbaden)

Trägergas:

Medizinischer Sauerstoff (Fa. Linde, München)

Atemkalk (nur bei UNO):

Amsorb® (Armstrong Medical Ltd., Coleraine, North Ireland)

#### 3.2.4.3 Substanzen zur Antagonisierung der Injektionsnarkose

Die Injektionsnarkose ist komplett antagonisierbar.

Die drei Komponenten werden in einer Mischspritze s.c. verabreicht.

Flumazenil: Anexate® 0,5 (Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Wyhlen)

1 ml enthält 0,1 mg Flumazenil.

Verabreicht werden 0,5 mg/kg.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Atipamezol: Antisedan® (Pfizer GmbH, Karlsruhe)

1 ml enthält 5 mg Atipamezolhydrochlorid

Die Dosierung beträgt 2,5 mg/kg.

Naloxon: Naloselect® 0,4 (Pharmaselect, Ladenburg)

1 ml enthält 0,4 mg Naloxonhydrochlorid

Empfohlen wird 1,2 mg/kg.

### 3.2.4.4 Substanz zur postoperativen Analgesie

Carprofen: Rimadyl® (Pfizer GmbH, Karlsruhe)

1 ml enthält 50 mg Carprofen

Die Dosierung beträgt 5 mg/kg s.c. alle 24 Stunden

### 3.2.5 Versuchsplanung

#### 3.2.5.1 Vorversuche

Die Vorversuche gliedern sich in zwei Stufen:

1. Als Grundlage für die Beatmung von Mäusen wird an 15 Tieren zuerst die Auswirkung der Narkoseeinleitung durch die Injektionsanästhesie bei Spontanatmung anhand von Blutgasanalysen, Aufwachzeit, Verhalten nach Beatmung sowie dem Verhalten 24 Stunden nach Beatmung untersucht.
2. Im Anschluss daran werden die möglichst optimalen Einstellungen der beiden Beatmungsgeräte getestet (siehe Tabelle 4).  
Hierzu werden pro Gerät jeweils 9 Tiere herangezogen.  
Beurteilt werden die Einstellungen anhand der Blutgasanalysen, Aufwachzeit, Verhalten nach Beatmung sowie dem Verhalten 24 Stunden nach Beatmung.  
Zudem werden die Ergebnisse der ersten Vorversuchseinheit berücksichtigt und weiterhin die Medikation mit Bikarbonat getestet.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 4: Übersicht Vorversuche**

Gruppe	n	Beatmungsdauer	Gerät	Respirator-einstellungen	Parameter
MMF	15	0 min	Keine Beatmung	keine	Blutgasanalyse, Herzfrequenz, Aufwachzeit, Verhalten nach Beatmung, Verhalten 24 Stunden nach Beatmung,
Test HS 200/140	3	1 Stunde	HS	TV 200/ AF140	
Test HS 225/120	3	1 Stunde	HS	TV 225/ AF120	
Test HS 175/120	3	1 Stunde	HS	TV 175/ AF120 + NaHCO <sub>3</sub>	
Test UNO 7/150/20	3	1 Stunde	UNO	TV 7/ AF150/ bis 20 mbar	
Test UNO 10/130/15	3	1 Stunde	UNO	TV 10/ AF130 bis 15 mbar	
Test UNO 10/120/20	3	1 Stunde	UNO	TV 10/ AF130/bis 20 mbar + NaHCO <sub>3</sub>	

n	= Anzahl der Tiere	AF	= Atemfrequenz
TV	= Tidalvolumen	NAHCO <sub>3</sub>	= Natriumbikarbonat- bilanzierung
MMF	= unbeatmete Kontrollgruppe		

### 3.2.5.2 Hauptversuche

In den Hauptversuchen soll die Eignung der beiden Geräte für die maschinelle Mäusebeatmung unter möglichst praktikablen optimierten Bedingungen getestet werden.

Die Ergebnisse der Vorversuche werden ausgewertet und dementsprechend berücksichtigt:

- So wird die durch die MMF-Narkose entstandene respiratorische Azidose ausgeglichen, indem allen Tieren der Hauptgruppen vor Beatmungsbeginn Natriumbikarbonat entsprechend der Formel

$$0,3 \times \text{BE} \times \text{Körpermasse} = \text{HCO}_3^- \text{ i.p. verabreicht wird.}$$

Diese optimierten Bedingungen sollen die in der MMF-Narkose entstandene respiratorische Azidose ausgleichen und eine möglichst physiologische Ausgangslage des Organismus für die Beatmung gewährleisten.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- Zum anderen werden die besten Einstellungen der Geräte aus den Vorversuchen übernommen.

Objektiviert werden die Ergebnisse durch die Blutgasanalyse, Blutdruckmessung, Herzfrequenz, Aufwachzeit, Verhalten nach Beatmung und Verhalten 24 Stunden nach Beatmung.

Hierzu werden die Tiere in folgende 6 Gruppen aufgeteilt (siehe Tab. 5).

**Tabelle 5: Übersicht Hauptversuche**

Gruppe	n	Gerät	Beatmungsdauer	Parameter
HS 1	8	HS	1 Stunde	Blutgasanalyse, Aufwachzeit, Verhalten nach Beatmung, Verhalten 24 Stunden nach Beatmung
HS 3	8	HS	3 Stunden	
UNO 1	8	UNO	1 Stunde	
UNO 3	8	UNO	3 Stunden	
HSTIP	8	HS	3 Stunden	Blutdruck und Herzfrequenz Aufwachzeit Verhalten nach Beatmung /erhalten 24 Stunden nach Beatmung
UNOTIP	8	UNO	3 Stunden	

n = Anzahl der Tiere  
 HS1 = Gruppe mit Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet  
 HS3 = Gruppe mit Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet  
 UNO1 = Gruppe mit UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet  
 UNO3 = Gruppe mit UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet  
 HSTIP = Gruppe mit Hugo Sachs Gerät beatmet zur Erhebung der Tip-Daten  
 UNOTIP = Gruppe mit UNO Mikroventilator® beatmet zur Erhebung der Tip-Daten  
 Einstellungen: HS: TV 0,175 ml, AF 120/min  
 UNO: TV 10 ml, AF 120/min, bis 20 mbar

Die Messung von Blutgasen bei gleichzeitiger Blutdruckmessung mit dem Tip-Katheter ergibt verschiedene Probleme:

Eine Messung über ein und dieselbe A. carotis ist nicht möglich. Die Kanülierung und Ligatur beider Carotiden eines Tieres bedarf genauer Abwägung, da ein wesentlicher Bestandteil dieser Studie das Aufwachen der Tiere darstellt. Die Ligatur beider Carotiden erzeugt zwar keine globale Ischämie des Gehirnes aber der zerebrale Blutfluss wird deutlich reduziert (MURAKAMI et al. 1997). Des Weiteren ist der Entzug von 0,1 ml Blut für die Blutentnahme in Anbetracht des Gesamtblutvolumens der Maus nicht unerheblich und verfälscht die Herz-Kreislaufparameter maßgeblich (GUO et al. 1998, ZUURBRIER et al. 2002). Aus diesen Gründen werden die Blutentnahmen und die Messung der hämodynamischen Parameter an unterschiedlichen Gruppen durchgeführt.

### 3.2.6 Versuchsdurchführung

#### 3.2.6.1 Vorversuche

##### 3.2.6.1.1 MMF-Gruppe

Das präanästhetische Handling der Mäuse erfolgt ruhig und beschränkt sich auf die Bestimmung des Körpergewichtes und einer gründlichen adspektorischen Untersuchung des Allgemeinzustandes.

Danach wird das jeweilige Tier in die Ganzkörperkammer verbracht und 20 Minuten mit einem Sauerstoff-Flow von 1 l/min präoxigeniert.

Die dem Körpergewicht angemessene Menge des Anästhetikagemisches wird i.p. injiziert.

Sind die Stellreflexe erloschen, wird das Tier auf den vorgeheizten Operationstisch verbracht. Von nun an wird Sauerstoff über einen als Maske dienenden Spritzenkonus zugeführt.

Nach Applikation von Augensalbe auf beide Bulbi wird das Tier in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert.

Enthaarungscreme wird auf die ventrale Hals- und rechte Oberschenkelregion aufgetragen.

Das gleitfähig gemachte Fieberthermometer wird vorsichtig ins Rektum eingeführt. Die Temperatur wird kontinuierlich überwacht und bei Bedarf mit Hilfe der Heizmatte reguliert.

Nach Abnehmen der Enthaarungscreme erfolgt die Desinfektion der ventralen Halsregion und der Anschluss des Pulsoxymeters am rechten Oberschenkel.

Die folgende Präparation erfolgt mit Hilfe eines Mikroskopes (Fibermatic®, JKH, Made in USA).

Ist der Zwischenzehenreflex erloschen, erfolgt ein ca. 0,8 cm langer longitudinaler Hautschnitt an der ventralen Halspartie in der Medianen bis knapp oberhalb des Manubriums. Durch vorsichtiges stumpfes Spalten der Fettgewebs- und Speicheldrüsenanteile der Glandula mandibularis wird der M. sternohyoideus und M. sternomastoideus freigelegt. Zwischen diesen beiden Muskeln befindet sich in der Tiefe die A. carotis, die stumpf unter Schonung des N. vagus freipräpariert wird. Eine an der Spitze abgerundete und leicht gebogene Kanüle kann unter dem Gefäß durchgeschoben werden, um erneutes Abrutschen des Gefäßes in die Tiefe zu verhindern. Nach Ligieren des kranialen Anteils der Arterie wird nach kaudal ein

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Faden (Vicryl® 7/0, Ethicon, Norderstedt) als „Haltezügel“ eingelegt und die Fadenenden mit einer Pean-Klemme gesichert. Zwischen diese beiden Fäden wird ein dritter Faden gezogen und ein lockerer Knoten vorgelegt. Durch vorsichtiges Anspannen des kranialen und kaudalen Fadens wird vorübergehende Blutleere im Gefäß erreicht. Eine um 90° an der Spitze umgebogene scharfe Kanüle eröffnet zwischen den Fäden möglichst kranial das Gefäß und hebt die obere Gefäßwand vorsichtig an. Durch die so entstandene Öffnung wird ein heparinierter Polyethylenschlauch in das Gefäß eingeführt und mit dem vorgelegten Knoten fixiert. Der Polyethylenschlauch wird zuvor über einer Kerze ausgezogen, um den Durchmesser zu verkleinern. Lockert man nun den kaudalen Haltezügel, läuft bei korrekter Platzierung Blut in den Katheter. Nach der Blutentnahme wird das Gefäß wieder durch Anziehen der Haltefäden blutleer gemacht, der Katheter entfernt und das Gefäß ligiert.

Die Hautnaht erfolgt mit 5/0 Vicryl®, Ethicon, Norderstedt).

Das Tier wird in Brust-Bauchlage gebracht und erhält Carprofen® (Rimadyl) in einer Dosierung von 5 mg/kg s.c.

Nach Entfernen des Fieberthermometers wird die entsprechende Menge der Antagonisten s.c. verabreicht.

Die Aufwachzeit wird überwacht und das Tier, sobald es die Stellreflexe wiedererlangt hat, in den Käfig mit externer Wärmequelle zurückgesetzt.

Das weitere Verhalten wird dokumentiert.

Der zeitliche Ablauf ist in folgender Tabelle (Tab. 6) dargestellt.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 6: Versuchsablauf Vorversuch MMF-Auswirkung i.p.**

<b>Zeitlicher Ablauf</b>	<b>Tätigkeit</b>
t = 0 min	Wiegen des Tieres, gründliche Adspektion
t = 5 min	präoxygenieren in Ganzkörperkammer (20 min)
t = 25 min	Injektion MMF i.p.
t = 30 min	Scheren der ventralen Halsregion und des rechten Oberschenkels Verbringen und Fixieren der Maus auf den vorgeheizten OP-Tisch Zuführen von Sauerstoff über eine Maske während der gesamten Vorbereitungsphase Applikation von Augensalbe Auftragen von Enthaarungscreme auf ventrale Hals- und rechte Oberschenkelregion Einführen des Fieberthermometers ins Rektum der Maus
t = 35 min	Abnehmen der Enthaarungscreme und Desinfektion der ventralen Halspartie Anschluss des Pulsoxymeters am rechten Oberschenkel
alle 5 min	Kontrolle der Körpertemperatur (36,5°C –37,5°C) Kontrolle der Narkosetiefe (Zwischenzehenreflex) Kontrolle der Herzfrequenz (Pulsoxymeter)
t = 40 min	Freipräparieren der rechten A. carotis
t = 50 min	Einführen des Katheters in die A. carotis
t = 55 min	Entnahme von 0,1 ml Blut aus dem Katheter und Blutgasanalyse
t = 60 min	Entfernen des Carotiskatheters und Ligatur des Gefäßes
t = 70 min	Verschluss der Hautwunde durch Einzelhefte (5/0 Vicryl)

### 3.2.6.1.2 Test-Gruppen

Bei den Test-Gruppen werden die Tiere jeweils mit den oben angegebenen Einstellungen beatmet (siehe 3.2.5.1 und Tab. 4).

### 3.2.6.2 Hauptversuche

#### 3.2.6.2.1 Vorbereitung der Hauptversuche

Nach der oben beschriebenen Vorbereitung des Tieres wird nach dem Hautschnitt zuerst durch stumpfes Spalten von Fettgewebe und Speicheldrüse die Trachea dargestellt. Durch Spaltung des M. sternohyoideus in der Medianen werden die Trachealringe sichtbar. Die Eröffnung der Trachea erfolgt zwischen zwei Trachealringen mindestens zwei Spangen kaudal des Kehlkopfes mit einer Mikroschere. Wichtig ist der ausreichende Abstand zum Kehlkopf für den problemlosen Wiederverschluss der Trachea.

Die mit dem HS-Gerät verwendete Trachealkanüle wird mindestens einen Trachealring nach kaudal vorgeschoben und mit der Beatmung sofort im jeweils gewählten Modus begonnen.

Als Tubus wird beim UNO-Gerät ein modifizierter Venenverweilkatheter verwendet, der auf ca. 2 cm gekürzt ist (Venflon® Pro 1,1x32 mm, BD Vialon Helsingborg,

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Schweden). Dieser wird auch mindestens einen Trachealring nach kaudal vorgeschoben, sofort mit dem Beatmungsstutzen konnektiert und mit der Beatmung begonnen.

Die Beatmung erfolgt im entsprechenden Modus eine bzw. drei Stunden bei 1 Vol.-% Isofluran und einem Sauerstoff-Flow von 1l/min.

Der zeitliche Ablauf der Vorbereitungsphase ist in Tab. 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Versuchsablauf Vorbereitung Hauptversuche**

<b>Zeitlicher Ablauf</b>	<b>Tätigkeit</b>
t = 0 min	Wiegen des Tieres, gründliche Adspektion
t = 5 min	präoxigenieren in Ganzkörperkammer (20 min)
t = 25 min	Injektion MMF i.p.
t = 30 min	Scheren der ventralen Halsregion und des rechten Oberschenkels Verbringen und Fixieren der Maus auf den vorgeheizten OP-Tisch Zuführen von Sauerstoff über eine Maske während der gesamten Vorbereitungsphase Applikation der entsprechenden Menge Natriumbikarbonat i.p. Applikation von Augensalbe Auftragen von Enthaarungscreme auf ventrale Hals- und rechte Oberschenkelregion Einführen des Fieberthermometers ins Rektum der Maus
t= 35 min	Abnehmen der Enthaarungscreme und Desinfektion der ventralen Halspartie Anschluss des Pulsoxymeters am rechten Oberschenkel
alle 5 min	Kontrolle der Temperatur (36,5°C –37,5°C) Kontrolle der Narkosetiefe (Zwischenzehenreflex) Kontrolle der Herzfrequenz über das Pulsoxymeter
t=40 min	Wenn Zwischenzehenreflex erloschen longitudinaler Hautschnitt in der medianen Halspartie Stumpfes Spalten der Fettgewebs- und Speicheldrüsenanteile Spalten der medianen Muskulatur und Freilegen der Trachea Öffnen der Trachea mind. 2 Trachealringe kaudal des Kehlkopfes mit Mikroschere Einführen der Trachealkanüle bzw. Trachealtubus

### 3.2.6.2.2 Durchführung der Hauptversuche

Der Beatmungsmodus am HS-Gerät wird mit 0,175 ml Tidalvolumen und einer Atemfrequenz von 120 Zügen in der Minute gewählt und während des Versuches beibehalten.

Das UNO-Gerät wird mit einer Atemfrequenz von 120 Zügen pro Minute, einem Atemvolumen von 10 ml (laut Skala), und einem Beatmungsdruck bis zu 20 mbar betrieben. Durch den hohen Widerstand am Tubus weicht das von der Pumpe verabreichte Volumen vom tatsächlichen Atemzugvolumen zum Teil erheblich ab (UNO GERÄTEINFORMATION 1999).



## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Gruppen HS1/ UNO1 (siehe Tab. 8) und HS3/ UNO3 (siehe Tab. 9) werden wie angegeben überwacht und es wird nach jeweils einer bzw. drei Stunden eine arterielle Blutprobe entnommen.

