



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

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

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

**Hämodynamische Untersuchung zur vollständig antagonisierbaren Anästhesie mit  
Medetomidin, Midazolam und Fentanyl im Vergleich zur Ketamin/Xylazin-  
Kombinationsanästhesie bei der Maus**

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

von  
Berglind Hjálmarsdóttir  
aus  
Hvammstangi, Island

München, 2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle  
Referent: Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Köstlin

Tag der Promotion: 15. Juli 2005

Meiner Familie

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>SCHRIFTTUM</u></b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>BESONDERHEITEN DER ANÄSTHESIE BEI DER MAUS</b>	<b>3</b>
2.1.1	PRÄANÄSTHETISCHE UNTERSUCHUNG	3
2.1.2	PRÄ- UND POSTOPERATIVE BEURTEILUNG VON SCHMERZZUSTÄNDEN	4
2.1.3	APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN	4
2.1.4	NARKOSETIEFE	5
2.1.5	PARAMETER IM WACHEN- UND ANÄSTHETISCHEN ZUSTAND BEI DER MAUS	6
<b>2.2</b>	<b>INJEKTIONSANÄSTHESIE</b>	<b>9</b>
2.2.1	ANTAGONISIERBARE ANÄSTHETIKA	9
2.2.1.1	Medetomidin	10
2.2.1.2	Xylazin	11
2.2.1.3	Atipamezol	12
2.2.1.4	Midazolam	12
2.2.1.5	Flumazenil	13
2.2.1.6	Fentanyl	13
2.2.1.7	Naloxon	14
2.2.2	NICHT ANTAGONISIERBARE ANÄSTHETIKA	14
2.2.2.1	Ketamin	14
2.2.3	KETAMIN/XYLAZIN	15
<b>2.3</b>	<b>KÖRPERTEMPERATUR</b>	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>ECHOKARDIOGRAPHISCHE ERMITTLUNG DER VENTRIKELFUNKTION</b>	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>KARDIALE UND ARTERIELLE BLUTDRUCKMESSUNG</b>	<b>19</b>
2.5.1	INDIREKTE METHODEN	20
2.5.2	DIREKTE METHODEN	20
2.5.2.1	Flüssigkeitsgefülltes Kathetersystem	21
2.5.2.2	Telemetrie (Fernmessung)	22
2.5.2.3	Tip-Katheter	23
<b>3.</b>	<b><u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u></b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>ZIELSETZUNG</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>28</b>
3.2.1	VERSUCHSTIERE UND HALTUNGSBEDINGUNGEN	28
3.2.2	VERWENDETE PHARMAKA	29
3.2.2.1	Anästhetika	29
3.2.2.2	Antagonisten und sonstige Arzneimittel	29
3.2.3	VERSUCHSPLANUNG	30
3.2.3.1	Vorversuche	30
3.2.3.2	Hauptversuche	31
3.2.4	VERSUCHSABLAUF	32
3.2.4.1	Versuchsvorbereitung	32
3.2.4.2	Versuchsdurchführung	33
3.2.5	MESSPARAMETER UND MESSMETHODEN	38
3.2.5.1	Arterieller Blutdruck	38
3.2.5.2	Linksventrikulärer Blutdruck	39
3.2.5.3	Arterielle Blutgasanalyse	40
3.2.5.4	Enddiastolischer und –systolischer Durchmesser der linken Herzkammer und Fractional Shortening	40
3.2.5.5	Herzfrequenz	42
3.2.5.6	Körperinnentemperatur	42
3.2.5.7	Atemfrequenz	42
3.2.5.8	Einschlafzeit	42

3.2.5.9	Narkosetiefe	42
3.2.5.10	Aufwachzeit	43
3.2.5.11	Verhalten nach Versuchsende	43
3.2.5.12	Verhalten 24 Stunden nach Antagonisierung	44
3.2.6	RECHNERISCHE AUSWERTUNG UND ERGEBNISDOKUMENTATION	44
<b>3.3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>45</b>
3.3.1	VORVERSUCHE	45
3.3.1.1	Einschlafzeit	45
3.3.1.2	Reflexaktivitäten und chirurgische Toleranz	46
3.3.1.3	Atemfrequenz	50
3.3.1.4	Herzfrequenz	54
3.3.1.5	Aufwachzeit	57
3.3.1.6	Verhalten nach der Narkose	59
3.3.2	HAUPTVERSUCHE	62
3.3.2.1	Echokardiographie	62
3.3.2.2	Tip-Katheter-Messung	70
3.3.2.3	Arterielle Blutgase	82
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>90</b>
<b>4.1</b>	<b>ZIELSETZUNG DER STUDIE</b>	<b>90</b>
<b>4.2</b>	<b>EINSCHLAFZEIT</b>	<b>91</b>
<b>4.3</b>	<b>REFLEXE UND NARKOSETIEFE</b>	<b>91</b>
<b>4.4</b>	<b>AUFWACHZEIT</b>	<b>93</b>
<b>4.5</b>	<b>VERHALTEN UND NARKOSEENDE</b>	<b>93</b>
<b>4.6</b>	<b>HERZFREQUENZ</b>	<b>95</b>
<b>4.7</b>	<b>BLUTDRUCKMESSUNG</b>	<b>97</b>
4.7.1	SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	98
4.7.1	DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	99
<b>4.8</b>	<b>VENTRIKULÄRE FUNKTIONSPARAMETER</b>	<b>99</b>
4.8.1	MAXIMALE LINKSVENTRIKULÄRE DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT ( $dp/dt_{max}$ )	99
4.8.2	MAXIMALE LINKSVENTRIKULÄRE DRUCKABFALLSGESCHWINDIGKEIT ( $dp/dt_{min}$ )	100
4.8.3	SYSTOLISCHE LINKSVENTRIKULÄRE VERKÜRZUNGSFRAKTION (FS)	100
4.8.3.1	Echokardiographische Untersuchung	102
<b>4.9</b>	<b>ATEMFREQUENZ</b>	<b>102</b>
<b>4.10</b>	<b>BLUTGASE UND SÄURE-BASEN HAUSHALT</b>	<b>104</b>
4.10.1	ARTERIELLER SAUERSTOFF-PARTIALDRUCK ( $paO_2$ )	104
4.10.2	ARTERIELLER pH-WERT ( $pHa$ )	105
4.10.3	ARTERIELLER KOHLENDIOXID-PARTIALDRUCK ( $paCO_2$ )	105
4.10.4	AKTUELLES ARTERIELLES BIKARBONAT ( $HCO_3^-a$ )	106
4.10.5	ARTERIELLER BASENÜBERSCHUSS ( $BEa$ )	106
<b>4.11</b>	<b>KÖRPERTEMPERATUR</b>	<b>106</b>
<b>5</b>	<b>SCHLUSSBETRACHTUNG UND AUSBLICK</b>	<b>108</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>113</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>131</b>

<u>10</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>132</u>
<u>11</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>133</u>
<u>12</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>135</u>
<u>13</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>136</u>

## 1 EINLEITUNG

Die Maus ist in der Forschung eines der bedeutendsten und am häufigsten verwendeten Versuchstiere. Dies ist zweifellos auf ihre geringe Körpermasse und die dadurch bedingten günstigen Anschaffungs- und Haltungsbedingungen so wie die schnell ablaufenden Reproduktionszyklen zurückzuführen. Weitere Gründe sind die einfache Verfügbarkeit vieler Inzuchtlinien, deren gut charakterisiertes Genom und die Möglichkeit einer anerkannten Technologie für die Entwicklung transgener und Knockout-Modelle. Dies macht diese Tierart im Vergleich zu größeren Spezies für die Forschung sehr interessant (TAKUMA et al. 2001).

Die Anästhesie von Mäusen gewinnt zunehmend an Bedeutung, da viele Versuche an ihnen unter Narkose vorgenommen werden. Obwohl die Inhalationsanästhesie als die am besten geeignete Methode der steuerbaren Anästhesie beim Tier anzusehen ist (ERHARDT 1989), wird sie, aufgrund des apparativen Aufwandes, gerade bei den Nagetieren selten durchgeführt. Stattdessen bevorzugt man die einfach zu verabreichende und kostengünstigere Injektionsnarkose. Die Kombination aus Ketamin und Xylazin (KX) ist eine in der Praxis und Forschung bei der Maus vielfach eingesetzte Anästhesiemethode. Allerdings gestaltet sich diese Narkoseform aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der dadurch meist langen Nachschlafphase als problematisch (FLECKNELL 1996). Durch die Anwendung der bei vielen anderen Kleinsäugerspezies bereits mit großem Erfolg etablierten, Vollständig-Antagonisierbaren-Anästhesie (VAA) mit einer Kombination aus Medetomidin, Midazolam und Fentanyl (MMF) kann das Narkoserisiko durch Antagonisierung der drei Pharmaka deutlich minimiert werden.

Jede Allgemeinanästhesie hat eine mehr oder weniger starke Auswirkung auf die kardiovaskulären und metabolischen Parameter (DESAI et al. 1997). Im Hinblick auf die steigenden anästhesiologischen Anforderungen durch die immer komplexer werdenden Untersuchungen während der experimentellen Forschung an Mäusen ist es von großer Wichtigkeit, eine möglichst schonende Narkose zu verwenden, bei der die untersuchten Parameter möglichst nahe an die physiologischen Wachwerte heranreichen. Dies ist zum einen beispielsweise bei kardiovaskulären Erkrankungsmodellen von großer Wichtigkeit. Zum anderen soll die möglichst geringe Beeinflussung von Körperfunktionen letztendlich Ausfälle von Versuchstieren durch die Injektionsnarkose vermeiden helfen.

Die Injektionsanästhesie mit Ketamin und Xylazin bei der Maus ist eine gut untersuchte und dokumentierte Methode und ihre depressive Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System ist bekannt. Dahingegen ist die VAA mit Medetomidin/Midazolam/Fentanyl bei dieser Tierspezies eine noch nicht ausreichend untersuchte, aber in der Routine bereits eingesetzte

## EINLEITUNG

---

Methode. Die unmittelbaren Wirkungen dieser Anästhesieart auf das Herz-Kreislauf-System der Maus sind noch unklar. Man kann somit auch noch keine Aussagen darüber treffen, ob sie den üblichen eingesetzten Injektionsanästhetika-Kombinationen überlegen, gleichwertig oder gar unterlegen ist. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, eine Aussage darüber zu treffen, ob die VAA als eine effektive, sichere und tierschutzgerechte Injektionsnarkose von Mäusen bezeichnet werden kann.

Das Ziel dieser Arbeit ist es demnach, v.a. die hämodynamischen Auswirkungen der VAA anhand einer echokardiographischen Untersuchung und einer mikroinvasiven Blutdruckmessung mit einem Tip-Katheter zu untersuchen. Weitere Parameter, wie Atemfrequenz und Blutgase, werden ebenfalls bestimmt. Die Ergebnisse werden mit denen der etablierten Ketamin/Xylazin-Kombination verglichen und bewertet.

## 2 SCHRIFTTUM

### 2.1 Besonderheiten der Anästhesie bei der Maus

Wie bei anderen kleinen Heim- und Labortieren unterliegt die Narkose bei der Maus gewissen Schwierigkeiten, die durch geeignete Maßnahmen minimiert werden können. Eine Nahrungskarenz vor der Narkose sollte bei kleineren Versuchstieren wegen ihrer hohen Stoffwechselrate, der Hypoglykämie- und Azidosegefahr nur unter strengen Indikationen erfolgen. Da Mäuse nicht erbrechen können, besteht für sie keine Gefahr einer Futter-Aspiration während der Anästhesie (ERHARDT 1989, WIXSON und SMILER 1997, HALL und CLARKE 2001).