**Tabelle 8: Versuchablauf HS1/UNO1**

Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
t= 0	Beginn der maschinellen Beatmung
alle 5 min	Kontrolle der Körpertemperatur (36,5°C –37,5°C) Kontrolle der Narkosetiefe (Zwischenzehenreflex) Kontrolle der Herzfrequenz über das Pulsoxymeter
t=50 min	Freipräparieren der rechten A. carotis
t= 55 min	Einführen des Katheters in die A. carotis
t= 60 min	Entnahme von 0,01 ml Blut aus dem Katheter und Blutgasanalyse
t= 65 min	Entfernen des Carotiskatheters und Ligatur des Gefäßes Beendigung der Isofluranverabreichung
t= 70 min	Mit Einsetzen der Spontanatmung: Extubation und Zufuhr von Sauerstoff über eine Maske während der gesamten Aufwachphase Injektion von Carprofen 5 mg/kg s.c.
t= 75 min	Vorsichtiges Austupfen und Verschluss der Trachea durch ein Einzelheft mit 7/0 Vicryl
t= 80 min	Verschluss der Hautwunde durch Einzelhefte mit 5/0 Vicryl
t= 85 min	Injektion der Antagonisierung s.c. Überwachung der Aufwachphase
t= 95 min	Verbringen in Käfig mit zusätzlicher Wärmequelle Überwachung des Verhaltens
t= 24 h	Beurteilung des Verhaltens Injektion MMF i.p. Euthanasie durch Dislocatio cervicalis

HS1 = Gruppe mit dem Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet  
 UNO1 = Gruppe mit dem UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet  
 Einstellungen: HS: TV 0,175 ml, AF 120/min  
 UNO: TV 10 ml, AF 120/min, bis 20 mbar

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 9: Versuchsablauf HS3/UNO3**

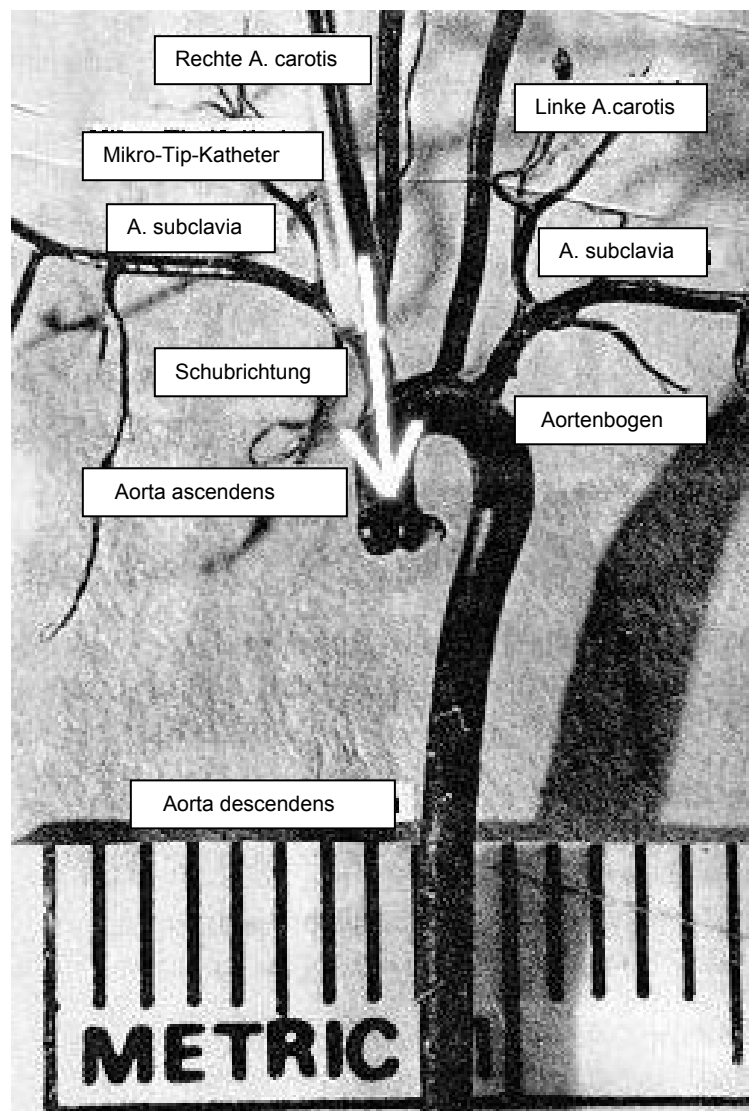
Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
t=0	Beginn der maschinellen Beatmung
alle 5 min	Kontrolle der Körpertemperatur (36,5°C –37,5°C) Kontrolle der Narkosetiefe (Zwischenzehenreflex) Kontrolle der Herzfrequenz über das Pulsoxymeter
t= 170 min	Freipräparieren der rechten A. carotis
t= 175 min	Einführen des Katheters in die A. carotis
t= 180 min	Entnahme von 0,01 ml Blut aus dem Katheter und Blutgasanalyse
t= 185 min	Entfernen des Carotiskatheters und Ligatur des Gefäßes Beendigung der Isofluranverabreichung
t= 190 min	Mit Einsetzen der Spontanatmung: Extubation und Zufuhr von Sauerstoff über eine Maske während der gesamten Aufwachphase Injektion von Carprofen 5 mg/kg s.c.
t= 195 min	Vorsichtiges Austupfen und Verschluss der Trachea durch ein Einzelheft mit 7/0 Vicryl
t= 200 min	Verschluss der Hautwunde durch Einzelhefte mit 5/0 Vicryl
t= 205 min	Injektion der Antagonisierung s.c. Überwachung der Aufwachphase
t= 210 min	Verbringen in Käfig mit zusätzlicher Wärmequelle Überwachung des Verhaltens
t= 24 h	Beurteilung des Verhaltens Injektion MMF i.p. Euthanasie durch Dislocatio cervicalis

HS3 = Gruppe wird mit dem Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet  
 UNO3 = Gruppe wird mit dem UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet  
 Einstellungen: HS: TV 0,175 ml, AF 120/min  
 UNO: TV 10 ml, AF 120/min, bis 20 mbar

In den Gruppen HSTIP / UNOTIP wird anstatt des Polyethylenschlauches der Mikro-Tip-Katheter in die A. carotis eingeführt. Durch vorsichtiges Vorschieben wird der Katheter in der Aorta platziert (siehe Abb. 9) und mit der Aufzeichnung der Druckkurven begonnen.

Die Tiere werden während der dreistündigen maschinellen Beatmung gut überwacht. Danach wird der Katheter durch Öffnen der Ligatur entfernt und sofort wieder in Ringer-Lösung gelegt. Nach dem Ligieren des Gefäßes wird die Isofluranzufuhr gestoppt und den Tieren reiner Sauerstoff zugeführt. Sobald die Spontanatmung einsetzt wird die Trachealkanüle entfernt und dem Tier Sauerstoff über eine Maske zugeführt. Ist Schleim in der Trachea vorhanden, wird dieser durch sehr feine Tupfer entfernt. Die Trachea wird mit einem locker eingelegten Einzelheft mit 7/0 Vicryl® (Ethicon, Norderstedt) verschlossen.

Die Hautwunde wird mit 5/0 Vicryl® (Ethicon, Norderstedt) verschlossen und der Versuch wird wie beschrieben fortgesetzt.



**Abbildung 9: Platzierung des Tip-Katheters (modifiziert nach HARTLEY et al. 1995)**

Eine Übersicht über den Versuchsablauf der Tip-Katheter-Gruppen ist in der folgenden Tabelle (Tab. 10) dargestellt.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 10: Versuchsablauf HSTIP/UNOTIP**

Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
t= 0	Einführen des MikroTip-Katheters über die A. carotis in die Aorta
alle 5 min	Kontrolle der Körpertemperatur (36,5°C –37,5°C) Kontrolle der Narkosetiefe (Zwischenzehenreflex) Messung des systolischen und diastolischen Aortendruckes sowie der Herzfrequenz
	Stumpfes Freipräparieren der Trachea Eröffnen der Trachea zwischen 2 Trachealringen (mind. 2 Ringe distal des Kehlkopfes) Einbringen der Trachealkanüle Beginn der maschinellen Beatmung
t= 185 min	Entfernen des Katheters und Ligatur des Gefäßes Beendigung der Isofluranverabreichung
t= 190 min	Mit Einsetzen der Spontanatmung: Extubation und Zufuhr von Sauerstoff über eine Maske während der gesamten Aufwachphase Injektion von Carprofen 5 mg/kg s.c.
t= 195 min	Vorsichtiges Austupfen und Verschluss der Trachea durch ein Einzelheft mit 7/0 Vicryl
t= 200 min	Verschluss der Hautwunde durch Einzelhefte (5/0 Vicryl)
t= 205 min	Injektion der Antagonisierung s.c. Überwachung der Aufwachphase
t= 210 min	Verbringen in Käfig mit zusätzlicher Wärmequelle Überwachung des Verhaltens
t= 24 h	Beurteilung des Verhaltens Injektion MMF i.p. Euthanasie durch Dislocatio cervicalis

HSTIP = Gruppe mit dem Hugo Sachs Gerät beatmet zur Erhebung der Tip-Daten  
 UNOTIP = Gruppe mit dem UNO Mikroventilator® beatmet zur Erhebung der Tip-Daten  
 Einstellungen: HS: TV 0,175 ml, AF 120/min  
 UNO: TV 10 ml, AF 120/min, bis 20 mbar

### 3.2.7 Statistische Berechnung und Dokumentation

Die statistische Auswertung der Daten mit Ermittlung der Mittelwerte und Standardabweichungen erfolgt mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 8.0; SPSS GmbH München).

Zum Vergleich werden für alle Parameter der Tiere in den verschiedenen Gruppen der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie der Minimal- und Maximalwert bestimmt. Zur Überprüfung der Gruppen auf signifikante Unterschiede wird eine parametrische Varianzanalyse (Repeated Measures ANOVA) verwendet. Darüber hinaus wird der Test nach Bonferroni angewandt.

Als Signifikanzniveau ( $p$ ) wird ein Wert von  $< 0,05$  festgelegt und mit \* gekennzeichnet.

### **3.3 Ergebnisse**

#### **3.3.1 Handhabung der Geräte**

##### **3.3.1.1 Hugo Sachs MiniVent® (HS-Gerät)**

Das kompakte, gut übersichtliche Gerät kann mit jedem Präzisionsverdampfer kombiniert werden, und lässt sich ohne Probleme auf dem Operationstisch integrieren. Der flexible Inspirations- und Expirationsschlauch ermöglicht die beliebige Lagerung des Patienten während der Beatmung.

Die Reinigung des Kolben-Zylindersystems wird unter Umständen durch Schleimabsonderungen des Versuchstieres nötig und ist problemlos durchführbar.

Die zusätzliche Bestimmung des Beatmungsdruckes ist in diesem Versuchsaufbau nicht möglich.

Wird das Gerät mit zu hohem Flow betrieben, kann das Kolben-Zylindersystem diesen nicht ausreichend regulieren, und es kommt zu unkontrolliertem Druckanstieg in den Atemwegen. Während der Testphase kam es bei zu hohem Flow zum Tod eines Tieres aufgrund eines massiven Barotraumas.

##### **3.3.1.2 UNO Mikroventilator® (UNO-Gerät)**

Das aus mehreren Komponenten bestehende Gerät ist einfach und übersichtlich mit jedem Präzisionsverdampfer zu kombinieren.

Die feste Konnektierung der Trachealkanüle mit der Beatmungseinheit kann sich als problematisch erweisen, da für die Verbindung mit dem Beatmungsstutzen das gesamte Tier bewegt werden muss und es leicht zu einem Herausrutschen der Trachealkanüle kommen kann. Eine erneute Platzierung führt zu nicht unerheblichen Irritationen der Luftwege. Eine Umlagerung des Patienten bei bestehender Beatmung ist nicht möglich.

Die Operationstischeinheit ist relativ schmal. Dadurch ergeben sich erschwerte Bedingungen für den Operateur durch mangelnde Abstützungsmöglichkeit für die Hände.

Die Kontrolle des CO<sub>2</sub>-Absorbers ist durch die Befestigung unter dem OP-Tisch erschwert. Zum Erneuern des Atemkalkes muss das Gerät gekippt werden. Probleme bereiten das Verstopfen des zuführenden Rohres durch Atemkalkanteile und das luftdichte Verschrauben des Behälters.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Reinigung des Gerätes war in der Versuchphase nicht nötig. Störungen technischer Art traten nicht auf.

### 3.3.2 Arterielle Blutgase

Eine Übersicht der Blutgasanalyse aller Versuchsgruppen ist in der folgenden Tabelle (Tab. 11) dargestellt.

**Tabelle 11: Blutgasanalyse aller Versuchsgruppen**

Gruppe		pH	paCO <sub>2</sub> in mmHg	paO <sub>2</sub> in mmHg	BE
MMF (n=15)	Mittelwert	7,231*	45,40*	174	-7,5
	SD	0,074	9,344	94,2	3,81
HS1 (n=8)	Mittelwert	7,359	29,71	166	-6,1
	SD	0,073	5,779	42,4	3,08
HS3 (n=7)	Mittelwert	7,377	28,9	253	-6,2
	SD	0,057	6,579	90,4	3,12
UNO1 (n=8)	Mittelwert	7,360	30,55	236	-5,9
	SD	0,064	4,904	69,5	4,19
UNO3 (n=7)	Mittelwert	7,335	28,55	252	-8,7
	SD	0,070	9,344	94,2	3,81

n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

MMF = unbeatmete Kontrollgruppe

HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet, NaHCO<sub>3</sub>- bilanziert

HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet, NaHCO<sub>3</sub>- bilanziert

UNO 1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet, NaHCO<sub>3</sub>- bilanziert

UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet, NaHCO<sub>3</sub>- bilanziert

SD = Standardabweichung

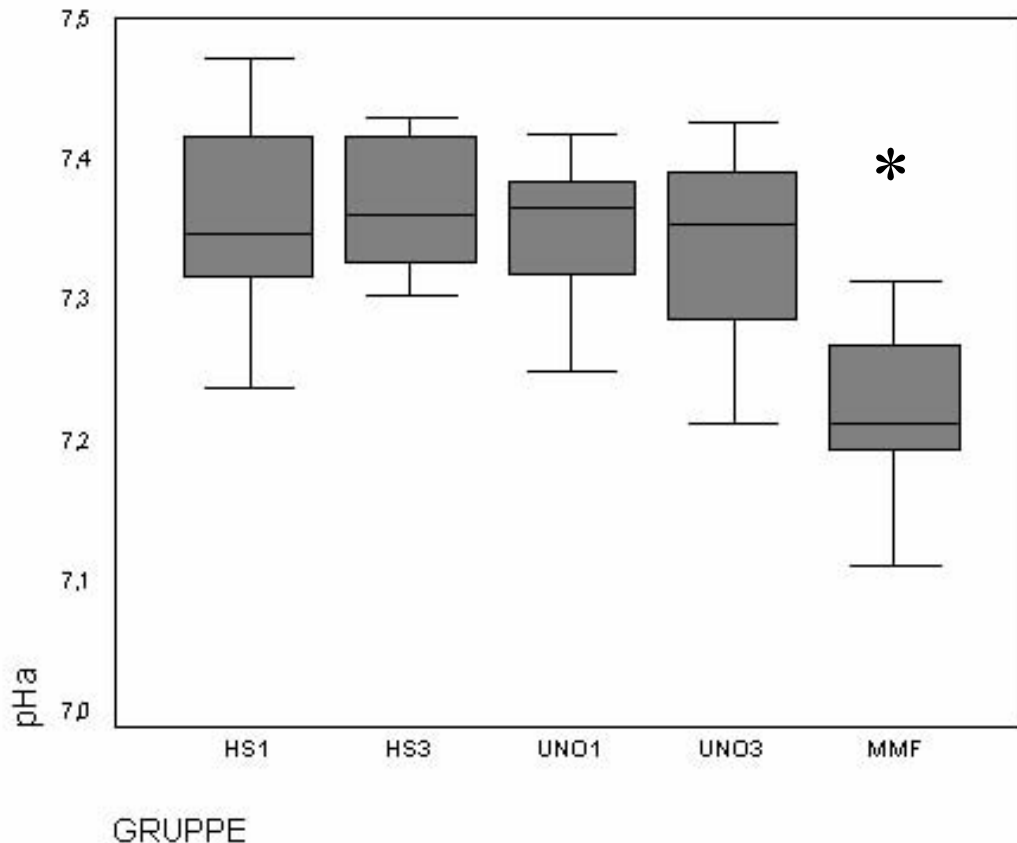
\* = Signifikant p<0,05

Einstellungen: HS: TV 0,175 ml, AF 120/min

UNO: TV 10 ml, AF 120/min, bis 20 mbar

### 3.3.2.1 Arterieller pH-Wert (pHa)

Bei den Kontrolltieren der MMF-Gruppe unter Spontanatmung liegt der mittlere pHa-Wert bei 7,231 (siehe Abb.10). Dies ist signifikant niedriger als bei allen beatmeten Gruppen. Die HS1-Gruppe zeigt einen pH-Mittelwert von 7,359 und die HS3-Gruppe von 7,377. Der Mittelwert der UNO1-Gruppe liegt mit 7,360 etwas höher als die über drei Stunden beatmete UNO3-Gruppe mit 7,335.



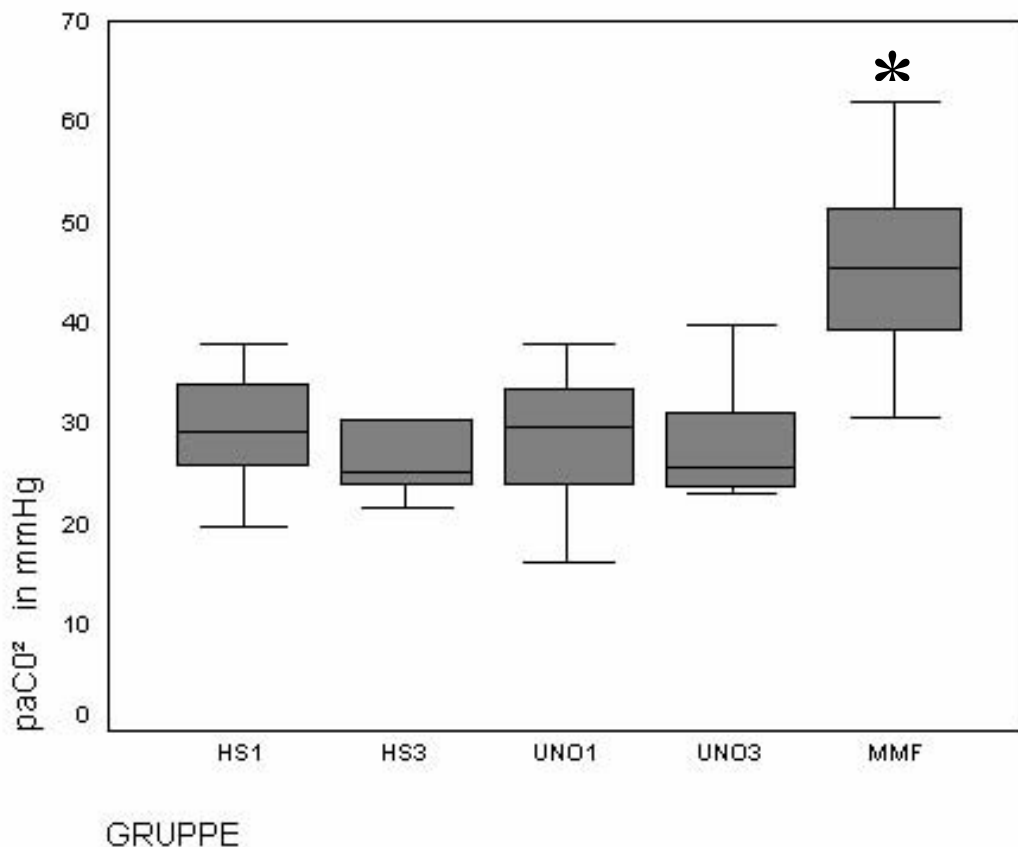
**Abbildung 10: pHa-Werte**

- MMF = unbeatmete Kontrollgruppe
- HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet
- HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet
- UNO 1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet
- UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet
- \* = Signifikanz  $p < 0,05$

### 3.3.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO<sub>2</sub>)

Auch hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Spontanatmung und den beatmeten Gruppen (siehe Abb. 11).

Die Tiere der MMF-Gruppe haben mit einem Mittelwert des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes von 45,4 mmHg gegenüber den anderen Gruppen signifikant den höchsten Wert. Die Abweichungen unter den beatmeten Gruppen sind gering sowohl zwischen den Gerätegruppen wie auch zwischen den unterschiedlichen Beatmungszeiten. So liegt die HS1-Gruppe mit 29,7 mmHg nur wenig unterhalb der UNO1-Gruppe mit 30,5 mmHg. Die Mittelwerte der über drei Stunden beatmeten Tiere liegen noch enger beieinander, HS3 liegt bei 28,9 mmHg und UNO3 bei 28,5 mmHg.



**Abbildung 11: paCO<sub>2</sub> -Werte**

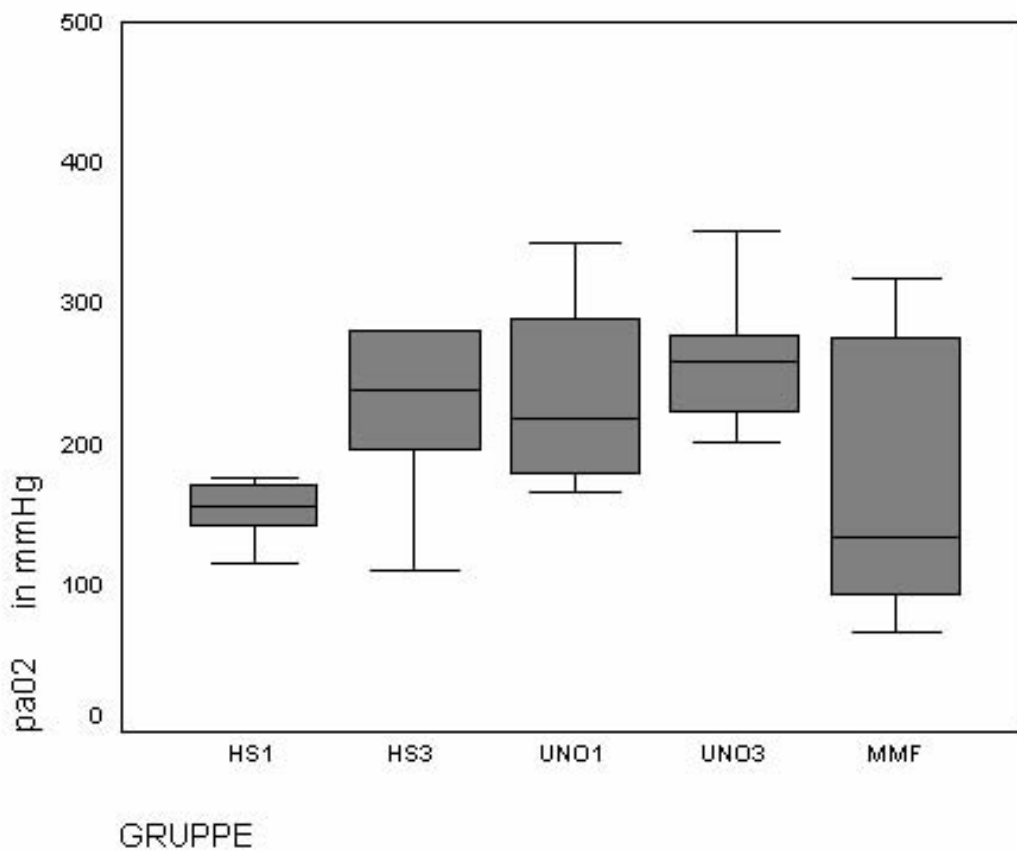
- MMF = unbeatmete Kontrollgruppe
- HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet
- HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet
- UNO 1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet
- UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet
- \* = Signifikanz p < 0,05



### 3.3.2.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $paO_2$ )

Beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck zeigen sich zwischen den Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede aufgrund großer Streuung der Werte (siehe Abb. 12).

Bei den mit dem HS und UNO über eine Stunde beatmeten Tiere liegen die Mittelwerte für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck 166,6 mmHg bzw. 236,8 mmHg. Die Tiere der Dreistunden-Gruppen zeigen am HS- einen  $paO_2$ -Wert von 253,1 mmHg und am UNO-Gerät 252,0 mmHg. Etwas niedriger liegt die MMF-Gruppe unter Spontanatmung mit 174,0 mmHg.



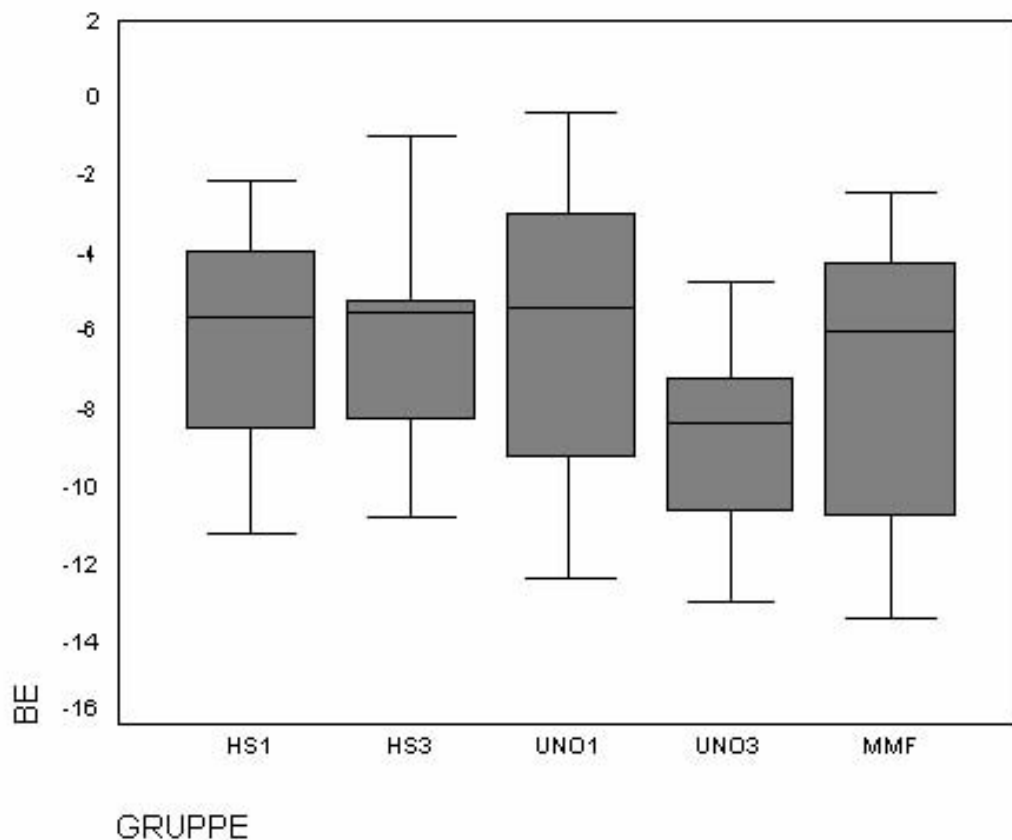
**Abbildung 12:  $paO_2$ -Werte**

- MMF = unbeatmete Kontrollgruppe
- HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet
- HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet
- UNO 1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet
- UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet

### 3.3.2.4 Arterieller Basenexzess (BE)

Die Gruppenvergleiche ergeben hinsichtlich des arteriellen Basenüberschusses keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 13).

Der BE-Mittelwert bei der MMF-Kontrollgruppe liegt bei  $-8,2$  mmol/l. Nach einer Stunde Beatmung ergibt sich ein Mittelwert von  $-6,15$  mmol/l für die Tiere am HS-Gerät und von  $-5,9$  mmol/l am UNO-Gerät. Die Messung nach drei Stunden ergibt im Mittel einen BE von  $-6,2$  mmol/l am HS- und von  $-9,8$  mmol/l am UNO-Gerät.



**Abbildung 13: BE-Werte**

- MMF = unbeatmete Kontrollgruppe
- HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet
- HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet
- UNO 1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet
- UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet

### 3.3.3 Tip-Messung

Die Herz- Kreislaufparameter der Gruppen HSTIP und UNOTIP werden alle 5 Minuten erhoben und jeweils zu folgenden 5 Messpunkten zusammengefasst.

Als erster Messpunkt gilt der Wert bei Spontanatmung. Dieser bildet den Ausgangswert vor Beginn der Beatmung. Als zweiter Messpunkt werden die Werte der ersten 30 Minuten (6 Messwerte) unter maschineller Beatmung zusammengefasst. Diese erste halbe Stunde stellt die Anpassungsphase dar. Der dritte Messpunkt beinhaltet die Werte von der 35. Minute bis zur 80. Minute (10 Messwerte). Am 4. Messpunkt werden erneut 10 Messwerte (85. bis 130. Minute) zusammengefasst. Den 5. Messpunkt bilden die Werte der 135. bis zur 180. Minute (10 Messpunkte).

1. Messpunkt: Spontanatmung		(HF1.M, sAP1.M, dAP1.M)
2. Messpunkt: ersten 30 Minuten	} beatmet	(HF2.M, sAP2.M, dAP2.M)
3. Messpunkt: 35. bis 80. Minute		chinnell (HF3.M, sAP3.M, dAP3.M)
4. Messpunkt: 85. bis 130. Minute		(HF4.M, sAP4.M, dAP4.M)
5. Messpunkt: 135. bis 180. Minute		(HF5.M, sAP5.M, dAP5.M)

(z.B. HF1.M = Herzfrequenz am 1.Messpunkt, sAP 3.M= systolischer Blutdruck zum 3.Messpunkt, dAP4.M= diastolischer Blutdruck zum 4. Messpunkt, die anderen Angaben gelten entsprechend).

#### 3.3.3.1 Herzfrequenz

Bei den erfassten Herzfrequenzen ergeben sich weder zwischen den Zeitpunkten noch zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede (siehe Abb. 14 und 15).

Bei Spontanatmung zum 1. Messpunkt (HF1.M) liegt die mittlere Herzfrequenz der Tiere der HSTIP-Gruppe bei 347 Schlägen / min und bei der UNOTIP-Gruppe bei 323 Schlägen / min. In der Anpassungsphase der ersten 30 Minuten nach Beatmungsbeginn (HF2.M) zeigt sich eine leicht abnehmende Tendenz in beiden Gruppen, HSTIP sinkt leicht auf 328 Schläge / min und UNOTIP auf 291 Schläge / min. Am dritten Messpunkt (HF3.M) zeigt sich, dass sich die Herzfrequenz bei HSTIP mit 355 Schlägen / min und bei UNOTIP mit 306 Schlägen / min stabilisiert. Die Messpunkte 4 und 5 (HF4.M, HF5.M) ergeben relativ stabile Mittelwerte der

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Herzfrequenzen bei beiden Gruppen (HSTIP mit 339 Schlägen / min und 355 Schlägen / min, und UNOTIP mit 330 Schlägen / min und 345 Schlägen / min).

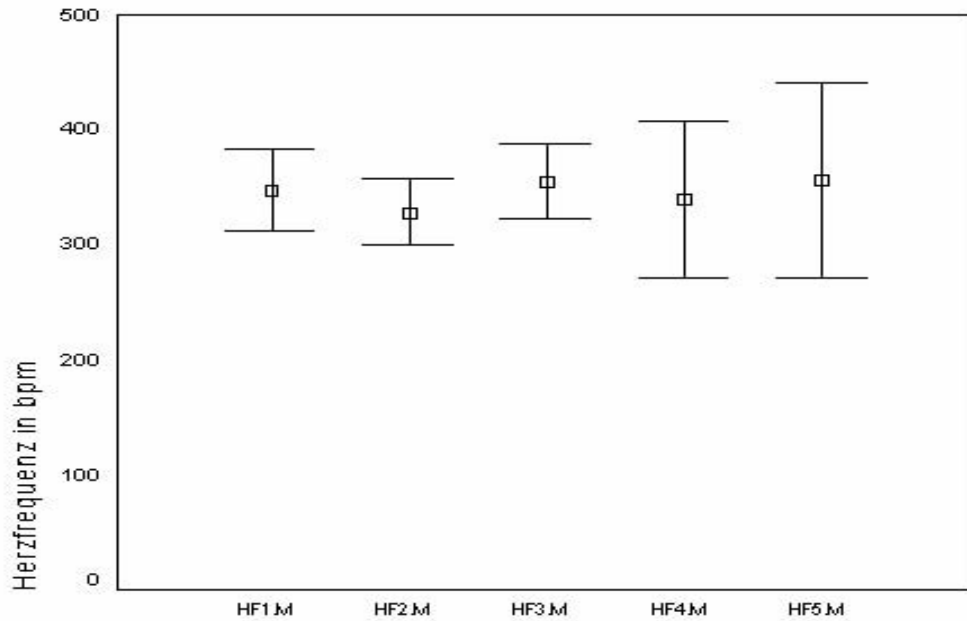
Eine Übersicht der Herzfrequenzen ergibt die folgende Tabelle (Tab. 12).

**Tabelle 12: Herzfrequenz**

Gruppe		HF1.M (bpm)	HF2.M (bpm)	HF3.M (bpm)	HF4.M (bpm)	HF5.M (bpm)
HSTIP	Mittelwert	347	328	355	339	355
	SD	39,0	31,9	34,4	74,3	91,2
	Minimum	310	281	285	244	259
	Maximum	400	363	386	452	481
UNOTIP	Mittelwert	323	291	306	333	345
	SD	35,4	35,9	49,2	61,4	62,5
	Minimum	260	230	232	197	251
	Maximum	380	351	401	384	438

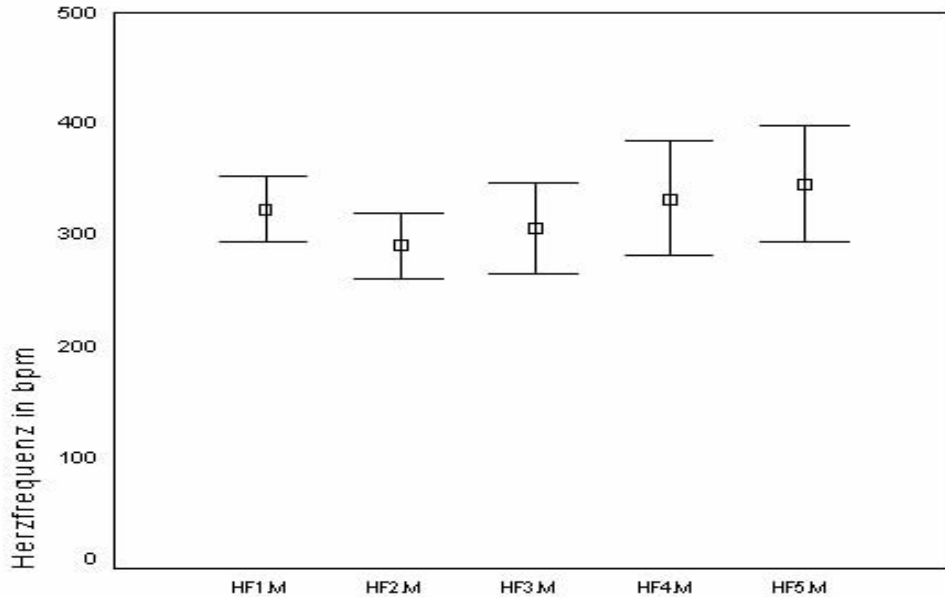
HSTIP = Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
UNOTIP = UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
HF1.M = Herzfrequenz am 1. Messzeitpunkt  
HF2.M = Herzfrequenz am 2. Messzeitpunkt  
HF3.M = Herzfrequenz am 3. Messzeitpunkt  
HF4.M = Herzfrequenz am 4. Messzeitpunkt  
HF5.M = Herzfrequenz am 5. Messzeitpunkt  
SD = Standardabweichung

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN



**Abbildung 14: Herzfrequenzen HSTIP**

HSTIP = Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
HF1.M = Herzfrequenz am 1. Messzeitpunkt  
HF2.M = Herzfrequenz am 2. Messzeitpunkt  
HF3.M = Herzfrequenz am 3. Messzeitpunkt  
HF4.M = Herzfrequenz am 4. Messzeitpunkt  
HF5.M = Herzfrequenz am 5. Messzeitpunkt



**Abbildung 15: Herzfrequenzen UNOTIP**

UNOTIP = UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
HF1.M = Herzfrequenz am 1. Messzeitpunkt  
HF2.M = Herzfrequenz am 2. Messzeitpunkt  
HF3.M = Herzfrequenz am 3. Messzeitpunkt  
HF4.M = Herzfrequenz am 4. Messzeitpunkt  
HF5.M = Herzfrequenz am 5. Messzeitpunkt

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 3.3.3.2 Systolischer Blutdruck

Die Mittelwerte vor Beatmungsbeginn (sAP1.M) liegen bei HSTIP mit 104 mmHg und bei UNOTIP mit 107 mmHg signifikant höher als alle später erhobenen Werte (siehe Abb. 16 und 17). Zu Beginn der Beatmung ist während der Anpassungsphase (sAP2.M) ein signifikantes Absinken des systolischen Blutdruckes bei beiden Gruppen gegenüber dem Spontanatmungswert zu verzeichnen. Der Mittelwert von HSTIP und UNOTIP liegen bei 88 mmHg bzw. 80 mmHg, welche erneut signifikant höher sind als die Mittelwerte dieser Gruppen zum 5. Messpunkt am Ende der Beatmung (sAP5.M). Das stetige Absinken der systolischen Blutdruckes setzt sich kontinuierlich über die weitere Beatmung fort. Der Mittelwert der HSTIP-Gruppe zum 3. Messpunkt (sAP3.M) liegt bei 79 mmHg, am 4. Messpunkt (sAP4.M) bei 73 mmHg und am 5. Messpunkt (sAP5.M) nur noch bei 68 mmHg. Ähnlich zeigt sich unter dem UNO-Gerät der Mittelwert zum 3. Messpunkt mit 75 mmHg, am 4. Messpunkt mit 72 mmHg und am Ende der Beatmung am 5. Messpunkt mit 67 mmHg ebenso ein kontinuierliches Absinken. Zwischen den Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

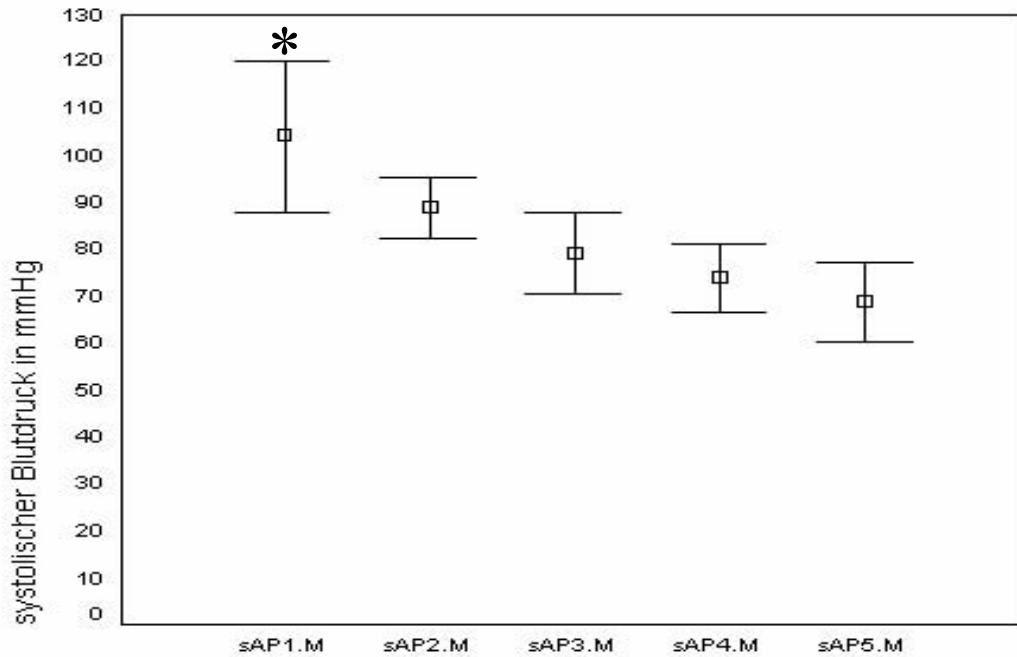
Die folgende Tabelle (Tab.13) gibt einen Überblick über die Werte des systolischen Blutdruckes.