Der Zeitraum ab der Trennung der Tiere von der Gruppe bis zum Verlust des Bewusstseins sollte so kurz wie möglich sein und möglichst wenig Manipulationen enthalten (GÄRTNER und MILITZER 1993). Durch ihr ungünstiges Verhältnis von Körpergewicht zu Körper-Oberfläche neigen Kleinnager zur Entwicklung einer Hypothermie (FLECKNELL 1996). Daher sollte diesen Tieren während der Narkose Wärme in ausreichendem Maße von außen zugeführt werden (PADDLEFORD und ERHARDT 1992, WIXSON und SMILER 1997). Um die physiologische Körpertemperatur der Maus während einer Narkose aufrecht zu erhalten, ist eine ständige Kontrolle der Temperatur erforderlich (EVANS et al. 1973).

Während der Dauer der Narkose bleiben die Augenlider der Maus in der Regel offen, daher sollte die Cornea zum Schutz vor Austrocknung mit Augensalbe bedeckt werden. (WIXSON 1994, FLECKNELL 1996).

#### 2.1.1 Präanästhetische Untersuchung

Eine ausführliche Untersuchung des Allgemeinzustandes ist die Voraussetzung zur Durchführung einer fachgerechten Anästhesie. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit die Tiere stressfrei (zur Untersuchung) zu fixieren, sollte sich die Untersuchung bei Mäusen auf eine gründliche Adspektion beschränken. Das Auftreten von Stress und Angst erhöht bei diesen Tieren das Risiko für letale anästhesiologische Zwischenfälle (ERHARDT 1989, HENKE et al. 1998, HALL und CLARKE 2001). Bei einer Voruntersuchung ist besonders auf den Ernährungszustand, die Fellbeschaffenheit und die Augenregion sowie die natürlichen Körperöffnungen zu achten. Außerdem sollte den Atembewegungen, der Körperhaltung, der Reaktion auf Reize aus der Umwelt, der Orientierung und der Bewegungsaktivität weitere Aufmerksamkeit geschenkt werden (ERHARDT 1989, BIRMELIN 1990). Vor allem ist es wichtig die Atmung genau zu betrachten, da Mäuse oft an subklinischen Atemwegs-

Erkrankungen leiden, die während der Anästhesie zum Atemstillstand führen können oder post operativ klinisch apparent werden (FLECKNELL 1996).

### **2.1.2 Prä- und Postoperative Beurteilung von Schmerzzuständen**

Die Feststellung von Schmerzwahrnehmung bei kleinen Nagern bezieht sich einerseits auf die subjektive Beurteilung von Veränderungen bzgl. Verhalten und Haltung und andererseits auf objektive Analysen physiologischer Parameter (DANNEMAN 1997). Akute Schmerzen oder Leiden können zu Verhaltensänderungen führen, die durch direkte Beobachtung festgestellt werden können (GÄRTNER und MILITZER 1993). Zur Erkennung von Schmerzen und Leiden bei Versuchstieren, schlagen MORTON und GRIFFITHS (1985) Richtlinien vor, die auf erkennbaren Veränderungen im Verhalten und Aussehen der Tiere sowie auf anderen klinischen Zeichen beruhen (GÄRTNER 1987). Der Ausdruck von Schmerz zeigt sich bei Mäusen in einer Veränderung der Häufigkeit und des Umfangs bestimmter Verhaltensweisen. Sehr deutlich erkennbar sind diese an einer gekrümmten Körperhaltung und Teilnahmslosigkeit an ihrer Umwelt. Die Lokomotion ist stark vermindert, das Fell der Tiere ist gestäubt und sie zeigen erhöhte Atemfrequenz. Gleichzeitig nehmen sie kaum noch Flüssigkeit und Nahrung zu sich und ihr Körpergewicht sinkt. Das Fell kann aufgrund eines Nasenausflusses, Tränenflusses und einem vermehrten Urin- und Kotabsatz feucht und verschmutzt sein (MORTON und GRIFFITHS 1985, ERHARDT 1989, GÄRTNER und MILITZER 1993).

### **2.1.3 Applikation von Medikamenten**

Mäuse benötigen aufgrund der geringen Körpergröße und ihrer hohen Stoffwechselaktivität im Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche relativ hohe Dosierungen von Anästhetika, um eine ausreichende Dämpfung des ZNS zu gewährleisten (GREEN 1975, HAMLIN und BEDNARSKI 1989).

Die Dosierung der Anästhetika ist bei solchen Individuen diffizil und muss laut WIXSON und SMILER (1997) mit großer Genauigkeit erfolgen. Ein besonders exaktes Abwiegen des Tieres ist erforderlich, da bereits +/- 10% des KGW einen letalen Schätzfehler bei der Berechnung der zu verabreichenden Pharmaka bedeuten kann (HENKE und ERHARDT 2004). Aufgrund der schwierigen Dosierbarkeit des oft sehr geringen Injektionsvolumens eines Pharmakons in der Originalpräparation, ist die Verdünnung der Medikamente mit geeigneten Lösungs-Mitteln zu empfehlen. Gleichzeitig kann dadurch auch die oft

gewebereizende Wirkung der Narkotika minimiert werden (WIXSON 1994, LUMB und JONES 1996).

Aufgrund der geringen Muskelmasse können nur sehr kleine Mengen intramuskulär appliziert werden. Die intravenöse Injektion bei Mäusen ist stark eingeschränkt, da die oberflächlichen Venen bei diesen Tieren sehr klein und ein intravasaler Zugang dementsprechend schwer zu erreichen ist (FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997). Daher kommt meist die subkutane oder die intraperitoneale Injektion zum Einsatz (GREEN 1982, LUMB und JONES 1996). Für die intraperitoneale Applikation wird das Tier in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gehalten. Die Injektion ist von kaudoventral in den linken oberen Quadranten des Abdomens vorzunehmen (FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997). Eine Injektion im kranialen Abschnitt des Abdomens birgt die Gefahr einer Milz-, Leber- oder Magenverletzung (HENKE und ERHARDT 2004). Grundsätzlich sollte zuerst aspiriert werden, um eine Fehlinjektion in die Harnblase oder das Darmkonvolut möglichst zu verhindern (PADDELFORD und ERHARDT 1992).

### **2.1.4 Narkosetiefe**

Die Ausschaltung des Schmerzempfindens ist ein wichtiges Ziel der Narkose. Deshalb spielt die Antwort des Tieres auf Schmerzreize eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung der Narkosetiefe (KLIDE 1992, FLECKNELL 1996). Bei der Maus ist, wie bei den anderen Labor- und Heimtieren auch, die Überprüfung der verschiedenen Reflexantworten die praktikabelste Möglichkeit, die Tiefe einer Narkose einzuschätzen (GREEN 1982, STEFFEY 1983). Der Zwischenzehenreflex gilt als der sensitivste Körperreflex für die Beurteilung des Schmerzempfindens bei der Maus (GREEN 1982, FLECKNELL 1996, MASON und BROWN 1997, ARRAS et al. 2001). Eine andere Möglichkeit für die Überprüfung der chirurgischen Toleranz bei diesen Kleinnagern ist v.a. das Kneifen des Schwanzes, der Haut, und der Zehen. Die Kontrolle weiterer Reflexe, wie des Corneal- und des Lidreflexes ist möglich, allerdings sind diese bei Mäusen nicht gut brauchbar, da sie keine zuverlässige Aussage über die Narkosetiefe liefern (DANNEMAN 1997, ARRAS et al. 2001). Das chirurgische Toleranzstadium bei Mäusen gilt als erreicht, wenn eine Reaktion auf Reize von außen völlig ausbleibt oder wenn eine stark verzögerte Reaktion erfolgt. SMITH (1993) und MUIR et al. (2000) warnen vor einem vollständigen Verlust der Reflexe, da in diesem Fall die Anästhesie zu tief ist und dies rasch zum Atemstillstand und Kollaps führen kann. Die oben erwähnten Reflexantworten können durch das gleichzeitige Erfassen zusätzlicher physiologischer Parameter (wie z.B. der Herzfrequenz) auf ihre Sensitivität hin überprüft

werden (ARRAS et al. 2001). Veränderungen in der Herzfrequenz weisen auf chirurgische Manipulationen beispielsweise für die Ausprägung der Analgesie hin (STEFFEY 1983, ARRAS et al. 2001).

Im Gegensatz zu anderen Spezies wie Meerschweinchen, Kaninchen und Fleischfressern hat die Beurteilung der Bulbusstellung und der Pupillenweite bei Mäusen keine Bedeutung für die Überprüfung der Narkosetiefe (FLECKNELL 1996).

### **2.1.5 Parameter im wachen und anästhesierten Zustand**

In der Literatur gibt es viele Angaben über physiologische Parameter bei der Maus. Diese differieren jedoch zum Teil sehr stark, da in einigen Fällen Wachwerte und in anderen Werte unter Anwendung verschiedener Anästhetika ermittelt werden. Anästhetika haben bekanntlicherweise unterschiedliche Wirkung auf den Respirationstrakt und das Herz-Kreislaufsystem und lassen daher die physiologischen Werte zu diesen Organsystemen erheblich verschieden ausfallen (YANG et al. 1999, ARRAS et al. 2001, ROTH et al. 2002, ZUURBIER et al. 2002).

Die Unterschiede der physiologischen Werte für die wache Maus ergeben sich zum Teil aufgrund der Empfindlichkeit dieser Nager auf Veränderungen in ihrer Umwelt (DESAI et al. 1997, MATTSON 1998, TAN et al. 2003, HENKE und ERHARDT 2004). Auch der zirkadiane Rhythmus bei Mäusen zeigt starke Wirkungen auf physiologische Parameter (ARRAS et al. 2001, TANKERSLEY et al. 2002).

Eine weitere wesentliche Ursache für die uneinheitlichen Angaben zu den physiologischen Parametern bei Mäusen ist deren genetische Vielfalt, die vor allem bei hämodynamischen Parametern, wie dem Blutdruck und der Herzfrequenz besonders zum Ausdruck kommt (DESAI et al. 1997, MATTSON 2001, ZUURBIER et al. 2002). Auch die respiratorischen Eigenschaften differieren bei den verschiedenen Mäusestämmen stark (EWART et al. 1995, SCHWARTE et al. 2000, REINHARD et al. 2002, SCHULZ et al. 2002).

Eine Übersicht über einige zum Teil stark differierenden Wachwerte und Narkosewerte (Werte unter verschiedenen KX-Kombinationen) gibt Tabelle 2.