**Tabelle 13: Systolischer Blutdruck**

Gruppe		SAP1.M (mmHg)	SAP2.M (mmHg)	SAP3.M (mmHg)	SAP4.M (mmHg)	SAP5.M (mmHg)
HSTIP	Mittelwert	104	88	79	73	68
	SD	17,4	6,8	9,4	7,9	9,2
	Minimum	90	83	62	56	50
	Maximum	140	101	93	78	75
UNOTIP	Mittelwert	107	80	75	72	67
	SD	12,2	7,6	8,7	8,9	9,2
	Minimum	90	71	64	61	53
	Maximum	120	92	88	85	82

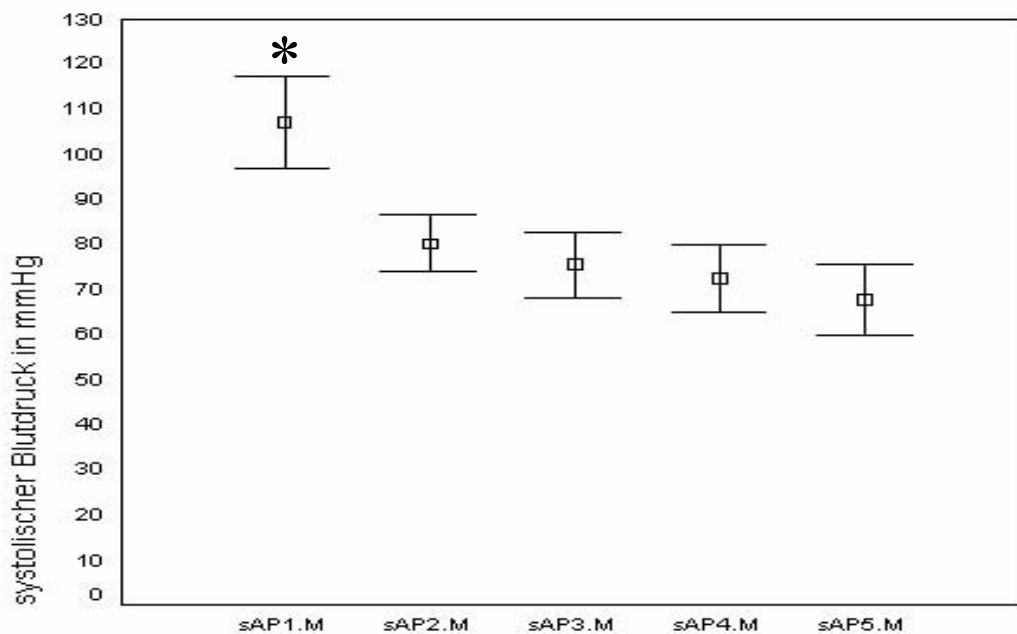
HSTIP = Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
UNOTIP = UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
SAP1.M = systolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt  
SAP2.M = systolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt  
SAP3.M = systolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt  
SAP4.M = systolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt  
SAP5.M = systolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt  
SD = Standardabweichung

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN



**Abbildung 16: Systolischer Blutdruck HSTIP**

HSTIP = Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
sAP1.M = systolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt  
sAP2.M = systolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt  
sAP3.M = systolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt  
sAP4.M = systolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt  
sAP5.M = systolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt  
\* = Signifikanz  $p < 0,05$



**Abbildung 17: Systolischer Blutdruck UNOTIP**

UNOTIP = UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
sAP1.M = systolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt  
sAP2.M = systolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt  
sAP3.M = systolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt  
sAP4.M = systolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt  
sAP5.M = systolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt  
\* = Signifikanz  $p < 0,05$

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 3.3.3.3 Diastolischer Blutdruck

Auch beim Vergleich der Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes ergeben sich im Laufe des Experimentes signifikante Unterschiede (siehe Abb. 18 und 19).

Wieder unterscheidet sich der Wert unter Spontanatmung signifikant von allen folgenden Werten. Der Wert des diastolischen Blutdruckes liegt unter Spontanatmung (dAP1.M) bei 69 mmHg (HSTIP) und bei 76 mmHg (UNOTIP) und ist signifikant höher als zum 2. Messpunkt (dAP2.M). Hier liegen die Werte bei 58 mmHg (HS-Gerät) und bei 52 mmHg (UNO-Gerät) und sinkt im weiteren Verlauf weiter ab. So beträgt am 3. Messpunkt (dAP3.M) der Mittelwert des diastolischen Blutdruckes 51 mmHg (HSTIP) und 45 mmHg (UNOTIP). Über 45 mmHg bei HSTIP am 4. Messpunkt (dAP4.M) und UNOTIP mit 41 mmHg sinken die Werte bis zum Ende der Beatmung (dAP5.M) auf 37 mmHg beim HS und 38 mmHg beim UNO. Der Verlauf zeigt zu Beginn der Beatmung einen massiven Abfall des diastolischen Blutdruckes mit anschließendem kontinuierlichem Absinken. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt es nicht.

In der folgenden Tabelle (Tab.14) sind die Werte des diastolischen Blutdruckes zusammengefasst.

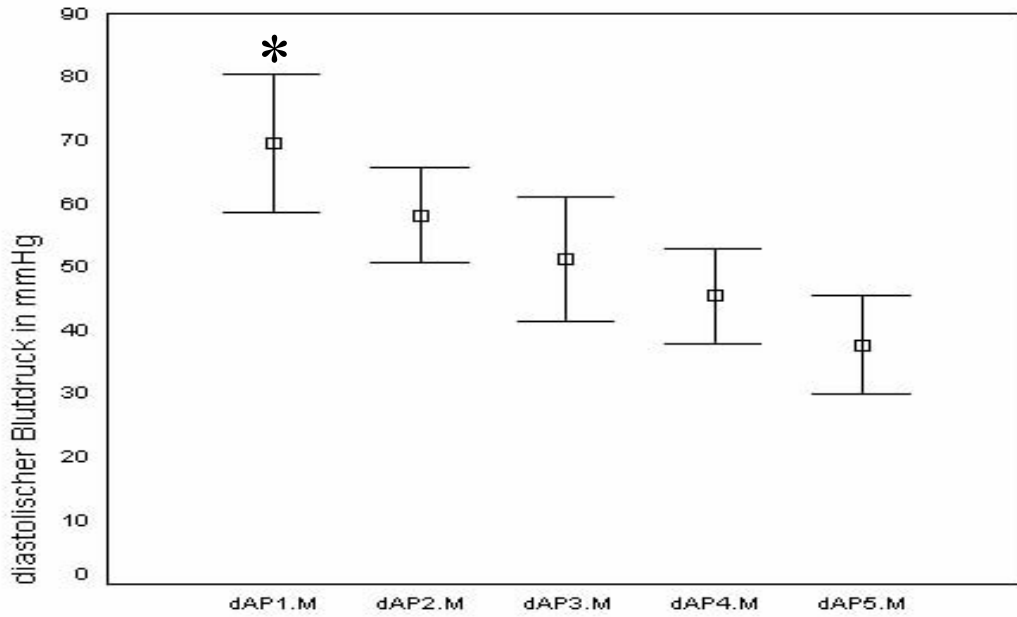
**Tabelle 14: Diastolischer Blutdruck**

Gruppe		dAP1.M (mmHg)	dAP2.M (mmHg)	dAP3.M (mmHg)	dAP4.M (mmHg)	dAP5.M (mmHg)
HSTIP	Mittelwert	69	58	51	45	37
	SD	11,6	8,1	10,6	8,0	8,4
	Minimum	60	45	37	33	25
	Maximum	90	69	66	56	46
UNOTIP	Mittelwert	76	52	45	41	38
	SD	7,7	6,8	8,8	8,8	7,0
	Minimum	66	46	33	30	29
	Maximum	90	65	56	54	49

HSTIP	= Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung
UNOTIP	= UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung
dAP1.M	= diastolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt
dAP2.M	= diastolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt
dAP3.M	= diastolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt
dAP4.M	= diastolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt
dAP5.M	= diastolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt
SD	= Standardabweichung

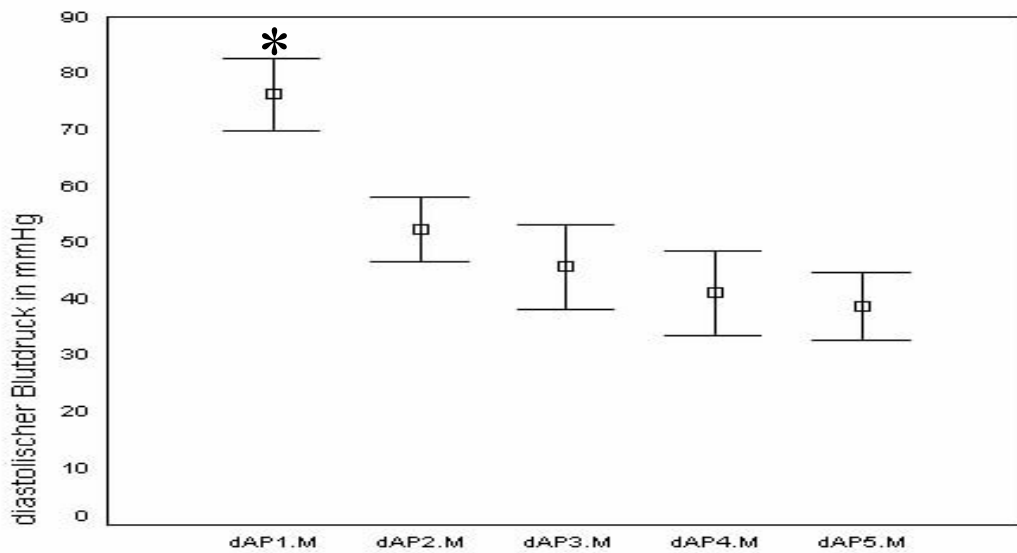


## EIGENE UNTERSUCHUNGEN



**Abbildung 18: Diastolischer Blutdruck HSTIP**

HSTIP = Hugo Sachs Gerät beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
dAP1.M = diastolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt  
dAP2.M = diastolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt  
dAP3.M = diastolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt  
dAP4.M = diastolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt  
dAP5.M = diastolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt  
\* = Signifikanz  $p < 0,05$



**Abbildung 19: Diastolischer Blutdruck UNOTIP**

UNOTIP = UNO Mikroventilator® beatmet zur Tip-Katheter-Messung  
dAP1.M = diastolischer Blutdruck am 1. Messzeitpunkt  
dAP2.M = diastolischer Blutdruck am 2. Messzeitpunkt  
dAP3.M = diastolischer Blutdruck am 3. Messzeitpunkt  
dAP4.M = diastolischer Blutdruck am 4. Messzeitpunkt  
dAP5.M = diastolischer Blutdruck am 5. Messzeitpunkt  
\* = Signifikanz  $p < 0,05$

### **3.3.4 Klinische Parameter**

Hierbei werden nur die Tiere der Gruppen HS1/UNO1 und HS3/UNO3 ausgewertet.

#### **3.3.4.1 Aufwachzeit**

Nach einer Stunde Beatmung am HS-Gerät erlangen vier Tiere die Stellreflexe innerhalb von 5 Minuten wieder. Bei den restlichen vier Tieren ist die Zeit deutlich verlängert und liegt bei 6 bis 10 Minuten. Am UNO-Gerät erwachen fünf Tiere innerhalb von 5 Minuten, zwei Tiere erwachen verzögert nach bis zu 10 Minuten und ein Tier verstirbt nach Verschluss des Tracheostomas. Am HS-Gerät erwachen nach dreistündiger Beatmung drei Tiere nach 5 Minuten, vier Tiere erlangen erst nach 6 bis 10 Minuten die Stellreflexe wieder. Eines der Tiere verstirbt bei Verschluss des Tracheostomas. Die UNO3-Gruppe verhält sich in der Aufwachzeit identisch zur HS3-Gruppe (siehe Tab.15).

**Tabelle 15: Aufwachzeit**

	<b>HS1</b>	<b>HS3</b>	<b>UNO1</b>	<b>UNO3</b>
normal	n=4	n=3	n=5	n=3
verzögert	n=4	n=4	n=2	n=4
tot		n=1	n=1	n=1

n = Anzahl der Tiere  
 HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet  
 HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet  
 UNO1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet  
 UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet  
 normal = Stellreflexe nach bis zu 5 Minuten wiedererlangt  
 verzögert = Stellreflexe nach über 5 Minuten wiedererlangt

#### **3.3.4.2 Verhalten nach Beatmung**

Die Tiere aus der HS1-Gruppe zeigen mit deutlicher Mehrheit (sieben Tiere) ein normales Verhalten (siehe Tab.16). Sie zeigen physiologische Körperhaltung und Atemfrequenz, sind orientiert, reagieren auf Umweltreize, nehmen Futter auf und zeigen normale Bewegungsaktivität. Nur eines aus dieser Gruppe fällt durch aufgekrümmten Rücken, leicht erhöhte Atemfrequenz und reduzierte Bewegungsaktivität und reduzierte Futteraufnahme auf. Von den sieben überlebenden Tieren der UNO1-Gruppe zeigen sechs normales und eines reduziertes Verhalten. Nach drei Stunden Beatmung zeigt am HS-Gerät nur ein Tier normales Verhalten mit physiologischer Körperhaltung und Aktivität. Vier Tiere sind

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

reduziert in ihrem Verhalten bei deutlich verminderter Aktivität, sistierender Futteraufnahme und leicht erhöhter Atemfrequenz. Zwei Tiere sind bei schlechtem Allgemeinbefinden. Diese sitzen mit aufgekrümmten Rücken und stark frequenter Atmung apathisch am Käfigrand und nehmen an ihrer Umgebung nicht mehr Anteil. Noch schlechter tolerieren die Tiere die Beatmung am UNO-Gerät. Kein Tier zeigt nach der Beatmung ein ungestörtes Verhalten. Vier Tiere sind reduziert mit verminderter Aktivität und Futteraufnahme, sowie leicht aufgekrümmtem Rücken. Völlige Apathie bei hochfrequenter Atmung und stark aufgekrümmtem Rücken zeigen drei Tiere aus dieser Gruppe.

**Tabelle 16: Verhalten**

	HS1	HS3	UNO1	UNO3
gut	n=7	n=1	n=6	
reduziert	n=1	n=4	n=1	n=4
schlecht		n=2		n=3

n = Anzahl der Tiere

HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet

HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet

UNO1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet

UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet

gut = physiologische Körperhaltung und Atemfrequenz, Reaktion auf Umweltreize, normale Aktivität und Futteraufnahme

reduziert = leicht aufgekrümmter Rücken, leicht erhöhte Atemfrequenz, Aktivität und Futteraufnahme sind reduziert

schlecht = stark aufgekrümmter Rücken, hochfrequente Atmung, Apathie, keine Futteraufnahme

### 3.3.4.3 Verhalten nach 24 Stunden

Das Allgemeinbefinden der Tiere bei der HS1-Gruppe ist nach 24 Stunden bei sieben Tieren ungestört. Sie zeigen physiologische Körperhaltung und Atemfrequenz bei normaler Orientierung, Bewegungsaktivität und Futteraufnahme. Ein Tier sitzt leicht aufgekrümmt mit leicht erhöhter Atemfrequenz und reduzierter Aktivität und reduzierter Futteraufnahme (siehe Tab.17). Alle sieben Tiere aus der UNO1-Gruppe zeigen ungestörtes Verhalten. Auch vier Tiere aus der HS3-Gruppe präsentieren sich ungestört in ihrem Allgemeinbefinden. Ein Tier zeigt reduziertes Verhalten durch aufgekrümmten Rücken, verminderte Aktivität und gesteigerte Atemfrequenz. Zwei Tiere sind apathisch, haben hochfrequente Atmung, sitzen mit stark aufgekrümmtem Rücken am Käfigrand, nehmen an ihrer Umgebung keinen Anteil und zeigen keinerlei Futteraufnahme. Ähnlich sind die Ergebnisse bei den UNO3-Tieren. Vier

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tieren zeigen ungestörtes Verhalten. Zwei sind vermindert aktiv, haben leicht aufgekrümmte Körperhaltung und leicht gesteigerte Atmung. Ein Tier dieser Gruppe zeigt stark reduziertes Allgemeinbefinden. Es nimmt nicht mehr an der Umgebung teil, sitzt praktisch bewegungslos mit aufgekrümmtem Rücken am Käfigrand und hat stark gesteigerte Atemfrequenz.