## SCHRIFTTUM

**Tabelle 1: Wach- und Narkosewerte verschiedener physiologischer Parameter bei der Maus.**

<b>Parameter</b>	<b>Wachwerte</b>	<b>Literaturangabe</b>	<b>Narkosewerte</b>	<b>Literaturangabe</b>
<b>HF</b> (bpm)	500-600	GREEN 1982	158,6 +/- 11,8	ERHARDT et al. 1984
	600 +/- 22	KREGE et al. 1995	258 +/- 55	TANAKA et al. 1996
	480-540	DOEVENDANS et al. 1998	304 - 349	FURAKAWA et al. 1998
	658 +/- 9	YANG et al. 1999	293 +/- 19	YANG et al. 1999
	450-500	KRAMER et al. 2000	306	CHAVES et al. 2001
	534 +/- 15,3	TAKUMA et al. 2001	342 +/- 30	HART et al. 2001
	670 +/- 70	KIATCHOOSAKUN et al. 2001	250 – 350	FENTZKE et al. 1997
	698 +/- 74	ISHIZAKA et al. 2004	295,4 +/- 17,8	TAKUMA et al. 2001
	683 +/- 63	ROTTMAN et al. 2003	468,2 +/- 34	TAKUMA et al. 2001
	585 +/- 16	WANG et al. 2004	259 +/- 12	TAN et al. 2003
<b>Pa sys</b> (mmHg)	113	GREEN 1982		
	110-117	KRAMER et al. 2000		
	120 +/- 2	MATTSON et al. 2001		
<b>Pa dia</b> (mmHg)	81	GREEN 1982		
	75-85	KRAMER et al. 2000		
	99 +/- 2	MATTSON et al. 2001		
<b>Pa mean</b> (mmHg)	129,1 +/-3	ERHARDT et al. 1984	100,1 +/- 2,9	ERHARDT et al. 1984
	122 +/-2	KREGE et al. 1995	106 - 115	FURAKAWA et al. 1998
	93-103	KRAMER et al. 2000	110 +/- 15	WANG et al. 1999
	89 +/- 0,6	ARRAS et al. 2001	74 – 109	ARRAS et al. 2001
	110 +/- 2	MATTSON et al. 2001		
<b>dp/dtmax</b> (mmHg)	16000	KASS et al. 1998	6770 +/- 660	HART et al. 2001
	15724 +/- 2192	ISHIZAKA et al. 2004	6208 +/- 2509	HOIT et al. 1997
	14499 +/- 497	WANG et al. 2004	4445 +/- 1171	ISHIZAKA et al. 2004
<b>FS</b> (%)	51,4 +/- 1,1	YANG et al. 1999	34,6 +/- 1,1	YANG et al. 1999
	54,7 +/- 3,4	TAKUMA et al. 2001	41,0 +/- 5,9	TANAKA et al. 1996
	49,3 +/- 3	KIATCHOOSAKUN et al. 2001	45 +/- 1,23	HART et al. 2001
	53 +/- 4	ISHIZAKA et al. 2004	38,2 +/- 9,4	ROTTMAN et al. 2003
	59,6 +/- 1,8	ROTTMAN et al. 2003	35 +/- 2	TAN et al. 2003

Fortsetzung ⇨

## SCHRIFTTUM

**Fortsetzung Tabelle 1 : Wach- und Narkosewerte verschiedener physiologischer Parameter bei der Maus.**

<b>AF</b> (Züge/min)	195 +/- 5	KUWAKI et al. 1996	167	ARRAS et al. 2001
	100-200	VANZUPTHEN et al. 1995	109,1 +/- 7,7	ERHARDT et al. 1984
	180	GREEN 1982		
	163	LUMB & JONES 1996		
	195,4	ERHARDT et al. 1984		
	163-180	FLECKNELL 1996		
	147	ARRAS et al. 2001		
	164 +/- 13	HAN et al. 2001		
<b>pHa</b> (-log H <sup>+</sup> )	7,36-7,43	WOLFE 1959	7,122 +/- 0,023	ERHARDT et al. 1984
	7,4	GREEN 1982	7,27	ARRAS et al. 2001
	7,29 +/- 0,03	ERHARDT et al. 1984		
	7,5	RUSSEL et al. 1994		
	7,44	ARRAS et al. 2001		
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	26,5 +/- 3,5	ERHARDT et al. 1984	41 +/- 1,4	ERHARDT et al. 1984
	24 +/- 1,5	KUWAKI et al 1996	82,5	ARRAS et al. 2001
<b>paO<sub>2</sub></b> (mmHg)	111,7 +/- 5,2	ERHARDT et al. 1984	97,3 +/- 4,7	ERHARDT et al. 1984
	109,1 +/- 4,5	KUWAKI et al. 1996	66	ARRAS et al. 2001
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>a</b> (mmol/l)	11,6 +/- 1,3	ERHARDT et al. 1984	-15,6 +/- 1,2	ERHARDT et al. 1984
<b>BEa</b> (mmol/l)	1,4 +/- 1,4	ERHARDT et al. 1984	27	ARRAS et al. 2001

HF	= Herzfrequenz	paCO <sub>2</sub>	= arterieller Kohlendioxidpartialdruck
bpm	= beats per minute	paO <sub>2</sub>	= arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pa sys	= arterieller systolischer Blutdruck	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> a	= aktuelles arterielles Bikarbonat
Pa dia	= arterieller diastolischer Blutdruck	BEa	= arterieller Basenüberschuss
Pa mean	= mittlerer arterieller Blutdruck		
dp/dt <sub>max</sub>	= maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit		
FS	= linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction		
pHa	= arterieller pH-Wert		
AF	= Atemfrequenz		

### **2.2 Injektionsanästhesie bei der Maus**

Die Injektionsnarkose ist auch heute noch die am weitesten verbreitete Anästhesie-Methode bei kleinen Heimtieren. Obwohl die Inhalationsnarkose als die am besten geeignete Methode der steuerbaren Anästhesie beim Tier anzusehen ist (ERHARDT 1989), wird sie, aufgrund des apparativen Aufwandes, gerade bei den Nagetieren seltener angewendet. Statt dessen wird die einfach zu verabreichende, und manchmal auch kostengünstigere Injektionsnarkose bevorzugt. Sie kann ohne apparativen Aufwand (FREY et al. 1996), ohne gerätetechnisches Verständnis und an jedem beliebigen Ort eingesetzt werden. Alle Injektionsanästhetika aus der Human- und Veterinärmedizin sind prinzipiell am Labortier einsetzbar. Allerdings unterscheiden sich die Dosierungen und Wirkungsweisen je nach Spezies und Applikationsart erheblich (ERHARDT 1989).

Da keines der zur Injektionsanästhesie gebräuchlichen Narkotika allein die Ideal-Anforderungen an eine gute Allgemeinanästhesie mit Hypnose, Analgesie und Relaxation erfüllt, d.h., allein keine chirurgisch belastbare Anästhesie erzeugt, werden zu operativen Eingriffen in der Regel Anästhetika verschiedener Gruppen (Sedativa, Hypnotika und Analgetika) miteinander kombiniert (ERHARDT 1989, HENKE und ERHARDT 2004), was den Dosierungsbedarf der einzelnen Substanzen geringer werden lässt und deren nachteiligen Nebenwirkungen minimiert (ERHARDT 1989, WIXON 1994, BERTENS et al. 1995).

#### **2.2.1 Antagonisierbare Anästhetika**

Gerade bei den Kleinnagern sollte die medikamentöse Ruhigstellung wegen der Gefahr der Auskühlung und der schwierigen postoperativen Überwachung gut steuerbar sein (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Die Verwendung antagonistischer Anästhetika ermöglicht hierbei im Gegensatz zu herkömmlichen Injektionsanästhetika sehr kurze Nachschlafphasen. Außerdem werden die Energiereserven des Tieres weniger stark belastet, da die Phase der meistens auftretenden Hypothermie verkürzt wird (HENKE und ERHARDT 2004).

SEDGWICK et al. (1992) und HENKE et al. (1996) empfehlen eine antagonistische Anästhesie beim Kleinsäuger, da bei nicht antagonistischen Injektionsanästhesiemethoden die Nachschlafzeiten oft lang sind und die Gefahr einer ausgeprägten Hypothermie mit entsprechendem Einfluss auf Kreislauf und Atmung in sich bergen und dadurch nicht selten zum Verlust des Tieres intra oder post operationem führen (WIXSON und SMILER 1997). Gerade der Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System mit Veränderung der Herzfrequenz, Abnahme der Kontraktibilität des Herzens und Absinken des Blutdruckes ist hier von großer

Wichtigkeit. Diese Abweichungen führen zu einer verminderten Perfusion der Vitalorgane und können z.B. zum Nierenschaden, zu zerebraler Hypoxie und zur Herzmuskelischämie führen (CARR, 1999).

Von den Injektionsanästhetika lassen sich nur die  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten, die Benzodiazepine und die Opiate antagonisieren, alle anderen Injektionsanästhetika sind abhängig von ihrer Applikationsart, ihrer Dosierung und ihrer Halbwertszeit mehr oder weniger gut steuerbar. Daher ist der Einsatz der bisher angewandten Pharmaka, wie z.B. der Barbiturate, eine lange Zeit von großem Nachteil gewesen (FLECKNELL 1996). Die Entwicklung einer vollständig antagonisierbaren Injektionsnarkose allerdings verbesserte diesen Umstand deutlich. Sie besteht aus der Kombination von einem  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten, z.B. Medetomidin, einem Benzodiazepin, z.B. Midazolam und einem Opioid, z.B. Fentanyl. Für jede der angewandten Komponenten steht ein spezifischer Antagonist zur Verfügung. Nach der Antagonisierung sind die Tiere wieder mobil und können mittels der Muskeltätigkeit die Körpertemperatur wieder anheben, außerdem können sie frühzeitig Futter und Wasser aufnehmen, was bei kleinen hypoglykämiegefährdeten Heimtieren von Vorteil ist (HENKE et al. 1996, MANTEL 1999, NEFF 2000, SCHNEIDER 2000, RÖLTGEN 2002). Die vollständig antagonisierbare Anästhesie ist bereits mit großem Erfolg bei Hunden (ERHARDT et al. 1986), Meerschweinchen (ROBERTS 1993, HENKE et al. 1996), Kaninchen (ASTNER 1998), Ratten (MANTEL 1999), Hamstern (NEFF 2000), Gerbils (SCHNEIDER 2000) und Chinchillas (RÖLTGEN 2002) etabliert worden. Bei der Maus ist die vollständig antagonisierbare Anästhesie ebenfalls eine bereits erfolgreich in der Routine eingesetzte, aber noch unzureichend untersuchte Methode. Über die unmittelbaren Wirkungen und die postanästhetischen Folgen der VAA auf den Herz-Kreislauf-Apparat gibt es bei der Maus bisher keine Untersuchungen.

### **2.2.1.1 Medetomidin**

Medetomidin ist ein hochpotenter, sehr spezifischer  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist und besitzt in seiner Substanzklasse die höchste  $\alpha_2$ -Selektivität (SAVOLA et al. 1986, VIRTANEN 1989). Bis zu einer bestimmten Höhe der Dosierung dieser Substanz, die tierartlich unterschiedlich ist, kommt es zu einer Vertiefung der Sedation und der Analgesie (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Allerdings ist die Analgesie, deren Wirkungsgrad bei den verschiedenen Spezies stark variiert (HU et al. 1992, LÖSCHER 1999, HALL und CLARKE 2001, ERHARDT et al. 2004), ohne Zusatz eines weiteren Analgetikums für eine chirurgische Toleranz nicht ausreichend (KRAMER et al. 1993). Bei steigender Dosierung

kann keine weitere Vertiefung der Sedation, jedoch eine Verlängerung der Wirkdauer erreicht werden (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992, VAINIO 1989).

Bereits kurz nach der Applikation von Medetomidin kommt es aufgrund der hohen  $\alpha_2$ -Selektivität zu einer Vasokonstriktion mit einem deutlichen, länger anhaltenden Blutdruckanstieg. Dieser initialen Hypertension folgt eine Phase der Hypo- oder Normotension durch Gegenregulation der Barorezeptoren (zentrale  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren). Zusätzlich kommt es bei allen untersuchten Tierarten zu einer massiven Bradykardie (SAVOLA 1989, VAINIO 1989, ROBERTS 1993, ASTNER 1998, MANTEL 1999, SCABELL et al. 1999, NEFF 2000, SCHNEIDER 2000, RÖLTGEN 2002), als Folge einer initialen Vagusstimulation über den Barorezeptorreflex (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Beim Hund und bei Ponies werden in der Initialphase Arrhythmien in Form von AV-Blöcken I. und II. Grades beschrieben (BETTSCHART-WOLFESBERGER et al. 1997, VAINIO 1989, KRAMER et al. 1992). Auch bei Tauben werden Arrhythmien festgestellt, die auf die Wirkung von Medetomidin zurückzuführen sind (WEISKE 2001).