**Tabelle 17: Verhalten nach 24 Stunden**

	<b>HS1</b>	<b>HS3</b>	<b>UNO1</b>	<b>UNO3</b>
gut	n=7	n=4	n=7	n=4
reduziert	n=1	n=1		n=2
schlecht		n=2		n=1

n = Anzahl der Tiere

HS1 = Hugo Sachs Gerät 1 Stunde beatmet

HS3 = Hugo Sachs Gerät 3 Stunden beatmet

UNO1 = UNO Mikroventilator® 1 Stunde beatmet

UNO3 = UNO Mikroventilator® 3 Stunden beatmet

gut = physiologische Körperhaltung und Atemfrequenz, Reaktion auf Umweltreize, normale Aktivität und Futteraufnahme

reduziert = leicht aufgekrümmter Rücken, leicht erhöhte Atemfrequenz, Aktivität und Futteraufnahme sind reduziert

schlecht = stark aufgekrümmter Rücken, hochfrequente Atmung, Apathie, keine Futteraufnahme

### 4 DISKUSSION

Bei vielen Fragestellungen wird die künstliche Beatmung bei Mäusen mit kommerziellen Rattenventilatoren (Harvard Apparatus, SAV, SAR-830, CIV, etc.) durchgeführt (EWART et al. 1995, NAGASE et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997, DESAI et al. 1998, FURAKAWA et al. 1998, GEORGAKOPOULOS et al. 1998, MURAKAMI et al. 1998, GUO et al. 1998, GOLDBERG et al. 2000, GOMES et al. 2000, SCHWARTE et al. 2000, VOLGYESI et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002). Die Mäusebeatmung stellt an den Ventilator spezielle Anforderungen in Bezug auf hohe Atemfrequenzen, geringe Atemzugvolumina und minimalen Totraum. Die Rattenventilatoren werden diesen Anforderungen nicht immer gerecht (EWART et al. 1995, NAGASE et al. 1996, GUO et al. 1998, TEUFEL 1999, SCHWARTE et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche speziell für Mäuse entwickelte Narkosesysteme, ein offenes und ein halbgeschlossenes System, miteinander verglichen.

Ziel ist eine möglichst schonende Beatmung unter optimierten Bedingungen für eine auch über längere Zeit effektive, sichere, praktikable und nicht zuletzt tierschutzgerechte Versuchsdurchführung.

Beurteilt werden die Geräte über jeweils eine bzw. drei Stunden. Messparameter sind arterielle Blutgase, Blutdruck, Aufwachzeit und Verhalten unmittelbar nach der Beatmung sowie 24 Stunden danach.

#### 4.1 Geräteeinstellungen

##### 4.1.1 Handhabung der Geräte

Beide Geräte können mit jedem beliebigen Präzisionsverdampfer kombiniert werden. Die Reinigung und Pflege beider Geräte ist problemlos, die Störanfälligkeit ist gering.

Durch die kompakte Konstruktion des Hugo Sachs-MiniVent® lässt es sich mühelos an jedem Platz auf dem Operationstisch integrieren.

Die flexiblen Schläuche erlauben dem Operateur die Möglichkeit der Umlagerung des bereits beatmeten Patienten, die bei speziellen Fragestellungen notwendig ist.

Durch die feste Fixierung des Tubus am UNO Mikroventilator® ist eine Umlagerung des Patienten bei bestehender Beatmung nicht möglich. Das Tier kann nur entweder in Rückenlage oder in Seitenlage beatmet werden.

Der Konnektor für den Tubus ist genormt. Je nach Tiergröße sollte natürlich der größtmögliche Tubus verwendet werden.

Durch die relativ großen Einzelkomponenten des UNO-Gerätes ist der Platzaufwand größer als bei dem HS-Gerät.

Die integrierte Wärmequelle reicht für eine Erhaltung der Körpertemperatur nicht aus (RÖMER 2003), was die Verwendung einer zusätzlichen Heizmatte oder Wärmelampe nötig macht. Die in der vorliegenden Studie benutzte Wärmematte erschwert das Konnektieren des Tubus zusätzlich. Das Tier liegt mit überstrecktem Kopf nur unterhalb des Rumpfes auf der Wärmematte.

Die Arbeit an der schmalen Operationstischeinheit ist durch die mangelnde Möglichkeit, die Hände abzustützen, anstrengend und schwierig.

### **4.1.2 Atemfrequenz**

In der Literatur gibt es keine einheitlichen Angaben zur physiologischen Atemfrequenz der Maus. So geben VANZUPTHEN et al. (1995) eine sehr große Spanne von 100 bis 200 Zügen / min an. KUWAKI et al. (1996) legen die Atemfrequenz der Maus bei 195 Zügen / min fest. Andere Arbeitsgruppen belegen eine Atemfrequenz von 163 bis 180 (FLECKNELL 1996) und 210 Züge / min abhängig vom Mäusestamm und vom Körpergewicht der Tiere (SCHWARTE et al. 2000).

Auch die Angaben zur künstlichen Beatmung differieren entsprechend. So beatmet FLECKNELL (1996) mit 80 bis 100 Zügen / min. FURAKAWA et al. (1998) wählen für 35 bis 46 Gramm schwere Tiere eine Frequenz von 140 Atemzügen / min, und BROWN et al. (1999) 120 Atemzüge / min für 20 bis 25 Gramm schwere Mäuse. GOMES et al. (2000) beatmen Mäuse mit dem SAV flexiVent® mit 150 Zügen / min. Am Harvard Rodent Ventilator wählen DESANCTIS et al. (1997) 120 Züge / min. In einer Übersicht fassen SCHWARTE et al. (2000) die gewählten respiratorischen Parameter einiger Studien an unterschiedlichen Geräten zusammen. Wichtig ist zu beachten, dass aufgrund der verschiedenen genetischen Hintergründe die physiologischen Daten unter den Mäusestämmen zum Teil deutlich variieren

(EWART et al. 1995, SCHWARTE et al. 2000, SONNER 2002, OLDHAM und PHALEN 2002).

In Anlehnung an diese Literaturangaben werden verschiedene Einstellungen beider Geräte in den Vorversuchen untersucht und dementsprechend für die Hauptversuche die optimale Frequenz von 120 Zügen / min übernommen.

An beiden Geräten ist die Inspirations:Expirations-Ratio (I:E-Ratio) unveränderbar 1:1, was bedeutet, dass Inspiration und Expiration gleich lang sind. Um die durch die künstliche Beatmung induzierte negative Auswirkung auf die kardiale Funktion möglichst gering zu halten, sollte die Inspiration möglichst kurz sein, und die I:E-Ratio 1:2 bis 1:4 betragen (PETERS 1991, FLECKNELL 1996, LUMB und JONES 1996, HALL und CLARKE 2001).

Andererseits verbessert eine lange Inspirationsphase die intrapulmonale Gasverteilung und den Gasaustausch. Nach LUMB und JONES (1996) sowie HALL und CLARKE (2001) sollte die Inspirationszeit bei kleinen Tieren 1 bis 1,5 Sekunden betragen. Dies stellt gerade bei hohen Atemfrequenzen große technische Anforderungen an die Geräte.

### **4.1.3 Atemzugvolumen (AZV)**

Das Atemzugvolumen wird oft im Verhältnis zum Körpergewicht beschrieben. Nach MUIR et al. (2000) beträgt das Atemzugvolumen allgemein 10 ml/kg Körpergewicht. ROBERTSON (2002) gibt Werte zwischen 10 und 15 ml/kg an. Für Nagetiere veröffentlichen GOMES et al. (2000) 6 ml/kg, und VOLGYESI et al. (2000) 8 ml/kg.

An einem von EWART et al. (1995) entwickelten Mäuseventilator mit minimalem Totraum beträgt das Tidalvolumen 0,17 bis 0,2 ml pro Tier. Bei der Beatmung am SAR-830 wählen FURAKAWA et al. (1998) für Mäuse mit 35 bis 46 Gramm ein Tidalvolumen von 0,7 ml. DALKARA et al. (1995) beatmen Mäuse mit 19 bis 31 Gramm am CVE-Gerät mit 0,35 bis 0,45 ml / Atemzug. ZUURBRIER et al. (2002) beatmen mit dem CIV mit einem Tidalvolumen von 0,3 ml, BROWN et al. (1999) sogar nur mit 0,2 ml pro Tier. Deutlich größere Tidalvolumina werden am Harvard Rattenventilator für die Beatmung von Mäusen benötigt. GUO et al. (1998) wählen 2,1 bis 2,5 ml. In Anbetracht dieser großen Atemzugvolumina wird der hohe Atemwiderstand und der große Totraum in diesen Systemen deutlich. Großer

## DISKUSSION

---

Totrauma ist zu vermeiden, da dieser eine Kompression der Gase sowie Rück- und Pendelatmung ermöglicht, sodass das tatsächlich verabreichte Atemzugvolumen unter Umständen zu gering ist (EWART et al. 1995, SCHWARTE et al. 2000).

Auch in Bezug auf das Atemzugvolumen bestehen deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Mäusestämmen (SCHWARTE et al. 2000, SCHULZ et al. 2002, ZUURBRIER et al. 2002). Einen Unterschied in der Anatomie der oberen Atemwege verschiedener Mäusestämme erklären OLDHAM und PHALEN (2002) im Zusammenhang mit unterschiedlicher Körperlänge und Brustumfang der Tiere. Laut GOMES et al. (2000) haben kleine Nager verhältnismäßig weitere Luftwege als größere Tiere. Zu beachten ist laut SCHULZ et al. (2002), dass auch zwischen den Geschlechtern ein Unterschied im Atemzugvolumen besteht. So haben weibliche Tiere wohl im Hinblick auf den höheren Sauerstoffbedarf während Trächtigkeit und Laktation ein signifikant höheres spezifisches Lungenvolumen.

Die Tiere am MiniVent® werden mit 0,175 ml und am UNO-Gerät mit 10 ml (laut Skala) beatmet. Zu bedenken ist, dass an beiden Geräten der Tubus per Tracheotomie in die Trachea eingebracht wurde, um den Atemwiderstand durch die Intubation innerhalb der Luftwege annähernd gleich zu halten. Trotzdem ergibt sich diese große Differenz. Das tatsächlich verabreichte Atemzugvolumen am UNO-Gerät stimmt nicht mit den gewählten Einstellungen überein (RÖMER 2003). So kann laut Bedienungsanleitung (UNO GERÄTEINFORMATION 1999) sein, dass die Einstellungen am Gerät für eine 300 g schwere Ratte und für eine 20 g schwere Maus übereinstimmen. Die Feinjustierung am UNO-Gerät ist nicht möglich, das tatsächlich verabreichte Volumen ist an der Skala nicht erkennbar. Problematisch beim HS-Gerät ist der Betrieb mit hohem Flow. Hierbei werden aufgrund der T-Stück-Konstruktion unbeabsichtigt große Tidalvolumina verabreicht, was zu Überblähungen der Lunge führen kann und während der Testphase zu einem massiven Barotrauma mit Todesfolge führte.

### 4.1.4 Beatmungsdruck

BROWN et al. (1999) beschreiben für die Maus einen Beatmungsdruck von 20 cmH<sub>2</sub>O und MUIR et al. (2000) von 15 bis 20 cmH<sub>2</sub>O. FURAKAWA et al. (1998) setzen den Beatmungsdruck mit 8 bis 10 mmHg tiefer an. DESANCTIS et al. (1997) beatmen nur mit einem Druck von 3 bis 4 mmHg.



Problematisch ist die mangelhafte Kontrollmöglichkeit des eingestellten Beatmungsdruckes am HS-Gerät. Bei Betrieb mit hohem Flow strömt Gas an dem Kolbenzylinder vorbei. Es werden unkontrollierbare Atemvolumina verabreicht, und der Druck in den Atemwegen steigt stark an. Laut Herstellerangaben ist eine Druckmesseinrichtung für das System problemlos und preisgünstig nachrüstbar. Da überall im Schlauchsystem der gleiche Druck herrscht, ist die Messung nicht unbedingt direkt an der Trachealkanüle notwendig. Der Hersteller empfiehlt das Zwischenschalten eines zusätzlichen T-Stückes vor das Y-Stück. Dieses T-Stück wird dann mit dem Druckaufnehmer verbunden. Durch eine solche Vorrichtung wird allerdings ein größeres Tidalvolumen benötigt und der Totraum im System erhöht. Die Auswirkungen wären zu prüfen.

Die Einstellung des Beatmungsdruckes ist am UNO-Gerät möglich. Es ist allerdings keine Arretierung des Drehknopfes möglich. Daher besteht die Gefahr, dass bei dem Handling des Gerätes beim Auf- oder Abbau der Knopf verstellt wird.

### **4.2 Messparameter**

#### **4.2.1 Arterieller pH- Wert (pHa)**

Die Angaben des physiologischen pH-Wertes bei Mäusen differieren in der Literatur. So liegt er laut LAHIRI (1975) bei 7,33, bei ERHARDT et al. (1984) nur bei 7,29. Andere Angaben gehen von höheren Werten aus. KUWAKI et al. (1996) geben einen pH-Wert von 7,313 an. FURAKAWA et al. (1998) liegen mit 7,3 bis 7,45 im Bereich der physiologischen Werte anderer Säuger, ebenso wie GUO et al. (1998) mit 7,4. Ähnliche Werte veröffentlichen ARRAS et al. (2001) mit 7,44, ZUURBRIER et al. (2002) 7,34 und ROBERTSON (2002) mit 7,35 bis 7,45. Sehr hoch ist der Wert von RUSSEL et al. (1994) mit 7,5.

In den Vorversuchen wird deutlich, dass die MMF-Narkose eine respiratorische Azidose induziert. Der mittlere pHa-Wert der MMF-Gruppe, also der Gruppe ohne Beatmung, ist mit 7,23 unterhalb der physiologischen Norm. Der Unterschied zu den beatmeten Gruppen ist signifikant.

Bei den beatmeten Gruppen wird die respiratorische Azidose zunächst vor der Beatmung durch die Gabe von Bikarbonat ausgeglichen (FLECKNELL 1996).

## DISKUSSION

---

Nach einer maschinellen Beatmung geben DALKARA et al. (1995) einen pH-Wert von 7,27 an. ZUURBRIER et al. (2002) ermitteln nach Beatmung einen pHa-Wert von 7,34.

Die Werte der in der vorliegenden Arbeit beatmeten Gruppen liegen innerhalb der in der Literatur beschriebenen physiologischen Rahmen (HS1 7,35; HS3 7,37; UNO1 7,36; UNO3 7,33). Die Abweichungen sind sowohl zwischen den Geräten wie auch zwischen den unterschiedlichen Beatmungszeiten gering.

### 4.2.2 Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck (paCO<sub>2</sub>)

Ein Ziel der mechanischen Beatmung ist der Erhalt des physiologischen paCO<sub>2</sub> im Blut sowie eine ausreichende Gewebeoxygenierung (LUMB und JONES 1996).

LAHIRI (1975) geht davon aus, dass die Blutsauerstoffbindung in Abhängigkeit zur Stoffwechselrate des Organismus und somit zur Körpergröße steht. Er gibt für die Maus einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck von nur 20 mmHg an. Auch ERHARDT et al. (1984) (paCO<sub>2</sub> 26,5 mmHg), LUDDERS (1992) (25 bis 30 mmHg), KUWAKI et al. (1996) (24 mmHg), SCHWARTE et al. (2000) (24 bis 34 mmHg) und ZUURBRIER et al. (2002) (28 mmHg) beschreiben für die Maus unter Spontanatmung niedrigere Werte als bei anderen Säugern. NAGASE et al. (1996), FURAKAWA et al. (1998) und ROBERTSON (2002) hingegen veröffentlichen für die Maus Werte zwischen 30 und 40 mmHg, wie sie auch für andere Säuger beschrieben werden.

DALKARA et al. (1995) erhalten bei beatmeten Mäusen Werte von 35 mmHg. Nach der Beatmung von Mäusen durch ZUURBRIER et al. (2002) ergeben sich Werte von 28 mmHg.

Durch die MMF-Narkose entwickeln die Tiere eine Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> 45 mmHg) aufgrund einer Atemdepression. Dieser Wert ist signifikant höher als bei allen anderen Gruppen. Durch die Beatmung in dieser Studie kann die Ventilation so beeinflusst werden, dass alle beatmeten Gruppen mit dem paCO<sub>2</sub>-Werten in dem physiologischen Rahmen liegen, der in der Literatur für die Maus Literatur belegt ist (HS1 29,7 mmHg; HS3 28,9 mmHg; UNO1 30,5 mmHg; UNO3 28,5 mmHg).

### 4.2.3 Arterieller Sauerstoff-Partialdruck (paO<sub>2</sub>)

Bei einer Beatmung mit reinem Sauerstoff liegt der rechnerische arterielle Sauerstoffpartialdruck bei 500 mmHg (MUIR et al. 2000). Laut LARSEN (2001) besteht schon bei einem paO<sub>2</sub> von 150 mmHg eine Sauerstoffsättigung von 99%. Bei vollständiger Sättigung des Hämoglobins ist keine weitere chemische Bindung mehr möglich. Eine Steigerung des paO<sub>2</sub> führt somit lediglich zu einer geringfügigen Zunahme der physikalisch gelösten O<sub>2</sub>-Menge des Blutes. Einige Arbeitsgruppen veröffentlichen für die Maus paO<sub>2</sub>-Werte um die 150 mmHg (ERHARDT et al. 1984, KUWAKI et al. 1996, FURAKAWA et al. 1998, ARRAS et al. 2001, ROBERTSON 2002).

Die Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff in der eigenen Studie dient dazu die Gewebe ausreichend zu oxygenieren, um einer Hypoxie während der Umlagerung und Intubation vorzubeugen. Laut ROBERTSON (2002) tolerieren die Patienten nach Präoxygenierung sogar 3 bis 4 Minuten völlige Apnoe bevor sie hypoxisch werden.

Die Streuung der Werte beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck ist in allen Gruppen hoch. Die paO<sub>2</sub>-Werte liegen bei allen Gruppen innerhalb der physiologischen Norm, es bestehen keine signifikanten Unterschiede (MMF 174 mmHg; HS1 166 mmHg; HS3 253 mmHg; UNO1 236 mmHg; UNO3 252 mmHg).

Die paO<sub>2</sub>-Werte der Mäuse bei der Beatmung mit 100% Sauerstoff sind im Vergleich zu anderen Säugern über gleiche Zeitdauer enttäuschend. Es liegt daher nahe, dass Mäuse nur mit reinem Sauerstoff befriedigende paO<sub>2</sub>-Werte erhalten, während andere Säuger mit geringerem Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft beatmet werden können.

### 4.2.4 Arterieller Basenüberschuss (BE)

Der Normwert für den arteriellen Basenüberschuss liegt laut ERHARDT et al. (1984) bei 1,4 mmol/l.

Trotz der Pufferung vor Beatmungsbeginn und optimierter Ventilation entwickeln alle Tiere in dieser Studie eine respiratorische Azidose (MMF -8 mmol/l; HS1 -6 mmol/l; HS3 -6 mmol/l; UNO1 -5 mmol/l; UNO3 -9 mmol/l). So besteht trotz der NaHCO<sub>3</sub>-Bilanzierung eine Störung im Säure-Basen-Haushalt.

### 4.2.5 Herzfrequenz (HF)

Es gibt in der Literatur keine einheitlichen Angaben zur Herzfrequenz bei der Maus. Neben Gewichts- und Geschlechtsunterschieden (ZUURBRIER et al. 2002) bestehen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Mäusestämmen (DESAI et al. 1997, MATTSON 2001, ZUURBRIER et al. 2002). Des Weiteren ist die Herzfrequenz abhängig von der Tageszeit (BROOKS et al. 1996, LI et al. 1999, KRAMER et al. 2000) und auch von der Körpertemperatur (HARTLEY et al. 1995). So geben ARRAS et al. (2001) und TIEMANN (2002) bei spontan atmenden Tieren Normwerte für die Herzfrequenz von 450 bis 550 Schlägen / min an. Diese hohen Herzfrequenzen werden durch den geringen Vagotonus bedingt (DESAI et al. 1997). Jede Narkose beeinflusst die Herzfrequenz (DESAI et al. 1997, ARRAS et al. 2001, JONG et al. 2002). JONG et al. (2002) veröffentlichen 308 Schläge / min bei ähnlicher Belastung der Tiere durch operative Maßnahmen wie in der vorliegenden Studie. Unter maschineller Beatmung erhalten FURAKAWA et al. (1998) 400 bis 500 Schläge und DALKARA et al. (1995) und ZUURBRIER et al. (2002) um die 500 Schläge / min.

In der eigenen Untersuchung liegen die Herzfrequenzen der Tiere mit etwa 350 Schlägen / min allesamt niedriger. Es ist zu Beginn der Beatmung im Vergleich zu den Spontanwerten nur ein minimales Absinken zu verzeichnen. Über die Dauer der Beatmung bleiben die Frequenzen bei allen Gruppen konstant.

### 4.2.6 Systolischer Blutdruck

Die Blutdruckmessung kann bei Mäusen indirekt über die nicht invasive „tail-cuff-plethysmography“ (BROOKS et al. 1997) oder Echokardiographie mit Doppler erfolgen (HARTLEY et al. 1995, TAFFET et al. 1996, ROTH et al. 2002). Als direkte Methoden werden Telemetrie (BROOKS et al. 1996, CARLSON und WYSS 2000, MILLS et al. 2000, KRAMER et al. 2000, KRAMER et al. 2001, MATTSON 2001), flüssigkeitsgefüllte Kathetersysteme (BROOKS et al. 1996, DESANCTIS et al. 1997, MATTSON 2001, ERHARDT und HENKE 2002, JONG et al. 2002) und Mikro-Tip-Katheter (HEXEBERG et al. 1995, LORENZ und ROBBINS 1997, GEORGAKOPOULOS et al. 1998, ZIMMER und MILLAR 1998, MILLS et al. 2000) verwendet.

## DISKUSSION

---

Mit Hilfe der Telemetrie ist auch die Untersuchung am nicht narkotisierten Tier möglich. MATTSON (2001) beschreibt einen systolischen Blutdruck von 122 mmHg bei wachen Swiss Webster Mäusen. Bei wachen Swiss SE Mäusen messen KRAMER et al. (2000) telemetrisch systolische Blutdrücke zwischen 110 und 117 mmHg. Beim systolischen Blutdruck sind deutliche Stammunterschiede zu erkennen (KRAMER et al. 2000, ZUURBRIER et al. 2002).

Die meisten Arbeitsgruppen messen die Blutdruckwerte der Maus am narkotisierten Tier. Hier wird häufig mit flüssigkeitsgefüllten Kathetersystemen gearbeitet. Aufgrund des elastischen Materials der Katheter ist die Darstellung von Druckkurven schwierig (JANSSEN et al. 2000). Daher beziehen sich die meisten Literaturstellen auf den mittleren arteriellen Blutdruck. Wachwerte des MAP liegen bei 112 mmHg (MATTSON 2001) bzw. zwischen 93 und 108 mmHg (KRAMER et al. 2000). An narkotisierten Mäusen messen JANSSEN et al. (2000) und LI et al. (1999) 97 mmHg und FURAKAWA et al. (1998) zwischen 60 und 140 mmHg. Werte zwischen 40 und 130 mmHg beschreiben DALKARA et al. (1995), ARRAS et al. (2001), JONG et al. (2002) und TIEMANN (2002).

Mit dem Tip-Katheter erfasste Werte liegen bei MILLS et al. (2000) zwischen 90 und 140 mmHg.

Bei maschinell beatmeten Mäusen liegen die Werte bei 66 mmHg (ZUURBRIER et al. 2002) und 97 mmHg (GUO et al. 1998).

Bei Injektionsnarkosen sinkt nach FURAKAWA et al. (1998) (Pentobarbital und Xylazin/Ketamin) und ARRAS et al. (2001) (Ketamin/Xylazin, Ketamin/Xylazin/Acepromazin, Ketamin/Azaperon, Ketamin/Medetomidin) der Blutdruck kontinuierlich ab. EGER (1981), EGER und JOHNSON (1987), LUDDERS (1992) und READ et al. (2002) beschreiben dieses Absinken auch im Zusammenhang mit einer Isoflurannarkose.

Als Ausgangswert für den systolischen Blutdruck dient in der eigenen Studie der Wert vor der Beatmung in MMF-Anästhesie. Dieser Ausgangswert liegt zwischen 90 und 140 mmHg und entspricht den Werten aus der Literatur (MILLS et al. 2000). Dieser unterscheidet sich signifikant von den Beatmungswerten, da in der ersten halben Stunde nach Beatmungsbeginn der systolische Blutdruck auf 71 bis 101 mmHg deutlich absinkt.

Über die verbleibende Zeit sinkt der Blutdruck kontinuierlich weiter, wenn auch nicht so rapide. Am Ende der Beatmung liegen die Werte mit 50 bis 82 mmHg unter den in der Literatur beschriebenen.

Zwischen den beiden Geräten besteht im Hinblick auf den Verlauf des systolischen Blutdruckes kein signifikanter Unterschied.

Die I:E-Ratio von 1:1 an beiden Geräten induziert negative Auswirkungen auf die kardiale Funktion der Tiere und kann mitverantwortlich für das kontinuierliche Absinken des Blutdruckes sein (MUIR et al. 2000, HALL und CLARKE 2001).

### **4.2.7 Diastolischer Blutdruck**

KRAMER et al. (2000) messen 75 bis 85 mmHg und MATTSON (2001) misst 102 mmHg als diastolischen Blutdruck. Auch die Angaben des diastolischen Blutdruckes sind wie die des systolischen in der Literatur eher selten, da meist der MAP angegeben wird (siehe oben).

Die Werte der vorliegenden Studie liegen mit 60 bis 80 mmHg in diesem Bereich. Der Verlauf des diastolischen Blutdruckes korrespondiert mit dem systolischen. Der Ausgangswert vor der Beatmung unterscheidet sich auch hier signifikant von den Beatmungswerten. Nach der ersten halben Stunde wird der rapide Abfall durch kontinuierliches schwächeres Absinken fortgesetzt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geräten ergeben sich nicht.

### **4.2.8 Aufwachzeit**

Die Aufwachzeit hängt neben den Eigenschaften des Anästhetikums (EGER und JOHNSON 1987) maßgeblich von den Herz-Kreislaufparametern sowie dem Säure-Basen-Status des Patienten ab (FLECKNELL 1996, HALL und CLARKE 2002).

Die Aufwachzeiten der Tiere der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich kaum. Sogar die über drei Stunden beatmeten Tiere wachen trotz deutlich abgesunkenem Blutdruck bis auf wenige Ausnahmen auf.

Der Verlust der Tiere in der eigenen Studie liegt bei unter zehn Prozent.

### **4.2.9 Verhalten nach Beatmung**

Anhand der Beurteilung des Verhaltens der Tiere soll auf ihr Allgemeinbefinden geschlossen werden. MORTON und GRIFFITHS (1985) schlagen Richtlinien zur Erkennung von Schmerzen, Qualen und Leiden bei Versuchstieren vor, die auf dem Verhalten und dem Aussehen sowie anderen klinischen Anzeichen beruhen (MERKENSCHLAGER 1979, GÄRTNER 1987). Der Ausdruck von Schmerz geschieht selten durch Lautäußerungen (ERHARDT 1989). Vielmehr zeigt sich dieser in einer Veränderung der Häufigkeit und des Umfanges bestimmter Verhaltensweisen. Dies wird durch mangelnde Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, sinkendes Körpergewicht, struppiges Fell, frequente Atmung, veränderte Körperhaltung, verminderte Reaktionen auf Umweltreize und mangelnde Bewegungsaktivität deutlich (ERHARDT 1989, MILITZER 1990, GÄRTNER und MILITZER 1993).

Im Verhalten zeigt sich ein Unterschied hinsichtlich der überstandenen Beatmungsdauer der Tiere. So sind deutlich mehr Tiere nach drei Stunden Beatmung in ihrem Allgemeinbefinden reduziert gegenüber denen mit nur einer Stunde.

### **4.2.10 Verhalten nach 24 Stunden**

Innerhalb von 24 Stunden nach der Beatmung erholen sich die Tiere verhältnismäßig gut. Viele Tiere zeigen selbst bei überstandener dreistündiger Beatmung nach 24 Stunden ein praktisch ungestörtes Verhalten. Dies ist im Hinblick auf den späteren Einsatz der Geräte in der Forschung von größter Wichtigkeit. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das postanästhetische Verhalten zwischen den beiden Geräten besteht nicht.

### **4.2.11 Körperinnentemperatur**

Kleine Nager haben aufgrund ihrer im Verhältnis zum Körpergewicht großen Körperoberfläche die Tendenz zur Entwicklung einer Hypothermie (FLECKNELL 1996). Das Absinken der Körperinnentemperatur resultiert aus der Umgebungstemperatur und dem Einatmen nicht angewärmter Gase (VALE 1973).

## DISKUSSION

---

Weitere Faktoren, die eine Abkühlung des Körpers hervorrufen können, sind die verminderte zelluläre Oxidation, die kutane Vasodilatation und die herabgesetzte Muskelaktivität während der Narkose (GOLDBERG und ROE 1966). Ein Absinken verursacht nicht nur eine Veränderung der Atmungsparameter (SCHLENKER et al. 2002), sondern auch eine deutlich schlechtere Verträglichkeit der Narkose mit verlängerter Aufwachphase (FLECKNELL 1996, FURAKAWA et al. 1998).

Des Weiteren hat die Körperinnentemperatur Einfluss auf die kardiale Funktion. HARTLEY et al. (1995) beschreiben die Auswirkung der Temperatur auf die Herzfrequenz. Unterkühlte Mäuse haben nur noch eine Frequenz von 335 Schlägen / min, wohingegen Tiere bei Normothermie eine Frequenz von 670 Schlägen / min aufweisen. Essentiell für die Aussagekraft der Versuche ist somit der Erhalt der physiologischen Körperinnentemperatur zwischen 36,5°C und maximal 37,5°C (HARTLEY et al. 1995, FLECKNELL 1996, FURAKAWA et al. 1998, ROBERTSON 2002). Ebenso wie eine Hypothermie bedingt auch eine Hyperthermie veränderte Herz-Kreislaufparameter und Blutgase bis hin zum Kreislaufversagen. Beides schränkt somit die Aussagefähigkeit der Ergebnisse erheblich ein (FLECKNELL 1996).

Alle Tiere zeigen im Versuchsverlauf die Tendenz zum Absinken der Körpertemperatur. Der beim UNO-Gerät entwickelte beheizbare Operationstisch reicht für die Temperaturerhaltung nicht aus (RÖMER 2003). Um die Körperinnentemperatur zwischen 36,5°C und 37,5°C zu halten, wird bei beiden Geräten im Bedarfsfall kurzzeitig Wärme über die Heizmatte zugeführt. Die strenge Kontrolle in kurzen Zeitabständen ist unerlässlich. Da die Heizmatte auch nach dem Abschalten noch Wärme abgibt, muss rechtzeitig abgeschaltet werden um einer Überhitzung des Patienten vorzubeugen.



### 4.3 Schlussbetrachtung

Die maschinelle Beatmung von Mäusen stellt hohe technische Anforderungen an die betreffenden Ventilatoren. Wegen der unterschiedlichen Ausstattung der beiden Systeme ist der direkte Vergleich schwierig. Sowohl der MiniVent® der Fa. Hugo Sachs Elektronik wie auch der UNO Mikroventilator® der Firma UNO sind hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse auch für die Langzeitbeatmung dieser Versuchstiere geeignet. Die Auswirkungen auf den Organismus sind in Hinblick auf die Blutgase und die hämodynamischen Parameter ohne signifikante Unterschiede zwischen den Geräten vertretbar. Die Überlebensrate der Tiere liegt nach drei Stunden Beatmung bei über 90%. Die Aufwachzeiten und das Verhalten unterscheiden sich unabhängig vom Gerät lediglich hinsichtlich der Beatmungsdauer. Die Tiere erholen sich innerhalb von 24 Stunden meist gut.

Bei der maschinellen Beatmung von Mäusen ist durch eingeschränktes Monitoring nur eine eingeschränkte bedarfsgerechte Beatmung möglich. Die Zielvorstellung ist daher die Anwendung einer Standard-Grundeinstellung. Diese ist bei beiden Geräten für die einstündige Beatmung der Tiere zufriedenstellend. Bei der dreistündigen Beatmung kommt es jedoch vermehrt zu Ausfällen.

Anzustreben wäre bei beiden Apparaten eine flexible I:E-Ratio, um die negativen kardialen Auswirkungen des inversen Atemverhältnisses zu reduzieren.

Unbedingt wünschenswert wären bei beiden Geräten Alarmeinstellungen wie Ton- oder Lichtsignale zur sicheren Überwachung des Patienten.

Von Vorteil wäre auch die Prüfung der Gas-Dichte, um schädliche Auswirkungen auf Patient und auch Personal zu verhindern.

Beim MiniVent® wäre die Auswirkung und Tauglichkeit der nachrüstbaren Druckmessvorrichtung zu prüfen, um die Beatmung an diesem Gerät weiter zu optimieren.

Der UNO Mikroventilator® sollte in seiner Anwendung flexibler sein. Wünschenswert wäre eine verbesserte Konnektierung des Tubus, eine Aussagemöglichkeit über das tatsächlich verabreichte Atemzugvolumen, eine optimierte Wärmeversorgung, ein ausreichend breiter Operationstisch und ein geringerer Totraum im System.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden folgende- speziell für Mäuse entwickelte- Beatmungsgeräte, der MiniVent® und der UNO-Mikroventilator® hinsichtlich ihrer klinischen Tauglichkeit einerseits und eventueller schädlicher Auswirkungen auf den Patienten andererseits untersucht und praktisch erprobt. Anschließend werden die beiden Geräte anhand der erzielten Ergebnisse miteinander verglichen. Unsere besondere Beachtung gilt neben der Erfassung der arteriellen Blutgase und des arteriellen Blutdruckes der Aufwachdauer, dem Verhalten kurz nach dem Erwachen und dem Verhalten nach 24 Stunden.

Als Vorbereitung auf die Beatmung erhalten die Tiere zur Narkoseeinleitung eine Prämedikation mit MMF (Medetomidin, Midazolam, Fentanyl) und zum Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes Natriumbikarbonat i.p. Bei 100 % Sauerstoff werden die tracheotomierten Tiere eine beziehungsweise drei Stunden mit 1 Vol-% Isofluran maschinell beatmet.

Für den Versuchsablauf werden folgende Einstellungen gewählt:

Am MiniVent® wird eine Atemfrequenz von 120 Zügen / min und ein Tidalvolumen von 0,175 ml nach der Mess-Skala des Gerätes eingestellt. Die Bestimmung des Beatmungsdruckes ist an diesem Gerät nicht möglich. Der UNO Mikroventilator® wird mit einer Atemfrequenz von 120 Zügen / min, einem Tidalvolumen von 10 ml und einem Beatmungsdruck von bis zu 20 mbar (laut Mess-Skala des Gerätes) betrieben.

Die ermittelten Messdaten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die erzielten Ergebnisse der Blutgasanalysen sind an beiden Geräten ähnlich und liegen im physiologischen Rahmen. Der arterielle Blutdruck sinkt bei beiden Geräten kontinuierlich über die Beatmungsdauer mit rapidem Abfall zu Beginn der Beatmung. Beide Geräte werden auch bei dreistündiger Beatmungsdauer hinsichtlich der Aufwachzeit und des Verhaltens von den Tieren gut toleriert.

Im Zuge der klinischen Prüfung zeigen sich folgende Probleme:

Problematisch ist die unveränderbare I:E-Ratio von 1:1 bei beiden Geräten aufgrund der negativen Auswirkungen auf die kardiale Funktion sowie das Fehlen von Alarmeinstellungen. Nachteilig beim MiniVent® ist die fehlende Möglichkeit der Beatmungsdruckmessung sowie Probleme durch zu hohem Frischgas-Flow (Gefahr

## ZUSAMMENFASSUNG

---

des Barotraumas). Die Konstruktion des UNO bedingt einen größeren Totraum und schränkt die Einsatzgebiete durch mangelnde Flexibilität ein.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Beatmung von 20 bis 30 g schweren Mäusen an beiden Geräten möglich ist, ohne dass signifikante Unterschiede in den Ergebnissen auftreten. Ein physiologisch stabiles In-vivo-Maus-Modell für die moderne medizinische Forschung ist auch bei längerer Beatmungsdauer mit beiden Geräten gleichermaßen zu erreichen.

### 6 SUMMARY

#### **Comparison of two mouse ventilators, mainly regarding clinical suitability**

In the present study two ventilators especially developed and constructed for mouse ventilation ( MiniVent® and UNO Mikroventilator® ) are investigated regarding their handling and possible harmful effects on these animals. Based upon the results obtained they are then compared to each other. Besides the evaluation of the arterial blood gases and the arterial blood pressure, special attention is given to clinical appearance immediately after recovery and 24 hours later, measuring the time the animals need until they regain the righting reflex and observing their behavior directly after the ventilation and again after 24 hours.