VAINIO (1989) beschreibt einen atemdepressiven Effekt, allerdings von geringer Auswirkung, da die tiefsten Werte immer noch im physiologischen Bereich liegen.

### 2.2.1.2 Xylazin

Der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonist Xylazin ist ein Thiazinderivat, mit sedativer, muskelrelaxierender und analgetischer Wirkung. Allerdings variiert die sedative und analgetische Wirkung stark bei verschiedenen Spezies, die laut GREEN und THURMON (1988) auf eine speziesspezifische Zahl der  $\alpha_2$ -Rezeptoren bzw. auf die Bildung langwirkender Metabolite zurückzuführen sind. Bei Mäusen bewirkt Xylazin zwar eine Sedation, hat aber eine geringe analgetische Wirkung (FLECKNELL 1996).

Xylazin kann i.v., i.m. und i.p. verabreicht werden. Durch Xylazin kommt es zu einer glucosuretischen Diurese (FREY et al. 1996). Diese Substanz hat eine atemdepressive Wirkung (FLECKNELL 1996), die bei kleinen Labortieren in der Regel schwächer ist (GREEN und THURMON 1988). Xylazin löst bei den verschiedenen Tierarten sowohl Hypothermie als bisweilen auch Hyperthermie aus (LÖSCHER 1999, HALL und CLARKE 2001).

Aufgrund einer Aktivierung der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren der glatten Muskulatur der peripheren Gefäße entsteht initial ein kurzzeitiger Blutdruckanstieg. Ihm folgt eine länger andauernde Hypotension und eine, durch erhöhten Vagotonus bedingte Bradykardie (KNIGHT 1980,

GREEN und THURMON 1988, PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Sogar kleine Mengen an  $\alpha_2$ -Agonisten führen bei Mäusen zu einer starken Erhöhung der Parasympathikus-Aktivität (ZUURBIER et al. 2002).

CALDERONE et al. (1986) beschreiben bei Ratten und Mäusen eine reversible Katarakt-Bildung nach Anwendung von Xylazin, die ebenso in der Kombination mit Ketamin beobachtet wird, nicht jedoch bei der alleinigen Anwendung von Ketamin.

Wenn durch Xylazin allein auch keine Allgemeinanästhesie induziert werden kann, so eignet es sich doch gut zur Sedation und zur Kombination mit anderen Anästhetika, v.a. Ketamin (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992, ERHARDT 2004).

### **2.2.1.3 Atipamezol**

Atipamezol ist ein spezifischer  $\alpha_2$ -Rezeptor-Antagonist, der speziell für Medetomidin entwickelt wurde (VIRTANEN 1989, HU et al. 1992, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992), aber auch als ein Antagonist für Xylazin gilt (ERHARDT et al. 2004). Bereits wenige Minuten nach Applikation hebt Atipamezol die sedativen, analgetischen, kardiovaskulären und pulmonalen Wirkungen des Medetomidins auf (ROBERTS 1993, ASTNER 1998, MANTEL 1999, PADDELFORD und HARVEY 1999, NEFF 2000, SCHNEIDER 2000, RÖLTGEN 2002). In Kombinationsanästhesien kommt es allerdings direkt nach der vollständigen Antagonisierung zunächst zu einem kurzfristig stärkeren Abfall des Blutdruckes, der vermutlich auf die vasodilatierende Wirkung der  $\alpha_2$ -Antagonisierung zurückzuführen ist (HENKE et al. 2000a).

### **2.2.1.4 Midazolam**

Aus der Gruppe der Benzodiazepine oder Ataraktika stammend, wirkt Midazolam dosisabhängig anxiolytisch, sedativ, hypnotisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv (KLOTZ 1988, LARSEN 2001). Es entfaltet seine Wirkung über spezifische Benzodiazepin-Rezeptoren im ZNS, die an Gamma-Aminobuttersäure- (GABA-) Rezeptoren gekoppelt sind (WHITWAM 1995). Die Wirkung beruht auf einer Verstärkung des GABA-Effektes (HUNKELER et al. 1981, WHITWAM 1995).

Alleine verabreicht, verursacht Midazolam keine Veränderungen der Hämodynamik. Allerdings kann dieses Benzodiazepinderivat die kreislaufdeprimierenden Wirkungen anderer Anästhetika verstärken (EGNER et al. 2002), wodurch die einzelnen Dosierungen und Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können (WHITWAM 1995).

### 2.2.1.5 Flumazenil

Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der alle zentralen Wirkungen des Benzodiazepin-Agonisten kompetitiv aufhebt, indem er diese von ihrer Bindungsstelle verdrängt. Die Wirkdauer von Flumazenil ist mit ca. einer Stunde relativ kurz. Daher ist eine wiederkehrende Sedation nach Antagonisierung länger wirkender Benzodiazepin-Agonisten möglich (ERHARDT 1989, FREY et al. 1996, FLECKNELL 1996, LAUVEN und KULKA 1988). Hämodynamik und Atmung werden durch Flumazenil allein nicht nennenswert beeinflusst (LAUVEN und KULKA 1988).

### 2.2.1.6 Fentanyl

Als vollsynthetischer Morphinabkömmling (LÖSCHER 1999) hat Fentanyl eine 100 bis 150 mal stärkere analgetische Wirksamkeit als Morphin (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Nach parenteraler Applikation erfolgt der Wirkungseintritt sehr rasch, so dass innerhalb von fünf bis acht Minuten maximale Effekte erreicht werden (HALL und CLARKE 2001, LARSEN 2001, FREYE 1999). Allerdings zeigt Fentanyl eine nur kurze Wirkdauer von ca. 30 Minuten (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Fentanyl führt zu einer ausgeprägten Atemdepression, deren Stärke und Dauer von der Höhe der verabreichten Dosis abhängt (HUG und MCCLAIN, 1980) und durch Zufuhr von weiteren Anästhetika verstärkt wird (LARSEN 2001).

Im Allgemeinen verursachen Opioide nur geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungen (LARSEN 2001), dennoch führt ein durch Fentanyl verstärkter Vagotonus in niedrigen Dosen zum leichten Absinken der Herzfrequenz. Erst bei starker Überdosierung kann es zu verstärkten Bradykardien und Tonusabsenkung der Gefäßmuskulatur mit Hypotonie kommen (JURNA 1992).

Aufgrund seiner guten Steuerbarkeit eignet sich Fentanyl besonders als analgetische Komponente in einer „Balanced Anaesthesia“ (PADDELFORD und ERHARDT 1992).

### 2.2.1.7 Naloxon

Das Morphinderivat Naloxon ist ohne agonistische Eigenschaften ein reiner Antagonist für natürliche und synthetische Opioide (PADDELFORD und ERHARDT 1992), indem es kompetitiv die Opioidrezeptoren hemmt (LARSEN 2001). Es hebt sowohl die analgetische, wie auch die atemdepressive und sedative Wirkung der gebräuchlichen Opiatagonisten vollständig auf. Da Naloxon eine kürzere Halbwertszeit als Fentanyl besitzt, kann es durch

den noch vorhandenen Agonisten zu einem erneuten Besetzen der Opiatrezeptoren kommen. Zur Verhinderung dieses Rebound-Effektes muss Naloxon zusätzlich s.c. verabreicht werden. So wird die Wirkung des Antagonisten auf 1 ½ bis 2 h verlängert (HENKE und ERHARDT 2001).

### **2.2.2 Nicht antagonistisierbare Anästhetika**

#### **2.2.2.1 Ketamin**

Das Cyclohexanonderivat Ketamin zählt es zu den „dissoziativen Anästhetika“, so bezeichnet wegen der deutlichen Abspaltung (Dissoziation) des Patienten von seiner Umwelt und der Induktion einer Bewusstlosigkeit (PADDLEFORD und ERHARDT 1992). Es kann i.v., i.m. und i.p. appliziert werden. Bei Haus- und Nutztieren bewirkt es eine starke Analgesie, einen oberflächlichen Schlaf und eine Katalepsie (LÖSCHER 1999). Dagegen bewirkt Ketamin bei Mäusen und Ratten, sogar in höchster empfohlener Dosierung, zwar eine tiefe Sedation aber keine ausreichende Analgesie (SILVERMAN und INGRAM 1986, WIXSON und SMILER 1997). Deswegen und aufgrund der starken Katalepsie wird Ketamin bei diesen Kleinnagern nur in Kombination mit anderen Anästhetika eingesetzt (HALL und CLARKE. 2001, ERHARDT 2004). Am häufigsten findet Ketamin in Kombination mit Xylazin, zur Allgemeinanästhesie bei Mäusen Verwendung (WIXSON und SMILER 1997).  $\alpha_2$ -Agonisten potenzieren dabei die anästhetischen Eigenschaften des Ketamins und wirken seiner ungenügenden Muskelrelaxation und Analgesie entgegen (VERSTEGEN et al. 1989). So kann eine chirurgisch belastbare Anästhesie erreicht werden (GREEN 1987).

Es wird empfohlen, Ketamin und Ketaminkombinationen bei kleinen Nagern nur intraperitoneal zu applizieren, da es dabei, im Gegensatz zur intramuskulären Injektion, zu keiner Gewebereizung kommt (SMILER et al. 1990).

Die Wirkung des Ketamin ist dosisabhängig, wobei bei gleichzeitiger motorischer Antriebslosigkeit immer eine Verstärkung des Skelettmuskeltonus auftritt (WRIGHT 1982) (LÖSCHER 1999). Oft kommt es zum Tremor der Muskulatur oder auch zu tonisch-klonischen Krämpfen (GREEN et al. 1982).

Bei Kleinnagern verursacht Ketamin eine minimale respiratorische Depression (WIXSON und SMILER 1997), die allerdings dosisabhängig ist (WRIGHT 1982). Die Blutgase werden generell nicht beeinflusst (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Im Gegensatz zu anderen Anästhetika hat Ketamin einen stimulierenden Effekt auf das Herz-Kreislauf-System. Es bewirkt zunächst kurz nach der Injektion einen vorübergehenden

Blutdruckabfall, anschließend durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes, der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens eine Hypertonie (WRIGHT 1982, HOIT et al. 1997, LARSEN 2001). Es besitzt antiarrhythmische Eigenschaften (WRIGHT 1982).

### 2.2.3 Ketamin/Xylazin

Die Ketamin/Xylazin Narkosekombination ist außerordentlich populär im Einsatz bei Kleinnagern (WIXSON und SMILER 1997) und ist die am weitesten verbreitete Anästhesieart in der Forschung an Mäusen (HART et al. 2001, TAKUMA et al. 2001). Dies ist v.a. auf die zuverlässige relaxierende, sedative und analgetische Wirkung dieser Anästhesie-Kombination zurückzuführen (ERHARDT et al. 1984). Diese Kombination ermöglicht eine Anästhesie auf chirurgischem Niveau mit einer großen Sicherheitsbreite und relativ geringen Nebenwirkungen (HEARD 1988).