In preparation for ventilation the animals are given an induction of anesthesia with a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl, as well as an injection of sodium bicarbonate for maintaining the acid-base equilibrium. Via tracheotomy they are ventilated with 100% oxygen and 1Vol.-% isoflurane for a duration of one respectively three hours.

For the evaluation we choose the following settings:

The MiniVent® is set on a respiratory rate of 120 breaths / min and a volume of 0,175 ml. The setting for the UNO Mikroventilator® is a breathing frequency of 120 / min, a volume of 10 ml and a pressure of up to 20 mbar.

The results can be summarized as follows:

The results of the blood gas analyses are almost analogous between the two ventilators and are within the physiological range. With both apparatus the arterial blood pressure continuously decreases throughout the experiment with a rapid decline at the beginning of ventilation. Even with 3 hours on ventilation both apparatus were well tolerated by the animals regarding recovery and behavior.

In the course of clinical test some problems occurred:

A problem is the constant 1:1 I:E-ratio in both ventilators because of the negative effect on kardial function, and the deficiency of alarm signals. A disadvantage of the MiniVent® is that there is no possibility to measure the airway pressure in the system. There is danger of causing severe barotrauma when using a high gas flow.

## SUMMARY

---

The UNO Mikroventilator® has a greater deadspace and is less flexible than the MiniVent®.

It can be summarized that the long-term artificial ventilation of mice weighing 20 to 30g is possible on both apparatus with almost analogous results. It was possible to establish a stable in-vivo mouse model of artificial ventilation for modern medical research.

### 7 LITERATURVERZEICHNIS

ARRAS M., AUTENRIED P., RETTICH A., SPAENI D., RÜLICHE T. 2001  
Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth.  
Comp. Med.; 51: 443-456

BADEN M., KUNDOMAL Y.R., MAZZE R., KOSEK J.C. 1988  
Carcinogen bioassay of isoflurane in mice.  
Anesthesiology; 69: 750-753

BADEN M. 1989  
Hepatotoxicity and metabolism of isoflurane in rats with cirrhosis.  
Anesth. Analg.; 68: 214-18

BAGSHAW R.J., VEIT E., COX R.H. 1985  
Why direct blood pressure measurements vary when read at peripheral sites.  
Vet. Med.: 46-48

BAUM J. 1992  
Praxis der Minimal-Flow-Anästhesie.  
Intensivmedizin. Notfallmedizin. Anästhesie.;  
Georg Thieme Verlag; Stuttgart New York: 2-45

BEDIENUNGSANLEITUNG HSE 2000  
Bedienungsanleitung Hugo Sachs MiniVent Typ 846.  
Version 1.3

BIRMELIN I. 1990  
Verhalten von Heimtieren.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr.; 97: 243-247

## LITERATURVERZEICHNIS

---

BROCKWAY B.P., MILLS P.A., AZAR S.H. 1991

A new method for continuous chronic measurement and recording of blood pressure, heart rate and activity in the rat via radiotelemetry.

Clin. Exp. Hypertens. A.; 13: 885-895

BROOKS D., HORNER R.L., KOZAR L.F., WADELL T.K., RENDER C.L.,  
PHILLIPSON E.A. 1996

Validation of a telemetry system for long-term measurement of blood pressure.

J. Appl. Physiol.; 81: 1012-1018

BROWN R.H., WALTERS D., GREENBERG R.S., MITZNER W. 1999

A method of endotracheal intubation and pulmonary functional assessment for repeated studies in mice.

J. Appl. Physiol.; 87: 2362-2365

BRUCE D.L., BERMAN M.L. 1972

A device for monitoring small-animal activity in anesthesia research.

Anesth. Analg.; 51: 464-467

BRUEGGER D., BAUER A., FINSTERER U., BERNASCONI P., KREIMEIER U.,  
CHRIS F. 2002

Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol.

Acta Anaesthesiol. Scand.; 46: 481-487

BUNDERSMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND  
FORSTEN (BMELF) 2001

Tierschutzbericht.

CARLSON S.H., WYSS J.M. 2000

Long-term telemetric recording of arterial pressure and heart rate in mice fed basal and high NaCl diets.

Hypertension; 35: E1-5

## LITERATURVERZEICHNIS

---

DALE O., BROWN B.R. JR 1987

Clinical pharmacokinetics of the inhalational anesthetics.

Clin. Pharmacokinet.; 12: 145-167

DALKARA T., IRIKURA K., HUANG Z., PANAHIAN N., MOSKOWITZ M.A. 1995

Cerebrovascular responses under controlled and monitored physiological conditions in the anesthetized mouse.

J. Cerebr. Blood Metab.; 15: 631-638

DAMBROSIO M., CINUELLA G., BRIENZA N. 1996

Effects of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in COPD patients during acute ventilatory failure.

Intens. Care Med.; 22: 923-932

DESAI K.H., SATO R., SCHAUBLE E., BATSH G.S., KOBLINKA B.K.,

BERNSTEIN D. 1997

Cardiovascular indexes in the mouse at rest and with exercise: new tools to study models of cardiac disease.

Am. J. Physiol.; 272: H1053–H1061

DESANCTIS G.T., METHA S., KOBZIK L., YANDAVA C., JIAO A., HUANG P.L.,

DRAZEN J.M. 1997

Contribution of type I NOS to expired gas NO and bronchial responsiveness in mice.

Am. J. Physiol.; 17: L883-L888

DUHM J. 1991

Die pulmonale Zirkulation- Physiologie.

In: Lawin P., Loewenich V.v., Schuster H.-P., Stoeckel H., Zumtobel V. (Hrsg.):

Intensivmedizin., Notfallmedizin., Anästhesie.;

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York: 93-105

EGER E.I., SAIDMAN L.J. 1965

Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency.

Anesthesiology; 26: 756-763



## LITERATURVERZEICHNIS

---

EGER E.I. 1981

Isoflurane: a review.

Anesthesiology; 55: 559-576

EGER E.I., JOHNSON B.H. 1987

Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane and sevoflurane.

Anesth. Analg.; 66: 977-982

EGNER B., ERHARDT W., HENKE J. 2002

Indikationen für die Blutdruckmessung.

In: Egner B. (Hrsg.): Blutdruck auf den Punkt gebracht;

Parey Buchverlag Berlin: 73-92

ERHARDT W., HEBESTEDT A., ASCHENBRENNER G., PICHOTKA B.,

BLUMEL G. 1984

A comparative study with various anesthetics in mice (pentobarbitone, ketamine-xylazine, carfentanyl-etomidate).

Res. Exp. Med. (Berl); 184: 159-169

ERHARDT W. 1989

Anästhesie beim Versuchstier.

In: Heinicke H. (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde;

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart New York: 218-247

ERHARDT W., HENKE J., BRILL T. 1998

Substanzen zur medikamentellen Immobilisierung (Anästhetika).

In: Anästhesie; Skriptenverein der tierärztlichen Fakultät der Ludwig- Maximilians – Universität München: 12-16

ERHARDT W., HENKE J. 2002

Technik.

In: Egner B. (Hrsg.): Blutdruck auf den Punkt gebracht;

Parey Buchverlag Berlin: 125-144

## LITERATURVERZEICHNIS

---

EWART S., LEWITT R., MITZNER W. 1995

Respiratory system mechanics in mice measured by end-inflation occlusion.

J. Appl. Physiol.; 79: 560-566

FLECKNELL P.A. 1996

Anaesthesia of common laboratory species.

In: Flecknell P.A. (Hrsg.): Laboratory Animal Anaesthesia, 2.Aufl.;

Academic Press London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto:

159-171

FLOOD P., SONNER J.M., GONG D., COATES K.M. 2002

Heteromeric nicotinic inhibition by isoflurane does not mediate MAC or loss of righting reflex.

Anesthesiology; 97: 902-905

FREY H.H., SCHULZ R., WERNER E. 1996

Pharmakologie des zentralen Nervensystems.

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

Ferdinand Enke Verlag Stuttgart: 139-203

FURAKAWA S., MACLENNANN M.J., KELLER B.B. 1998

Hemodynamic response to anesthesia in pregnant and nonpregnant ICR mice.

Lab. Anim. Sci.; 48: 357-363

GÄRTNER K. 1987

Verhalten von Heimtieren.

Dtsch. Tierärztl. Wschr.; 94: 100-102

GÄRTNER K., MILITZER K. 1993

Zur Bewertung von Schmerzen, Leiden und Schäden bei Versuchstieren.

Schriftreihe Versuchstierkunde, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg: 18-23

## LITERATURVERZEICHNIS

---

GEORGAKOPOULOS D., MITZNER W.A., CHEN C., BYRNE B.J., MILLAR H.D.,  
HARE J.M., KASS D.A. 1998

In vivo murine left ventricular pressure-volume relations by miniaturized conductance micromanometry.

Am. J. Physiol.; 274: H1416-H1422

GILROY B.A., HABERSTROH J. 1992

Apparative Ausrüstung.

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

Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart New York: 107-120

GOLDBERG M.J., ROE C.F. 1966

Temperature changes during anesthesia and operations.

Arch. Surg.; 93: 365-369

GOMES R.F.M., SHEN X., RAMCHANDANI R., TEPPER R.S., BATES J.H.T. 2000

Comparative respiratory system mechanics in rodents.

J. Appl. Physiol.; 89 : 908-916

GUIOL C., LEDOUSSAL C., SURGE J.M. 1992

A radiotelemetry system for chronic measurement of blood pressure and heart rate in the unrestrained rat, validation of the method.

J. Pharmacol. Toxicol. Meth.; 28: 99-105

GUNTHER B., JIMENEZ R.F., PICARTE C. 1993

Wavelet analysis of arterial pressure and blood velocity pulsations in the aorta of anesthetized dogs.

Biol. Res.; 26: 391-396

GUO Y., WU W.J., QUI Y., TANG X., Yang Z., Bolli R. 1998

Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice.

Am. J. Physiol.; 275: H1375-H1387

## LITERATURVERZEICHNIS

---

HALL L.W., CLARKE K.W. 2001

Apparatus for the administration of anaesthetics.

In: Hall L.W. & Clarke K.W. & TRIM H.C. (Hrsg.): Veterinary Anaesthesia; 10. Aufl.;  
W.B.Saunders, London Edinburgh New York Philadelphia St.Louis Sydney Toronto:  
179-195, 197-223

HARTLEY C.J., MICHAEL L.H., ENTMAN M.L. 1995

Noninvasive measurement of ascending aortic blood velocity in mice.

Am. J. Physiol.; 268: H499-H505

HASKINS S.C. 1992

Die Überwachung des anästhesierten Patienten.

In: Paddleford R.R., Erhardt W.(Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren;  
Schattauer Veterinärmedizin, Stuttgart New York: 157-164

HASKINS S.C., HABERSTROH J.1992

Kontrollierte Beatmung und Beatmungsgeräte.

In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren;  
Schattauer Veterinärmedizin, Stuttgart New York: 129-153

HENKE J., BRILL T., HABERSTROH J., BERNATZKY G., ERHARDT W. 1995

General anesthesia in several mammal species.

Der Tierschutzbeauftragte; 2: 171-187

HENKE J., ERHARDT W. 1999

Kaninchen und Nager: Möglichkeiten zur Injektionsanästhesie.

Kleintier konkret, Beilage

HENKE J., PRAGST I., ZAHN P., EGNER B., ERHARDT W. 2000

Vergleich der oszillometrischen (MEMOPRINT S +Bmed-VET) mit der intra-  
arteriellen (SIEMENS SIRECUST) Blutdruckmessung am anästhesierten Hund.

Kleintierpraxis.; 45: 661-666

## LITERATURVERZEICHNIS

---

HEXEBERG E., WESTBY J., HESSEVIK I., HEXEBERG S. 1995

Effects of endurance training on left ventricular performance: a study in anaesthetized rabbits.

Acta Physiol. Scand.; 154: 479-488

HOLDCROFT A., BOSE D., SAPSED-BYRNE S.M., MA D., LOCKWOOD G.G. 1999

Arterial to inspired partial pressure ratio of halothane, isoflurane, sevofluane and desflurane in rats.

Br. J. Anesth.; 83: 618-621

HU C., FLECKNELL P.A., LILES J.H. 1992

Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamezole and either nalbuphine or butorphanol.

Lab. Anim.; 26: 15-22

JANSSEN B.J.A., LEENDERS P.J.A., SMITS J.F.M. 2000

Short-term and long-term blood pressure and heart rate variability in the mouse.

Am. J. Physiol.; 278: R215-R225

JONG W.M., ZUURBRIER C.J., DEWINTER R.J., VAN DEN HEUVEL D.A.,

REITSMA P.H., TEN CATE H., INCE C. 2002

Fentanyl- fluanisone- midazolam combination results in more stable hemodynamics than does urethane alpha-chloralose and 2,2,2-tribromoethanol in mice.

Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.; 41: 28-32

KAPINYA K.J., PRASS K., DIRNAGL U. 2002

Isoflurane induced prolonged protection against cerebral ischemia in mice: a redox sensitive mechanism?

Neuroreport; 7: 1431-1435

## LITERATURVERZEICHNIS

---

KEHL F., SHEN H., MORENO C., FARBER N.E., ROMAN R.J., KAMPINA J.P.,  
HUDETZ A.G. 2002

Isoflurane-induced cerebral hyperemia is partially mediated by nitric oxide and  
epoxyeicosatrienoic acid in mice in vivo.

Anesthesiology; 97: 1528-1533

KELLER B.B., MACLENNAN M.J., TINNEY J.P., YOSHIGI M. 1996

In vivo assessment of embryonic cardiovascular dimensions and function in day-10.5  
to -14,5 mouse embryos.

Circ. Res.; 79: 247-255

KLIDE A. 1992

Anesthetic depth: the undefinable.

Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.); 22: 435-437

KOLANDAIVELU K., POON C.S. 1998

A miniature mechanical ventilator for newborn mice.

J. Appl. Physiol.; 84: 733-739

KRAMER K., VAN ACKER S.A.B.E., GRIMBERGEN J.A., VAN DEN BERG D.J.,  
VAN DER VIJGH W.J.F., BAST A. 1996

Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the electrocardiogram (ECG) in freely moving  
male Balb/C mice.

General Pharm.; 26: 1403-1407

KRAMER K., VOSS H.P., GRIMBERGEN J.A., MILLS P.A., HUETTEMAN D.,  
ZWIERS L., BROCKWAY B. 2000

Telemetric monitoring of blood pressure in freely moving mice: a preliminary study.

Lab. Anim.; 34: 272-280

KRAMER K., KINTER L., BROCKWAY B.P., VOSS H.P., REMIE R.,  
VANZUPHTER B.L. 2001

The use of radiotelemetry in small laboratory animals: recent advances.

Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.; 40: 8-16

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- KUNST G., STUCKE A.G., GRAF B.M., MARTIN E., FINK R.H. 2000  
Desflurane induces only minor Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of mammalian skeletal muscle.  
Anesthesiology; 93: 832-836
- KUSZA K., SIEMIONOW M., NALBANTOGLU U., HAYES J., WONG KC. 1999  
Microcirculatory response to halothane and isoflurane anesthesia.  
Ann. Plast. Surg.; 43: 57-66
- KUWAKI T., CAO W.H., KURIHARA Y., KURIHARA H., LING G.Y., ONODERA M., JU K.H., YAZAKI Y., KUMADA M. 1996  
Impaired ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in mutant mice deficient in endothelin-1.  
Am. J. Physiol.; 270: R1279-R1286
- LAHIRI S. 1975  
Blood oxygen affinity and alveolar ventilation in relation to body weight in mammals.  
Am. J. Physiol.; 229: 529-536
- LAI Y.L., CHOU H. 2000  
Respiratory mechanics and maximal expiratory flow in the anesthetized mouse.  
J. Appl. Physiol.; 88: 39-43
- LARSEN R. 2001  
Physiologie der Atmung.  
In: Larsen (Hrsg.): Anästhesie, 6. Aufl.;  
Urban & Schwarzenberg; München Wien Baltimore: 216-247
- LEACH M.C., BOWELL V.A., ALLA T.F., MORTON D.B. 2002  
Degrees of aversion shown by rats and mice to different concentrations of inhalational anaesthetics.  
Vet. Rec.; 150: 808-815

## LITERATURVERZEICHNIS

---

LI P., SUR S.H., MISTLBERGER R.E., MORRIS M. 1999

Circadian blood pressure and heart rate rhythms in mice.

Am. J. Physiol.; 276: R500-R504

LIU J., LASTER M.J., EGER E.I., TAHERI S. 1991

Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit.

Anesth. Analg.; 72: 785-789

LÖSCHER W. 1994

Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

In: Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (Hrsg.): Grundlagen der

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren;

Paul Parey Verlag, Berlin Hamburg: 66-101

LORENZ J.N., ROBBINS J. 1997

Measurement of intraventricular pressure and cardiac performance in the intact closed-chest anesthetized mouse.

Am. J. Physiol.; 272: H1137-H1146

LUDDERS J.W. 1992

Advantages and guidelines for using isoflurane.

Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.); 22: 328-331

LUMB W.V., JONES E.W. 1996

Veterinary anesthesia.

In: Thurman J.C., Tranquili W.J., Benson G.J. (Hrsg.): Lumb & Jones Veterinary Anesthesia, 3. Aufl;

Williams & Wilkins, Baltimore: 535-549

MARKOVIC S.N., KNIGHT P.R., MURASKO D.M. 1993

Inhibition of interferon stimulation of natural killer cells activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane.

Anesthesiology; 78: 700-706



## LITERATURVERZEICHNIS

---

MARKOVIC S.N., MURASKO D.M. 1993

Anesthesia inhibits interferon-induced natural killer cell cytotoxicity via induction of CD8+ suppressor cells.

Cell. Immunol.; 151: 474-480

MATTSON D.L. 1998

Long-term measurement of arterial blood pressure in conscious mice.

Am. J. Physiol.; 274: R564-R570

MATTSON D.L. 2001

Comparison of arterial blood pressure in different strains of mice.

Am. J. Hypertens.; 14: 405-408

MERKEL G., EGER E.I. 1963

A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency.

Anesthesiology; 24: 346-357

MERKENSCHLAGER M. 1979

Gutachten über tierschutzgerechte Haltung von Versuchstieren.

Schriftreihe Versuchstierkunde;

Verlag Paul Parey, Berlin Hamburg; 6: 14-17

MILITZER K. 1990

Das Verhalten und die Haltung bei kleinen Labortieren- Möglichkeiten und Grenzen der Beurteilung von Tiergerechtigkeit.

Dtsch. Tierärztl. Wschr.; 97: 239-243

MILLAR INSTRUMENTS INC 2003

Millar Micro-TIP® pressure catheters.

Hospitalmanagement.net; adinstruments.com

## LITERATURVERZEICHNIS

---

MILLS P.A., HUETTEMANN D.A., BROCKWAY B.P., ZWIERS L.M.,  
GELSEMA A.J.M., SCHWARTZ R.S., KRAMER K. 2000

A new method for measurement of blood pressure, heart rate and activity in the mouse by radiotelemetry.

J. Appl. Physiol.; 88: 1537-1544

MORI M., TAKEUCHI M., YOKOHAMA M. 1995

Lusitropic effects of a Ca<sup>2+</sup> sensitization with a new cardiotonic agent, MCI-154, on diseased human hearts.

Cardiovasc. Res.; 30: 915-922

MORTON D.B., GRIFFITHS P.H. 1985

Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment.

Vet. Rec.; 116: 431-436

MUIR W.W., HUBBEL J.A.E., SKARDA R.T., BEDNARSKI R.M. 2000

In: Muir W.W. (Hrsg.): Handbook of Veterinary Anesthesia; 3. Aufl.;

Mosby, St. Louis Baltimore Boston: 154-182, 232-250, 284-301, 394-408

MURAKAMI K., KONDO T., KAWASE M., CHAN P.H. 1998

The development of a new mouse model of global ischemia.

Brain Res.; 780: 304-310

NAGASE T., MATSUI H., AOKI T., OUCHI Y., FUKUCHI Y. 1996

Lung tissue behavior in the mouse during constriction induced by methacholine and endothelin-1.

J. Appl. Physiol.; 81: 2373- 2378

NEWBERG L.A., MICHENFELDER J.D. 1983

Cerebral protection by isoflurane during hypoxemia or ischemia.

Anesthesiology; 59: 29-35

## LITERATURVERZEICHNIS

---

OLDHAM M.J., PHALEN R.F. 2002

Dosimetry implications of upper tracheobronchial airway anatomy in two mouse varieties.

Anat. Rec.; 268: 59-65

PADDLEFORD R.R., ERHARDT W. 1992

Allgemeinanästhesie.

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

Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart New York: 37-82, 107-182

PETERS J. 1991

Wirkungen und Nebenwirkungen der Beatmung auf Lungen-, Herz- und Kreislauffunktion.

In: Kilian J., Benzer H., Ahnefeld F.W. (Hrsg.): Grundzüge der Beatmung;

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong

Barcelona Budapest: 343-361

PUIG N.R., FERRERO P., BAY M.L., HIDALGO G., VALENTI J., AMERIO N., ELENA G. 2002

Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice.

Int. Immunopharmacol.; 2: 95-104

QUINN D.A., MOUFARREJ R.K., VOLOKHOV A., HALES C.A. 2002

Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury.

J. Appl. Physiol.; 93: 517-525

RADA E.M., THARAKAN E.C., FLOOD P. 2003

Volatile anesthetics reduce agonist affinity at nicotinic acetylcholine receptors in the brain.

Anesth. Analg.; 96: 108-111

## LITERATURVERZEICHNIS

---

READ M.R., READ E.K., DUKE T., WILSON D.G. 2002

Cardiopulmonary effects and induction and recovery characteristics of isoflurane and sevoflurane in foals.

J. Am. Vet. Med. Assoc.; 221: 393-398

REINHARD C., EDER G., FUCHS H., ZIESNIS A., HEYDER J., SCHULZ H. 2002

Inbred strain variation in lung function.

Mamm. Genome13: 429-437

ROBERTSON S.A. 2002

Oxygenation and ventilation.

In: Green S.A. (Hrsg.): Veterinary anesthesia and pain management secrets;  
Hanley & Belfus Inc. Philadelphia:15-19

RÖMER D. 2003

Untersuchungen zur künstlichen Beatmung bei der Maus (*Mus musculus*).

Vet. Med. Diss. München

ROTH D.M., SWANEY J.S., DALTON N.D., GILPIN E.A., ROSS J. JR 2002

Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice.

Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.; 282: H2134-H2140

RUIZ P., CHARTRAND D. 2003

The effect of isoflurane 0,6% on respiratory mechanics in anesthetized-paralysed humans is not increased at concentrations of 0,9% and 1,2%.

Can. J. Anaesth.; 50: 67-70

RUSSEL D.A., POTTIER R.H., VALENZENO D.P. 1994

Continuous noninvasive measurement of in vivo pH in conscious mice.

Photochem. Photobiol.; 59: 309-313

## LITERATURVERZEICHNIS

---

SATO K., KANDORI H., SATO S. 1994

Evaluation of a new method using telemetry for monitoring the left ventricular pressure in free-moving rats.

J. Pharmacol. Toxicol. Methods; 31: 191-198

SCHEID P. 1994

Atmung.

In: Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie;

Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 211-264

SCHLENKER E.H., HANSEN S.N., PFAFF D.W. 2002

Gender comparison of control of breathing and metabolism in conscious mice exposed to cold.

Neuroendocrinology; 76: 381-389

SCHMIDT R.F., THEWS G. 2000

Lungenatmung.

In: Schmidt R.F., Thews G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen; 26. Aufl.;

Springer Verlag; Berlin Heidelberg New York: 565-591

SCHULZ H., JOHNER C., EDER G., ZIESENSIS A., REITMEIER P., HEYDER J., BALLING R. 2002

Respiratory mechanics in mice: strain and sex specific differences.

Acta Physiol. Scand.; 174: 367-375

SCHWARTE L.A., ZUURBIER C.J., INCE C. 2000

Mechanical ventilation in mice.

Basis Res. Cardiol.; 95: 510-520

SOMA L.R. 1971

Vaporizers for volatile anesthetic agents.

In: Soma L.R. (Hrsg.): Textbook of veterinary anesthesia;

Williams & Wilkins, Baltimore: 188-200

## LITERATURVERZEICHNIS

---

SONNER J.M., GONG D., EGER E.I. 2<sup>ND</sup> 2000

Naturally occurring variability in anesthetic potency among inbred mouse strains.

Anesth. Analg.; 91: 720-726

SONNER J.M. 2002

Issues in the design and interpretation of minimal alveolar anesthetic concentration (MAC) studies.

Anesth. Analg.; 95: 609-614

STEFFEY E.P. 1996

Inhalation anesthetics.

In: Thurman J.C., Tranquili W.J., Benson G.J.(Hrsg.): Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia, 3. Aufl.;

Williams & Wilkins, Baltimore: 297-329

STEVENS W.C., EGER E.I., JOAS T.A., CROMWELL T.H., WHITE A., DOLAN W.M. 1973

Comparative toxicity of isoflurane, halothane, flurexane and diethylether in human volunteers.

Canad. Anaesth. Soc. J.; 20: 357-368

STEVENS W.C., EGER E.I., WHITE A., HALSEY M.J., MUNGER W.,

GIBBONS R.D., DOLAN W., SHARGEL R. 1975

Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals.

Anesthesiology; 42: 408-419

STREIF J.U., HEROLD V., SZIMTENINGS M., LANZ T.E., NAHRENDORF M.,

WIESMANN F., ROMMEL E., HAASE A. 2003

In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the murine myocardium with phase contrast MRI.

Magn. Reson. Med.; 49: 315-321

## LITERATURVERZEICHNIS

---

TAFFET G.E., HARTLEY C.J., WEN X., PHAN T., MICHAEL L.H.,  
ENTMAN M.L. 1996

Noninvasive indexes of cardiac systolic and diastolic function in hypothyroid and senescent mouse.

Am. J. Physiol.; 270: H2204-H2209

TARNOW J., EBERLEIN H.J., OSER G. 1977

Influence of modern inhalation anaesthetics on haemodynamics, myocardial contractility, left ventricular volumes and myocardial oxygen supply.

Anaesthesist; 26: 220-230

TEUFEL S. 1999

Untersuchung zur kontrollierten Beatmung von Kaninchen und Nagern mit der Anesthesia WorkStation.

Vet. Med. Diss., München

TIEMANN K. 2002

Increasing myocardial concentration and blood pressure in C57BL/6 mice during early postnatal development.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 284: H464-467

TUNG A., SZAFRAN M.J., BLUHM B., MENDELSON W.B. 2002

Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane.

Anesthesiology; 97: 906-911

UNO ROESTVASTSTAAL BV 1999

Geräteinformation und pers. Mitteilungen.

Zevenaar, Holland

VALE R.J. 1973

Normothermia: its place in operative and postoperative care.

Anesthesia; 28: 241-245

## LITERATURVERZEICHNIS

---

VANVLIET B.N., CHAFE L.L., ANTIC V., SCHNYDER-CANDRIAN S.,  
MONTANI J.F. 2000

Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure.

J. Pharmacol. Toxicol. Meth.; 44: 361-373

VANZUPTHEN L.F.M., BAUMANN S., BEYNEN A.C. 1995

Anästhesie, Analgesie und Euthanasie.

In: vanZupthen L.F.M., Baumans V., Beynen A.C.(Hrsg.): Grundlagen der  
Versuchstierkunde;

Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York: 239-258

VELDHUIZEN R.A., SLUTSKY A.S., JOSEPH M., MCCAIG L. 2001

Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and  
inflammatory cytokines.

Eur. Respir. J.; 17: 488-494

VOGLER G.A. 1997

Anesthesia equipment: types and uses.

In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., Benson G.J. (Hrsg.): Anesthesia and  
analgesia in laboratory animals;

Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto:  
106-145

VOLGYESI G.A., TREMBLAY L.N., WEBSTER P., ZAMEL N., SLUTSKY A.S. 1999

A new ventilator for monitoring lung mechanics in small animals.

J. Appl. Physiol; 89: 413-421

WALTER B., BAUER R., FRITZ H., JOCHUM T., WUNDER L., ZWIENER U. 1999

Evaluation of micro Tip pressure transducers for the measurement of intracranial  
pressure transients induced by fluid percussion.

Exp. Toxicol. Pathol.; 51: 124-129



## LITERATURVERZEICHNIS

---

WHITE P.F., JOHNSTON R.R., EGER E.I. 1974

Determination of anesthetic requirement in rats.

Anesthesiology; 40: 52-57

WIERSEMA A.M., DIRSEN R., OYEN W.J.G., VAN DER VLIET J.A. 1997

A method for long duration anaesthesia for a new hindlimb ischaemia-reperfusion model in mice.

Lab. Anim.; 31: 151-156

WIESMANN F., FRYDRYCHOWICZ A., RAUTENBERG J., ILLINGER R.,  
ROMMEL E., HAASE A., NEUBAUER S. 2002

Analysis of right ventricular function in healthy mice and a murine model of heart failure by in vivo MRI.

Am. J. Physiol.; 283: H1065-H1071

WILSON S.G., SMITH S.B., CHESLER E.J., MELTON K.A., HAAS J.J., MITTON B.,  
STRASBURG K., HUBERT L., RODRIGUEZ-ZAS S.L., MOGIL J.S. 2003

The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically distinct analgetics.

J. Pharmacol. Exp. Ther.; 304: 547-559

WIXSON S.K., SMILER K.L. 1997

Anesthesia and analgesia in rodents.

In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., Benson G.J. (Hrsg.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals;

Academic press, New York London: 165-200

WOUTERS P., DOURSOUT M., MERLIN R.G., CHELLY J.E. 1990

Influence of hypertension on MAC of halothane in rats.

Anesthesiology; 72: 843-845

YANO H., TAKAORI M. 1994

The microcirculation during enflurane and isoflurane anaesthesia in dogs.

Can. J. Anaesth.; 41: 149-155

## LITERATURVERZEICHNIS

---

ZIMMER H.G., MILLAR H.D. 1998

Technology and application of ultraminiature catheter pressure transducers.

Can. J. Cardiol.; 14: 1259-1266

ZUURBIER C., EMONS V., INCE C. 2002

Hemodynamics of anesthetized ventilated mouse models: aspects of anesthetics, fluid support and strain.

Am. J. Heart Physiol.; 282: H2099-H2105

### 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Differenzierung des Anästhesieapparates nach funktionellen Gesichtspunkten (aus GILROY und HABERSTROH 1992)	10
Tabelle 2: Physiologische Parameter der Maus	19
Tabelle 3: Ermittelte Parameter und Messzeitpunkte während der Hauptversuche	42
Tabelle 4: Übersicht Vorversuche	45
Tabelle 5: Übersicht Hauptversuche	46
Tabelle 6: Versuchsablauf Vorversuch MMF-Auswirkung i.p.	49
Tabelle 7: Versuchsablauf Vorbereitung Hauptversuche	50
Tabelle 8: Versuchsablauf HS1/UNO1	51
Tabelle 9: Versuchsablauf HS3/UNO3	52
Tabelle 10: Versuchsablauf HSTIP/UNOTIP	54
Tabelle 11: Blutgasanalyse aller Versuchsgruppen	56
Tabelle 12: Herzfrequenz	62
Tabelle 13: Systolischer Blutdruck	64
Tabelle 14: Diastolischer Blutdruck	66
Tabelle 15: Aufwachzeit	68
Tabelle 16: Verhalten	69
Tabelle 17: Verhalten nach 24 Stunden	70

### 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Narkoseapparat (aus GILROY und HABERSTROH 1992)	9
Abbildung 2: Darstellung der mit dem Tip-Katheter erfassten Daten mit dem Programm HAEMODYN®W (Fa. Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Deutschland)	30
Abbildung 3: Millar Mikro-Tip® Katheter (aus Millar Instruments Inc. 2003 Hospitalmanagement.net)	31
Abbildung 4: MiniVent® HS	34
Abbildung 5: MiniVent® im Einsatz	35
Abbildung 6: UNO Mikroventilator® (modifiziert nach UNO Geräteinformation 1999)	36
Abbildung 7: Luftführung UNO Mikroventilator® (modifiziert nach UNO Geräteinformation 1999)	37
Abbildung 8: UNO Mikroventilator® im Einsatz	39
Abbildung 9: Platzierung des Tip-Katheters (modifiziert nach HARTLEY et al. 1995)	53
Abbildung 10: pHa-Werte	57
Abbildung 11: paCO <sub>2</sub> -Werte	58
Abbildung 12: paO <sub>2</sub> -Werte	59
Abbildung 13: BE-Werte	60
Abbildung 14: Herzfrequenzen HSTIP	63
Abbildung 15: Herzfrequenzen UNOTIP	63
Abbildung 16: Systolischer Blutdruck HSTIP	65
Abbildung 17: Systolischer Blutdruck UNOTIP	65
Abbildung 18: Diastolischer Blutdruck HSTIP	67
Abbildung 19: Diastolischer Blutdruck UNOTIP	67

### 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AG	Aktiengesellschaft
AMV	Atemminutenvolumen
art.	arteriell
BE	Basenüberschuss
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPPV	continuos positive pressure ventilation
dAP	diastolischer arterieller Blutdruck
d.h.	das heißt
ED 50	effektive Dosis 50
et al.	et al..ii
Fa.	Firma
FGF	Frischgasflow
g	Gramm
h	Stunde(n)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion / Proton
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HS	Hugo Sachs MiniVent®
HS1	Versuchsgruppe mit Hugo Sachs-Gerät 1 Std. beatmet
HS3	Versuchsgruppe mit Hugo Sachs-Gerät 3 Std. beatmet
i.m.	intramuskulär
IPPV	intermittend positive pressure ventilation
i.v.	intravenös

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
l	Liter
log	Logarithmus
LTD.	Limited
M.	Muskulus
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMF	Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mm.	Muskuli
mmol	Millimol
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
pHa	arterieller pH-Wert
sAP	systolischer arterieller Blutdruck
s	Sekunde(n)
s.c.	subkutan
sec	Sekunde(n)
Std	Stunde(n)
sO <sub>2</sub> c	arterielle Sauerstoffsättigung
spO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
T	Temperatur

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

Tab.	Tabelle
TLC	totale Lungenkapazität (total lung capacity)
UNO	UNO Mikroventilator®
UNO1	mit UNO-Gerät 1 Std. Beatmet
UNO3	mit UNO-Gerät 3 Std. beatmet
VILI	ventilatory-induced lung injury
vgl.	vergleiche
Vol.-%	Volumenprozent
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## **DANKSAGUNG**

### **11 DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger danke ich herzlich 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 Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München.

Mein Dank gilt im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas, seine stets gewährte freundliche Unterstützung und die mehrmalige Durchsicht des Manuskripts.

Ganz besonderes herzlich gedankt sei Herrn Dr. med. vet. Christian Städele für seine jederzeit geleistete freundliche Beratung, seine konstruktive Kritik und seine wertvolle Hilfestellung, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein Dankeschön gilt auch allen anderen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, insbesondere Frau Dr. med. vet. J. Henke, Frau Dr. med. vet. B. Eissner, Frau Pichotka, Frau Hertel, Frau Pohlheimer, Frau Leuz sowie allen Tierpflegern.

Die Überlassung der beiden Geräte verdanke ich der Firma Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten und der Firma UNO Roestvaststaal BV, Zevenaar, Holland.

Der Arbeitsgruppe um Seyfarth und Weig, Abteilung für Kardiologie der 1. Medizinischen Klinik danke ich für das zur Verfügung stellen des Tip-Katheters.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. T. Deuse und Frau Dr. med. S. Schrepfer für ihre Unterstützung, sowie Herrn U. Riedinger und Dipl. geoökol. B. Michaelis Ph.D für ihre Hilfe bei der Datenverarbeitung.

Herzlichsten Dank zuletzt besonders an meine Familie und an meine liebe und sehr geschätzte Freundin und Kollegin Cornelia Michaelis, welche die Durchführung des Projektes erst ermöglicht haben.



### 12      **LEBENS LAUF**

Name:                      Ulrike Deuse

Geboren:                  26.09.1974 in Waiblingen

Eltern:                     Dipl.-Ing. Rüdiger Deuse  
                                 Inge Deuse, geb. Wagner

Familienstand:          ledig

Kinder:                     keine

1981-85      Besuch der Schillerschule, Backnang

1985-91      Besuch des Max-Born-Gymnasiums, Backnang

1991-94      Besuch des Wirtschaftsgymnasiums, Backnang

1994-2000   Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen  
                                 Approbation 06.03.2000

2000-02      Assistenztierärztin Praxis G. Meier, Göppingen

2002-03      Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für Experimentelle  
                                 Onkologie und Therapieforschung im Klinikum rechts der Isar der  
                                 Technischen Universität München