Häufig findet diese Narkoseart in der Herz-Kreislaufforschung bei Mäusen Anwendung. Wie alle anderen Anästhetika beeinflusst die Ketamin/Xylazin Kombination das kardiovaskuläre System dieser Kleinnager (KIATCHOOSAKUN et al. 2001). Dies äußert sich in einer deutlichen Verminderung der kardialen Hämodynamik und Leistung aufgrund einer Hemmung der Sympathikus-Aktivität, sowie der myokardialen Kontraktilität, hervorgerufen durch die negativ ino- und chronotrope Wirkung des  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten Xylazin (YANG et al. 1999, CHAVES et al. 2001, KIATCHOOSAKUN et al. 2001, TAKUMA et al. 2001, ROTH et al. 2002, ISHIZAKA et al. 2004, TAN et al. 2003). Diese Veränderungen können bei Mäusemodellen mit Mitralinsuffizienz und Hypertrophie des linken Ventrikels zu falschen Interpretationen von hämodynamischen Daten führen, da aufgrund der erhöhten Sensitivität gegenüber Anästhetika die linksventrikuläre Funktion unterbewertet wird (YANG et al. 1999, CHAVES et al. 2001). FENTZKE et al. (1997) beobachten häufig das Auftreten von Arrhythmien. Die niedrige Herzfrequenz erschwert die Erkennung von Abnormalitäten der Herzklappen (PATTEN et al. 2002).

Aufgrund der Xylazinwirkung induziert die Ketamin/Xylazin-Kombination eine Depression des Atmungsapparates (ERHARDT et al. 1984, ARRAS et al. 2001).

Bei dieser, mit dem  $\alpha_2$ -Antagonisten Atipamezol partiell antagonisierbaren Kombinations-Anästhesie, (FLECKNELL 1996) werden in der Literatur für die Maus sehr unterschiedliche Dosierungen empfohlen. Diese reichen von 50 bis 200 mg/kg Ketamin und von 5 bis 20 mg/kg Xylazin (MULDER und MULDER 1979, GREEN et al. 1982, ERHARDT et al. 1984, SMITH 1993, BERTENS et al. 1995, FLECKNELL 1996, WIXSON und SMILER 1997, HALL und CLARKE 2001).

### 2.3 Körpertemperatur

Ein Hauptaugenmerk bei der Narkose liegt auf der Körpertemperatur, da Kleinnager aufgrund ihrer im Verhältnis zum Körpergewicht großen Körperoberfläche, zur Entwicklung einer Hypothermie tendieren, die zu Todesfällen innerhalb der Narkose aber vor allem auch in der postoperativen Phase führen kann (FLECKNELL 1996). Vor allem Opioide und Ataraktika setzen das Thermoregulationsvermögen außer Kraft (BLAIR 1971). Gleiches gilt für  $\alpha_2$ -Agonisten (PONDER und CLARK 1980, VAINIO 1989, VIRTANEN 1989). Auch bei alleiniger Ketamin-Applikation kann es zum Temperaturabfall kommen (LIN et al. 1978). Auch das Einatmen nicht angewärmter Gase, die niedrige Umgebungstemperatur, die verminderte zelluläre Oxidation, die kutane Vasodilatation und die verminderte Muskel-Aktivität bewirken eine Abkühlung des Körpers (GOLDBERG und ROE 1966, VALE 1973, HASKINS 1987). Nach SCHLENKER et al. (2002) führt ein Absinken der Körper-Innentemperatur zu einer Veränderung der Atmungsparameter. Außerdem kommt es zu einer Veränderung in der Funktion des Herzens in dem das Herzzeitvolumen durch die Reduktion der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (Kontraktilität) des linken Ventrikels und der Herzfrequenz geringer wird (GOODYER 1965, OGILVIE 1971). Dies wird in einer Studie von HARTLEY et al. (1995) deutlich: Unterkühlte Mäuse haben nur noch eine Herzfrequenz von 335 Schlägen/min, während Tiere mit einer Normothermie Frequenzen um 670 Schlägen/min aufweisen. Es ist daher von großer Wichtigkeit die Körpertemperatur im physiologischen Bereich bzw. zwischen 36,5°C und 37,5°C zu halten, um eine möglichst hohe Aussagekraft bei Versuchen zu erzielen (LAHIRI 1975, HARTLEY et al. 1995, FLECKNELL 1996, WILLIAMS et al. 1998, ROBERTSON 2002, BROBERG et al. 2003). Wie eine Hypothermie, so bewirkt auch die Entwicklung einer Hyperthermie eine Veränderung der Herz-Kreislauf-Parameter und des Atmungssystems bis hin zum Kreislaufversagen. Beide Vorkommnisse führen somit zu einer erheblichen Einschränkung der Aussagekraft der experimentellen Ergebnisse (FLECKNELL 1996).

### 2.4 Echokardiographische Ermittlung der Ventrikelfunktion bei der Maus

Durch den zunehmenden Gebrauch transgener Mäuse in der kardiovaskulären Forschung ist der Bedarf für eine zuverlässige, nicht invasive Untersuchung kardialer Leistung ersichtlich geworden (POLLICK et al. 1995).

Eines der gängigsten Instrumente in der klinischen Kardiologie ist das Echokardiogramm, ein nicht invasives Verfahren, das den Kliniker mit vielerlei Informationen über die strukturellen

und funktionellen Charakteristika des Herzens der Maus versorgt (GARDIN et al. 1995, HOIT et al. 1995, HOIT et al. 1997, JAMES et al. 1998, KIATCHOOSAKUN et al., 2001).

Eine kardiovaskuläre Erkrankung ist ein dynamischer Prozess, gekennzeichnet durch Perioden von Kompensation und Dekompensation des Herzens. Aufgrund dessen sind analytische Methoden (wie die Echokardiographie), die über längere Zeit wiederholt werden können, von besonderem Interesse (JAMES et al. 1998, TAKUMA et al. 2001). Daher sind zunehmend Ultraschalluntersuchungen für die Identifizierung und Charakterisierung struktureller und funktioneller Merkmale verschiedener kardialer Phänotypen und pathophysiologischer Reaktionen bei operativen und pharmakologischen Maßnahmen bei Mäuse-Modellen benutzt worden (FENTZKE et al. 1997, HOIT et al. 1997, WILLIAMS et al. 1998, PATTEN et al. 2002).

Wegen der geringen Größe einer Maus und ihrer hohen Herzfrequenz ist der kardiale Ultraschall bei dieser Tierart eine große methodische Herausforderung für den Untersucher (TAFFET et al. 1996, KASS et al. 1998, PATTEN et al. 2002, COLLINS et al. 2003).

Die echokardiographische Untersuchung wird meist unter Anästhesie durchgeführt (TAN et al. 2003). Die Narkose sorgt für Immobilisation des Tieres, was die Datenerhebungen stark erleichtert und zuverlässiger macht (TANAKA et al. 1996). Allerdings kann der Einfluss von Anästhetika auf die kardiovaskuläre Funktion zu falschen Interpretationen der echokardiographischen Daten führen (GARDIN et al. 1995, HOIT et al. 1995, POLLICK et al. 1995, TANAKA et al. 1996, YANG et al. 1999). YANG et al. (1999) und TAKUMA et al. (2001) führen echokardiographische Messungen an trainierten wachen Mäusen durch, um eine bessere physiologische Bewertung der kardialen Funktion erheben zu können. Echokardiographische Serienmessungen kardialer Funktion, Dimension und Masse können mit hoher Reproduktivität an wachen Mäusen durchgeführt werden (ROTTMANN et al. 2003). Durch die Notwendigkeit die Tiere zu trainieren (Gewöhnung an die Untersuchung) und den Ultraschallkopf richtig zu positionieren, treten des Öfteren Variationen im sympathischen und parasympathischen Tonus während der Fixation des Tieres auf sowie relativ hohe Herzfrequenzen. Diese Erscheinungen sind bei Messungen an wachen Mäusen in der Anwendung der Echokardiographie alles andere als ideal (ROTH et al. 2002).

Da die Anästhesie temperaturabhängige Veränderungen der Herzfunktion und der Herzfrequenz verursacht, sollte die Körpertemperatur mit Wärmekissen oder -lampen aufrechterhalten werden. Um keine Luft zwischen Schallkopf und Körperoberfläche zu haben, müssen die Haare an der Untersuchungsstelle entfernt und der enthaarte Bereich mit Alkohol befeuchtet werden (COLLINS et al. 2003). Eine gute Ankopplung des Schallkopfes an die

Haut wird durch das Auftragen von Ultraschall-Kontaktgel gewährleistet (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1998). Eine Verbesserung der Nahbereich-Bildqualität, v.a. bei hochfrequenten Schallköpfen kann durch die Verwendung von Vorlaufstrecken (Verlängerung des Nahfeldes) erreicht werden (TANAKA et al. 1996). Während der Ultraschall-Messung ist ein exzessiver Druck mit dem Schallkopf auf die Brust der Maus zu vermeiden, da dies eine Bradykardie und Hypotension hervorrufen kann (TANAKA et al. 1996, YOUN et al. 1999, TAKUMA et al. 2001, COLLINS et al. 2003). Die Echokardiographie bei der Maus ist bisher durch die geringe Bildwiederholungsfrequenz (frame rate imaging) im Verhältnis zu der hohen Herzfrequenz und dem zu niedrigen Frequenzbereich der Schallköpfe für Nahbereich-Aufnahmen begrenzt gewesen. TANAKA et al. (1996) schreiben, dass Frequenzen zwischen 10 und 15 MHz für eine präzisere Beurteilung von Herz-Wanddicken bei der Maus und deutliche Begrenzung kleiner Strukturen im Mäuseherz benötigt werden. Der Nachteil solcher hochfrequenten Schallköpfe ist aber ihre begrenzte Eindringtiefe (POLLICK et al. 1995, TANAKA et al. 1996). Neu entwickelte Breitband-, Phased- und Linear-Schallköpfe haben allerdings kleine Ankopplungsflächen, die eine hohe Rahmenratenbelichtung ermöglichen und Nahbereichsaufnahmen verbessern, weshalb sie hoch qualitative Aufnahmen von Mäuseherzen gewährleisten (COLLINS et al. 2003).

Die echokardiographische Untersuchung ist eine relativ schnell durchzuführende und vielseitig anzuwendende Methode, die nicht invasive, quantitative Serienmessungen von Kammerdimensionen, -dicke und Herzklappenstrukturen ermöglicht. Dies lässt eine Beurteilung der kardialen Funktion zu. In einem parasternalen Längsachsenschnitt ist die Beurteilung von Größe und Funktion des linken Ventrikels, Größe des linken Vorhofs, Mitralklappenfunktion und Dimension der Aortenwurzel möglich. Durch die Drehung des Schallkopfes um 90° entsteht der Kurzachsenschnitt, in dem Messungen der linksventrikulären Dimensionen zwei- (2D) bzw. eindimensional (M-Mode) möglich sind. Die 2D Darstellung erlaubt auch die Veranschaulichung und Messung des Durchmessers der Aortenwurzel und der Pulmonalarterie. Mit Hilfe der eindimensionalen Darstellung (M-Mode) kann die Wandstärke und deren Veränderung während Systole und Diastole, die Ventrikelgröße im Verlauf von Systole und Diastole aber auch das Kontraktionsvermögen des Myokards ermittelt werden. Ein wichtiger Parameter, der durch die echokardiographische Darstellung im M-Mode gewonnen werden kann, ist die prozentuale Durchmesserverkürzung, die sogenannte linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction (FS) (COLLINS et al. 2003). Dieser in Prozent angegebene Wert ergibt sich aus dem Verhältnis von

endsystolischem und enddiastolischem Durchmesser des linken Ventrikels. Dieser Parameter beschreibt die Wandbewegungen des linken Ventrikels und ist ein Maß für die Kontraktilität von Kammerwand und Septum. Unabdingbar für die Reproduzierbarkeit aussagekräftiger Messwerte der systolischen Verkürzungsfraction ist die exakte Platzierung des M-Modus im Kurzschnitt. Es ist darauf zu achten, dass die beste und praktikabelste Lage der Schnittebene zwischen den Papillarmuskeln verläuft, da bei Einbeziehung der sich kontrahierenden Muskeln die systolische Verkürzungsfraction zu hoch eingeschätzt wird. Daher muss bei allen Messungen im M-Mode das zweidimensionale Echokardiogramm als Grundlage für die exakte Platzierung des Schallstrahls dienen (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1996).

### **2.5 Kardiale und arterielle Blutdruckmessung**

Ein adäquater Blutdruck gewährt eine ausreichende Perfusion vor allem für Gehirn, Niere und Herz. Alle Anästhetika und operativen Eingriffe greifen per se massiv 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 akuten Nierenversagens. Somit ist die Messung und der Erhalt des systemischen Blutdrucks extrem wichtig (EGNER et al. 2002).

Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz sind wahrscheinlich die am zugänglichsten kardiovaskulären Parameter bei der Maus (DOEVENDANS et al. 1998). Für die Messung dieser Parameter bei Mäusen, wird in der Literatur zwischen direkten und indirekten Bestimmungsmethoden unterschieden. Es gibt direkte Bestimmungsmethoden unter Anästhesie, indirekte Blutdruckmessungen mit der „tail-cuff plethysmography“ bei wachen und fixierten Mäusen oder direkte arterielle Druckmessungen bei fixierten Tieren (MATTSON 1998).

#### **2.5.1 Indirekte Methoden**

Bei der indirekten Methode wird der Blutdruck nicht invasiv gemessen.

Die gängigste indirekte Messmethode bei Mäusen und anderen Kleinnagern ist die „tail-cuff plethysmography“ – Methode (VAN VLIET et al. 2000). Durch eine am Schwanz äußerlich angebrachte, aufblähbare, mit Manometer versehene Manschette, wird der Blutdruck erfasst, indem das Wiedereinsetzen des arteriellen Blutflusses bei Deflation der Manschette bestimmt wird (KREGGE et al. 1995, JAMES et al. 1998, VAN VLIET et al. 2000, ERHARDT und HENKE 2002). Von Vorteil bei der tail-cuff Methode ist es, dass kein invasiver Eingriff nötig

ist und dass ihre Durchführung kostengünstig ist (VAN VLIET et al. 2000). Allerdings ergeben sich einige Probleme bei dieser indirekten Methode, welche die Messung unzuverlässig oder fehlerhaft machen. Zum einen muss das Tier fixiert werden, da das Messsystem sehr sensitiv auf Bewegungen reagiert und somit wird es für Langzeitmessungen ungeeignet (BROOKS et al. 1996). Zum anderen wird dem Tier in der Regel Wärme zugeführt, um einen ausreichenden Blutfluss im Schwanz zu gewährleisten. Da die Fixierung und die Wärmezufuhr zum Stress führen, werden die Blutdruckwerte erheblich in die Höhe getrieben (VAN VLIET et al. 2000). Ebenso kann das Blähen der Manschette das Tier ängstigen und deshalb die Messwerte verfälschen (BROOKS et al. 1996). Die Genauigkeit der Blutdruckmessung bei diesem Messsystem wird also bei Kleinnagern stark durch Umgebungsfaktoren, sowie durch all jene physiologischen und pharmakologischen Faktoren, die den Blutfluss im Schwanz verändern, beeinflusst (MILLS et al. 2000). Diese Methode ist daher nur in Narkose und nur für kurze Messzeiten zu empfehlen (BROOKS et al. 1996). Es kann außerdem nur der systolische Blutdruck erfasst werden (BUTZ und DAVISSON 2001).

### **2.5.2 Direkte Methoden**

Bei den direkten Methoden wird der Blutdruck durch ein invasives, intravasales Verlegen eines Katheters mit einem angeschlossenen elektronischen Druckaufnehmer erfasst (ERHARDT und HENKE 2002). Bei Mäusen werden als Zugänge meist die Carotiden oder die Femoralarterien (KURIHARA et al. 1994, MATTSON 1998) aber auch die abdominale Aorta (MILLS et al. 2000) gewählt.

Von Vorteil hierbei sind die Möglichkeit der kontinuierlichen Beurteilung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, die sofortige Verfügbarkeit von arteriellen Blutproben zur Blutgasanalyse (BAGSHAW et al. 1985) und die Möglichkeit einer kontinuierlichen Medikamentengabe bei venösen Zugängen (MATTSON 1998).

#### **2.5.2.1 Flüssigkeitsgefülltes Kathetersystem**

Die konventionelle Methode um den Blutdruck direkt zu erfassen, ist die periphere Messung über ein flüssigkeitsgefülltes Kathetersystem. Dieses mit einem Druckaufnehmer und Druckverstärker verbundene Messsystem liefert stabile und genaue Werte (BROOKS et al. 1996, ERHARDT und HENKE 2002). Es können der systolische und der diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck und die Pulsfrequenz abgelesen werden (ERHARDT und HENKE 2002).

Mit diesem System sind Langzeitmessungen unter Ruhebedingungen an wachen Mäusen (MATTSON 1998, BROOKS et al. 1996) möglich aber auch an Tieren, die einer körperlichen Belastung (Laufrad) ausgesetzt werden (DESAI et al. 1997). Diese sind über Tage bis Wochen durchführbar (MILLS et al. 2000, MATTSON 1998). Dafür wird der intravasal angelegte Katheter subkutan zum Rücken des Tieres geführt, hier befestigt und mit dem Druckaufnehmer verbunden (DESAI et al. 1997, MATTSON 1998, JANSSEN et al. 2000, WANG et al. 2004).

Bei diesem Messsystem trennt eine lange, mit Flüssigkeit gefüllte Säule den im Körper platzierten, flüssigkeitsgefüllten Blutdrucksensor von dem Druckaufnehmer, der sich außerhalb des Körpers befindet (ZIMMER und MILLAR 1998, [www.millarinstruments.com](http://www.millarinstruments.com) 2004). Die erforderliche Verbindung zwischen dem Tier, dem Drucksensor und dem Druckaufnehmer ergibt einige Nachteile. (BROOKS et al. 1996, VAN VLIET et al. 2000). Zum einen bedingt die Größe des Schlauchsystems, der kleine Durchmesser der Gefäße und die schnelle Herzfrequenz bei Mäusen, dass die zum Druckaufnehmer übertragenen Signale im Verlauf der Messungen bezogen auf die Zeit und die Amplitude verfälscht werden (ZIMMER und MILLAR 1998). Dadurch wird die Dauer der Anwendung limitiert. Zum anderen wird die Aktivität der Tiere eingeschränkt (BROOKS et al. 1996, VAN VLIET et al. 2000). Durch Letzteres kann es zusätzlich zur stressinduzierten Verfälschung der Messwerte kommen (MATTSON 1998). Ein weiteres Problem besteht in der Notwendigkeit, das System ständig mit heparinierter Flüssigkeit zu spülen, um einen thrombotischen Verschluss zu vermeiden. Dies beinhaltet außerdem ein erhöhtes Infektionsrisiko (BROOKS et al. 1996). Während HENKE et al. (2000b) erhebliche Abweichungen der hämodynamischen Messwerte in Abhängigkeit von der Schlauchlänge und der Spülungshäufigkeit beschreiben, erkennen JANSSEN et al. (2000) keinen Einfluss einer permanenten Infusion auf die Herz-Kreislauf-Parameter.

Aufgrund der hohen Elastizität der bisher aus Polyethylen hergestellten Katheter sind die Druckkurven des systolischen und diastolischen Blutdruckes schlecht darzustellen. Daher werden verlässliche Aussagen nur über den mittleren arteriellen Blutdruck geliefert (DESAI et al. 1997, JANSSEN et al. 2000). Durch neu entwickelte (Pebax-) Katheter lassen sich Blutdruckkurven allerdings gut darstellen. Ebenso ermöglichen diese Katheter die Durchführung linksventrikulärer hämodynamischer Messungen bei der wachen Maus und so die Beurteilung der Herzkontraktilität (WANG et al. 2004). Der wesentliche Vorteil dieses Messsystems sind die sehr geringen Materialkosten (VAN VLIET 2000).

### 2.5.2.2 Telemetrie (Fernmessung)

Eine weitere invasive Methode erfolgt in Verbindung mit der Telemetrie, die als ein Fernmesssystem das Monitoring physiologischer Parameter, bei nicht fixierten Tieren ermöglicht. Dieses Messsystem besteht aus einem Blutdrucksensor in der Form eines Katheters, einem Druckaufnehmer, einem Transmittergerät (Datenüberträger) und der Elektronik, die für das Empfangen und die Weiterverarbeitung der Daten benötigt wird (VAN VLIET 2000). Unter Allgemeinanästhesie wird der Maus ein Drucksensor in die Aorta abdominalis platziert und ein Transmitter in die Bauchhöhle eingesetzt (MILLS et al. 2000). Da das Empfängersystem unter dem Käfig des Tieres zu liegen kommt und der Sensor und der Druckaufnehmer in das Tier implantiert werden, ist keine Verbindung zum Rekorder erforderlich. So wird die Aktivität des Tieres nicht eingeschränkt und es entstehen keine Bewegungsartefakte (BROOKS et al. 1996). Der Vorteil bei dieser Methode ist die Möglichkeit, Blutdruckdaten an frei beweglichen und wachen Mäusen unter minimaler Stressbelastung zu erfassen (SPÄNI et al. 2002). So können genau und zuverlässig hämodynamische Langzeitmessungen kontinuierlich über Wochen bis Monate durchgeführt werden. Die Messung ist effizienter, genauer und verlässlicher als die „tail-cuff plethysmographie“-Methode und die Messung mit flüssigkeitsgefüllten Kathetersystemen. Außerdem ist sie auch über längere Zeit wenig störanfällig und relativ gut verträglich (BROOKS et al. 1996, CARLSON und WYSS 2000, KRAMER et al. 2000, MILLS et al. 2000, VAN VLIET et al. 2000, BUTZ und DAVISSON 2001). Das Gewicht des Implantats reduziert geringgradig die lokomotorische Aktivität der Mäuse (MILLS et al. 2000). Der Nachteil dieser Messmethode besteht in der Notwendigkeit einer Operation aufgrund der geringen Größe und Empfindlichkeit der Arterien der Maus (KRAMER et al. 2000, MILLS et al. 2000). Die Insertion des Katheters muss schnell durchgeführt werden, da eine zu lange Ischämiephase des Gefäßes, zu Schäden an den Hintergliedmaßen führen kann und oftmals den Tod des Tieres zur Folge haben kann. Durch den kleinen Durchmesser der Aorta und den relativ großen Durchmesser des Katheters besteht die Gefahr der Obstruktion dieses Gefäßes (CARLSON und WYSS 2000, KRAMER et al. 2000, VAN VLIET et al. 2000, BUTZ und DAVISSON 2001). CARLSON und WYSS (2000) sowie BUTZ und DAVISSON (2001) erzielen bessere Erfolge bei der Implantation des Katheters über die A. carotis in die Aorta. Bei einer Blutflussunterbindung einer der Karotisarterien besteht keine Gefahr einer Ischämie wichtiger Körpergebiete (LI et al. 1999). Ein weiterer Vorteil bei der Karotiskatheterisierung ist das subkutane Anbringen des Transmitters zwischen den Schulterblättern oder an der

rechten Flanke, was sich für die Maus als besser verträglich erweist, als die abdominale Variante (CARLSON und WYSS 2000, BUTZ und DAVISSON 2001).

Dieses Messverfahren hält dem Vergleich mit anderen Blutdruckmessmethoden mühelos stand und liefert auch ähnliche Werte (BROOKS et al. 1996, CARLSON und WYSS 2000, KRAMER et al. 2000, MILLS et al. 2000, VAN VLIET et al. 2000, ARRAS et al. 2001).

### **2.5.2.3 Tip-Katheter**

Mit dem sogenannten Tip-Katheter wird die höchste Messgenauigkeit des Blutdruckes erreicht, da hier der Druckaufnehmer direkt im Gefäß oder im Herzen zu liegen kommt (GAUER und GIENAPP 1950, ERHARDT und HENKE 2002).

Speziell für den Gebrauch bei kleinen Labortieren wurden ultraminiaturisierte Tip Transducer entwickelt, um sehr genaue Blutdruckdaten bei kleinen Herzen mit sehr hohen Herzfrequenzen zu erfassen (ZIMMER und MILLAR 1998). Hochsensible Tip-Katheter finden speziell bei der Maus als „Gold Standard“ in der klinischen Untersuchung und der kardiovaskulären Grundlagenforschung, zum Erfassen der Hämodynamik und der Ventrikelfunktion Anwendung (LORENZ und ROBBINS 1997, GEORGAPOULOS et al. 1998, JAMES et al. 1998, ZIMMER und MILLAR 1998, MILLS et al. 2000, ERHARDT und HENKE 2002). Durch ihre Anwendung ermöglichen sie eine vollständigere Charakterisierung der Herzfunktion als es mit der oben genannten echokardiographischen Untersuchung möglich ist (HOIT et al. 1997). Zusätzlich zur kontinuierlichen Beurteilung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks ermöglicht diese Art der direkten Blutdruckmessung eine indirekte Beurteilung der Myokardkontraktilität aus der Druckanstiegsgeschwindigkeit der arteriellen Kurve, sowie eine Ableitung des Schlagvolumens aus dem systolischen Anteil der Druckkurve (ERHARDT und HENKE 2002).

Da der Tip-Katheter Blutdruckmessungen mit höchster Genauigkeit zulässt, werden häufig die mit anderen Methoden erhobenen Werte mit dessen Ergebnissen verglichen (LORINZ und ROBBINS 1997). Im Gegensatz zu flüssigkeitsgefüllten Kathetersystemen entfällt das ständige Spülen des Katheters, die Überprüfung der Durchgängigkeit sowie die Anpassung des Schlauchsystems an die Herzebene. Dadurch ist die Anfälligkeit für die Entstehung von Signal-Artefakten deutlich herabgesetzt. Da Mikro-Tip-Katheter den Druck direkt vor Ort messen, minimieren sie die Bewegungsartefakte, die durch den Herzschlag, die Mobilität der Probanden, durch Katheterbewegungen oder durch Druck auf den Katheter entstehen (MILLAR INSTRUMENTS 2004).

Der Tip-Katheter ermöglicht, trotz extrem hoher Herzfrequenzen bei der Maus, sehr genaue Messungen des Blutdruckes, da er Frequenzen bis 10 kHz erfassen kann (LORENZ und ROBBINS 1997). Dieser hochsensible Katheter kann in weniger als einer Millisekunde einen Blutdruckabfall von 20 mmHg erkennen (FENTZKE et al. 1997).

Der Drucksensor ist ein speziell entworfenes Silikondruckmessgerät, bestehend aus einer dünnen Silikonmembran, mit der zwei Druckmesser verbunden sind, die den Widerstand linear mit dem entgegengenommenen Druck ändern. Der Sensor befindet sich in einem Gehäuse aus rostfreiem Stahl mit etwa einem Millimeter Durchmesser. Die Sensorfläche ist durch eine dünne Schicht aus Silikongummi elektrisch und mechanisch isoliert. Der Transducer kann Druckwellen bei hochfrequenten Herzschlägen unmittelbar reproduzieren und ermöglicht genaue Messungen von Druckanstiegs- und -abstiegsgeschwindigkeiten. Der Katheter besteht aus einem Nylongewebe mit einem geringeren Durchmesser als der Drucksensor, um eine Obstruktion des Gefäßes möglichst zu minimieren. Er ist aber starr genug für die notwendige Beweglichkeit und Schubleichtigkeit, die für die angemessene Katheterisierung kleiner Gefäße erforderlich ist. Messbar sind Drücke von -760 bis 4000 mmHg. Es besteht Temperaturstabilität zwischen 23°C und 38°C innerhalb von +/- 1 mmHg (ZIMMER und MILLAR 1998). Diese ultraminiaturisierten, für kleine Labortiere hergestellten Katheter gibt es in den Größen 0.8 bis 3.5 French (F) und sind in verschiedenen Längen, von 12 cm bis 140 cm erhältlich (MILLAR INSTRUMENTS, 2004).

Die Verarbeitung der Blutdruckdaten erfolgt über ein spezielles Softwaresystem, das jedes Drucksignal nach dem Potenzieren durch einen Signalverstärker erfasst, online aufzeichnet und auf dem Monitor graphisch als Druckkurve sowie digital als Druckwert wiedergibt (NEMOTO et al. 2002, MILLAR INSTRUMENTS 2004).

Die Möglichkeit der Mikrochirurgie und der Miniaturisierung von Katheter-Transducer-Systemen erlauben Messungen von Drücken im Ventrikel (HOIT et al. 1997). Dazu ist fast ausschließlich der 1.4 F große Millar-Tip-Katheter angewandt worden (GEORGOPOULOS et al. 1998, KAMPHOVEN et al. 2001, YANG et al. 1999, HART et al. 2001), der allerdings aufgrund seiner Steifheit und Fragilität nur unter Anästhesie benutzt wird (WANG et al. 2004). Am häufigsten erfolgt die retrograde Katheterisierung des linken Ventrikels über die unter dem Mikroskop freipräparierte rechte A. carotis (HOIT et al. 1997, ZIMMER und MILLAR 1998, HART et al. 2001, WANG et al. 2004). Anhand des charakteristischen Druckkurvenprofils des Ventrikels kann die Position des Katheters über die Blutdruckkurve auf dem Monitor kontrolliert werden (LORENZ und ROBBINS 1997, WANG et al. 2004).

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass der Brustkorb nicht eröffnet werden muss. Dadurch kann die kardiale Funktion beurteilt werden, ohne dass die zusammenhängenden Kräfte kardialer Kontraktilität, intrathorakaler Druck und perikardiale Funktion beeinflusst oder aufgehoben werden, was bei der Druckmessung am geöffnetem Brustkorb der Fall ist (JAMES et al. 1998). Hier wird ein Zugang zum linken Ventrikel über einen kleinen Stich an der Herzspitze geschaffen, wodurch der Katheter in den Ventrikel geschoben wird (ZIMMER und MILLAR 1998, MIYAMOTO et al. 1999, HOIT et al. 1997). LORINZ und ROBBINS (1997) haben gezeigt, dass die genaue Messung des intraventrikulären Druckes mit dem Tip-Katheter durchführbar ist, ohne die Aortenklappe oder das Myokard zu schädigen. Somit treten keine funktionellen Veränderungen auf, die eine Beeinflussung der Druckwerte zur Folge hätten. Dies wird von ZIMMER und MILLAR (1998) bestätigt. Außer der Ventrikeldruckmessung wird der Katheter auch via Karotisarterien für Druckmessungen in der Aorta ascendens oder A. thoracica eingesetzt (MILLS et al. 2000, FENTZKE et al. 1997). Vor dem Einsatz des Katheters muss er in vitro in einer warmen Salzlösung auf Null kalibriert werden (HOIT et al. 1997, LORINZ und ROBBINS 1997, MILLS et al. 2000). Es ist zu bedenken, dass die Arbeit mit dem hochsensiblen Mikro-Tip-Katheter eine Anästhesie erfordert, die, wie bereits erwähnt, entsprechende Einflüsse auf die Hämodynamik bei Mäusen hat. Außerdem ist der Katheter teuer und fragil, weshalb er bei experimentellen Arbeiten nicht so häufig wie erwünscht Anwendung findet (WANG et al. 2004).

### **Maximale linksventrikuläre Druckanstiegs- und -abfallsgeschwindigkeit**

Die maximale linksventrikuläre Druckanstiegs- und -abfallsgeschwindigkeit sind objektiv und einfach zu bestimmende Parameter. Deren Messung erfordert den Einsatz eines invasiven Tip-Katheters im linken Ventrikel (MAHLER et al. 1975, BROUGHTON und KORNER 1980). Diese Parameter berechnen sich als erste Ableitung des systolischen bzw. diastolischen Druckes nach der Zeit. Mathematisch beschreiben sie die Steigung bzw. den Abfall der Druckkurve zum Zeitpunkt  $t$  ( $dP/dt$ ). Die  $dP/dt$  ist einer der wesentlichen Parameter zur Abschätzung der myokardialen Kontraktilität. Bewertet wird v.a. das Maximum der  $dP/dt$  ( $dP/dt_{\max}$ ) (LITTLE, 2001).  $DP/dt_{\max}$  ist einer der am häufigsten angewandten Indexe für die Bestimmung der systolischen Funktion des linken Ventrikels bei der Maus (HOIT et al. 1997). Dieser Wert ist abhängig von der Füllung und der Frequenz des Herzens und gibt als Kontraktilitätsparameter des linken Ventrikels Aufschluss über die Fähigkeit des Herzens, auf Lastwechsel durch Änderung der Kontraktilität zu reagieren.  $DP/dt_{\min}$  beschreibt die diastolische Funktion des Herzens in der Relaxationsphase. Er charakterisiert die Lusitropie

## SCHRIFTTUM

---

(Erschlaffung der Herzmuskulatur während der Diastole) des Myokards und ist wie  $dP/dt_{\max}$  abhängig vom Füllungsgrad des linken Ventrikels (LITTLE, 2001).

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkung der vollständig antagonistischen Injektionsnarkose (VAA) mit Medetomidin/Midazolam/Fentanyl (MMF) und der häufig in der Forschung und Praxis eingesetzten Narkosekombination Ketamin/Xylazin (KX) auf die Hämodynamik bei der Maus zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

In Vorversuchen wird die Narkosetiefe von MMF- und KX – Anästhesie Kombinationen bei der Maus überprüft, um eine ausreichende Schmerzausschaltung zur Durchführung der Hauptversuche zu gewährleisten. Hierbei werden die Parameter Atmung, Herzfrequenz und chirurgische Toleranz (anhand des Reflexstatus und einer Laparatomie) ermittelt. Ebenso wird das Verhalten nach dem Aufwachen beobachtet und dokumentiert. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Anästhetika - Kombinationen werden über die Einschlaf- und Aufwachzeiten registriert.

In den Hauptversuchen werden die beiden Narkosekombinationen hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System und den Säure-Basen-Haushalt miteinander verglichen und bewertet. Dies erfolgt anhand einer echokardiographischen Untersuchung, einer mikroinvasiven Blutdruckmessung mit einem Tip-Katheter im linken Ventrikel und der Aorta sowie einer arteriellen Blutgasmessung.

Der vorliegende Tierversuch wurde gemäß §8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

## 3.2 Material und Methoden

### 3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Als Versuchstiere werden insgesamt 69 männliche, adulte Mäuse (Crl: Charles River GmbH, Sulzfeld), des Stammes C57Bl/6j und -n, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 26,95g (21,30 bis 33,40 g) eingesetzt. Sie sind zu Beginn der vorliegenden Versuchsreihen zwischen 6 und 9 Wochen alt und gehen in randomisierter Reihenfolge in den Versuch ein.

**Tabelle 2: Übersicht über die durchgeführten Versuche.**

VERSUCHSABSCHNITT	ANZAHL DER ANÄSTHESIEGRUPPEN	ANZAHL DER TIERE PRO GRUPPE	EUTHANASIE NACH VERSUCHENDE
Vorversuche	4	11/12/8/8	Ja
Hauptversuche: nicht invasiv	3	10/10/10	Nein
Hauptversuche: invasiv	3	10/10/10	ja

Die Tiere in den Hauptversuchsreihen werden zweimal zu Narkoseversuchen herangezogen. In diesen Fällen liegt zwischen den Versuchen eine Rekonvaleszenzphase von mindestens zehn Tagen.

Die Haltung der Mäuse erfolgt in Standardkäfigen aus Makrolon (Typ III: für bis zu 10 Mäuse; Typ IV: für bis zu 25 Mäuse). Futter (Alleinfuttermittel für die Haltung von Ratte und Maus, Altromin International GmbH, Laage) und Wasser (sterilisiertes Trinkwasser, bei wöchentlichem Wechsel der Tränkeflaschen) erhalten die Tiere ad libitum. Den Tieren steht neben einem entstaubten Weichholzfaserestreu auch Zellstoff (Wechsel 2 mal wöchentlich, sowie nach Bedarf) als Nestbaumaterial zur Verfügung. Die Räume sind speziell zur Tierhaltung mit personenlimitierter Zutrittskontrolle, Pflege der Tiere durch ausgebildete Versuchstierpfleger, Klimatisierung (Raumtemperatur 20 bis 30 C°; relative Luftfeuchte von 60 bis 70%) und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von je 12 Stunden mit Dämmerungsphase konzipiert. Alle Tiere durchlaufen nach ihrer Anlieferung eine Akklimatisationszeit von mindestens 14 Tagen.

Zur Überprüfung des Hygienestatus im Bestand werden in regelmäßigen Abständen Kot- und Blutproben entnommen, um sicher zu stellen, dass die Tiere an keinen Erkrankungen leiden, die den Versuch beeinträchtigen können.

### 3.2.2 Verwendete Pharmaka

#### 3.2.2.1 Anästhetika

Für die Anästhesie kommt eine Kombination aus Medetomidin ( $\alpha_2$ -Agonist), Midazolam (Benzodiazepin) und Fentanyl (Opioid) sowie drei verschiedene Kombinationen aus Ketamin (dissoziatives Anästhetikum) und Xylazin ( $\alpha_2$ -Agonist) zum Einsatz (siehe Tab 3 und 6). Die MMF-Kombination wird unverdünnt in einer Mischspritze i.p. appliziert. Die KX-Kombinationen müssen aber aufgrund der geringen Menge an Xylazin, die pro Maus verabreicht wird, mit Aqua ad injectabilia im Verhältnis 1:10 verdünnt und anschließend mit der jeweils berechneten Menge an Ketamin vermischt werden, bevor sie i.p. injiziert werden. Eine Übersicht über die angewandten Anästhetika gibt Tabelle 3.

**Tabelle 3: Eingesetzte Anästhetika.**

GENERIKUM	HANDELSNAME	FIRMA	KONZENTRATION
Medetomidin	Domitor <sup>®</sup>	Pfizer GmbH	1 mg/ml
Midazolam	Dormicum <sup>®</sup>	Hoffmann-LaRoche AG	5 mg/ml
Fentanyl	Fentanyl-Janssen <sup>®</sup>	Janssen GmbH	0,05 mg/ml
Ketamin	Narketan <sup>®</sup>	Chassot	100 mg/ml
Xylazin	Xylapan <sup>®</sup>	Chassot	20 mg/ml

#### 3.2.2.2 Antagonisten und sonstige Arzneimittel

Zur vollständigen Antagonisierung der MMF-Injektionsnarkose verwendet man Atipamezol, Flumazenil und Naloxon (AFN). Da die KX-Anästhesie nur teilweise antagonisierbar ist, steht hierfür nur Atipamezol als Antidot zur Verfügung. Das Verabreichen der MMF-Antagonisten erfolgt in einer Mischspritze s.c.. Atipamezol wird aufgrund des kleinen Volumens mit Aqua ad injectabilia im Verhältnis 1:10 verdünnt und ebenfalls s.c. appliziert. Die Antagonisten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Außerdem kommen die in Tabelle 5 bezeichneten Medikamente zum Einsatz.

**Tabelle 4: Eingesetzte Antagonisten.**

GENERIKUM	HANDELSNAME	FIRMA	KONZENTRATION	DOSIERUNG
Atipamezol	Antisedan®	Pfizer GmbH	5 mg/ml	3,57 mg/kg
Flumazenil	Anexate®	Hoffmann-LaRoche AG	0,1 mg/ml	0,714 mg/kg
Naloxon	Narkanti Vet®	Pharmaselect	0,4 mg/ml	1,7 mg/kg

**Tabelle 5: Sonstige verwendete Arzneimittel.**

GENERIKUM	HANDELSNAME	FIRMA	ANWENDUNGSFORM	KONZENTRATION
Metamizol-Natrium	Novaminsulfon-ratiopharm®	Ratiopharm GmbH	Postoperative Analgesie	2,5 mg/Tropfen
Dexpanthenol	Bepanthen®Roche	Hoffmann-LaRoche AG	Augensalbe	0,05 mg /g Salbe
Aqua injectabile	Aqua ad iniectabilia	DeltaSelect GmbH	Verdünnungsmittel	

### **3.2.3 Versuchsplanung**

Das Versuchsvorhaben ist in Vor- und Hauptversuche unterteilt.

#### **3.2.3.1 Vorversuche**

Da zur Durchführung der Hauptversuche eine ausreichende Schmerzausschaltung nötig ist, dienen die Vorversuche der Überprüfung der Narkosetiefe unter den gewählten Anästhesiekombinationen. Dazu werden mehrere Körperreflexe untersucht und dokumentiert, eine Laparotomie durchgeführt und begleitend die Atem- und Herzfrequenz untersucht. Anschließend erfolgt die Beobachtung der Aufwachzeit und des Verhaltens des Tieres nach der Antagonisierung der Anästhetika. Die Einschlafzeit der Tiere wird ebenso erfasst und dokumentiert. Nur bei einer ausreichenden Schmerzausschaltung durch die erwähnten Anästhesiekombinationen werden diese für den Hauptversuch zugelassen.

**Tabelle 6: Dosierungen der verwendeten Anästhetika.**

<b>K100+X5</b>				
Ketamin (100 mg/kg)	+	Xylazin (5 mg/kg)		
<b>K80+X10</b>				
Ketamin (80 mg/kg)	+	Xylazin (10 mg/kg)		
<b>K100+X20</b>				
Ketamin (100 mg/kg)	+	Xylazin (20 mg/kg)		
<b>MMF</b>				
Medetomidin (0,714 mg/kg)	+	Midazolam (7,14 mg/kg)	+	Fentanyl (0,07 mg/kg)

### **3.2.3.2 Hauptversuche**

In den Hauptversuchen soll das Ausmaß der Beeinflussung der gewählten Narkose-Kombinationen auf die Herz-Kreislauf-Parameter der Maus untersucht und die daraus gewonnenen Ergebnisse miteinander verglichen werden.

#### Echokardiographische Untersuchung:

Die Kombinationsanästhesien werden in ihrer Auswirkung auf die Atemfrequenz, die Herzfrequenz, den endsystolischen und enddiastolischen, linksventrikulären Durchmesser (LVDs/LVDd), und die sich daraus berechnende linksventrikuläre, systolische Verkürzungs-Fraktion untersucht und miteinander verglichen.

#### Invasive Blutdruckmessung:

In dieser Versuchsreihe soll die Auswirkung der Narkosekombination MMF auf den arteriellen Blutdruck, die Kontraktilität des Herzens, die Blutgase und Säure-Basen-Werte überprüft werden. Die hier gewonnenen Werte stellt man den in Tabelle 6 aufgeführten KX-Kombinationen gegenüber. Zu diesem Zweck wird operativ ein Tip-Katheter über die rechte A. carotis in die Aorta bzw. in den linken Ventrikel des Herzens eingeführt. Mit Hilfe eines Druckaufnehmers und Druckwandlers (Firma Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) kann eine kontinuierliche Pulskurve auf dem Blutdruck-Monitor dargestellt werden.

Problematisch stellt sich die Erhebung von Blutgaswerten bei gleichzeitiger Blutdruck-Messung mit dem Tip-Katheter dar. Der Entzug von 0,1 ml Blut während der Blutentnahme ist in Anbetracht des Gesamtblutvolumens der Maus nicht unerheblich und kann die Herz-Kreislaufparameter maßgeblich verfälschen (GUO et al. 1998, ZUURBRIER et al. 2002). Aus

diesem Grund wird die Blutentnahme für die Bestimmung der Blutgase am Ende der Narkose durchgeführt.

### **3.2.4 Versuchsablauf**

#### **3.2.4.1 Versuchsvorbereitung**

Bei allen Versuchsreihen haben die Mäuse bis zum Beginn der Narkoseuntersuchung freien Zugang zu Futter und Wasser. Das präanästhetische Handling der Tiere erfolgt ruhig und beschränkt sich auf die Bestimmung des Körpergewichtes und eine kurze adspektorische Untersuchung des Allgemeinzustandes zur Überprüfung der Narkosetauglichkeit. Vor allem deuten ein rötliches Sekret am medialen Augenwinkel, struppiges Fell und Gewichtsabnahmen auf eine Reduktion des Allgemeinbefindens hin. Nur klinisch gesunde Tiere werden in die Studie aufgenommen. Ungefähr 30 Minuten vor Versuchsbeginn werden die Mäuse in den Versuchsraum gebracht, damit sie sich an die neue Umgebung gewöhnen können.

Jedes betroffene Tier wird für fünf Minuten in einer Ganzkörper-Kammer präoxygeniert, um das Auftreten einer initialen Hypoxie zu mildern oder gar zu verhindern (ROBERTSON 2002). Dazu wird 100%-iger Sauerstoff mit einer Durchflussrate von 1,0 Liter pro Minute in die Kammer geleitet. Anschließend bekommen die Versuchstiere die in den Vorversuchen bestimmte Menge an Medetomidin, Midazolam und Fentanyl (Hauptgruppen) bzw. Xylazin und Ketamin (Vergleichsgruppen) intraperitoneal injiziert. Unmittelbar danach werden die Tiere wieder in die Ganzkörperkammer verbracht, um weiterhin Sauerstoff zu erhalten.

Nach Verlust des Stellreflexes werden die Mäuse auf einen Operationstisch gelegt und fixiert. Zum Schutz der Kornea vor Austrocknung wird auf beide Augenbulbi Augensalbe (Bepanthen® Roche Augensalbe) aufgetragen.

Um während der Narkose eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, wird der Maus über eine Kopfkammer Sauerstoff mit einer Durchflussrate von 1,0 Liter pro Minute verabreicht.

Ein mit Gleitgel bestrichenes Digitalthermometer wird vorsichtig ins Rektum eingeführt, um die Körpertemperatur kontinuierlich zu überwachen. Diese wird von außen zusätzlich mit einer Wärmelampe und -matte zwischen 36,5 und 37,5°C aufrechterhalten.

### 3.2.4.2 Versuchsdurchführung

#### Vorversuche

Nach der Fixation der Maus in Rückenlage wird Enthaarungscreme auf den ventralen mittleren Bauchabschnitt aufgetragen und nach einer dreiminütigen Einwirkzeit samt Fell wieder abgenommen und die enthaarte Bauchregion desinfiziert. Zur Beobachtung der Narkosetiefe dienen die Parameter Atemfrequenz, Herzfrequenz, Lid-, Kornea-, Zwischenzehen- und Schwanzreflex sowie die Reaktion auf das Kneifen der Haut und der Tiefenschmerz. Außerdem wird parallel dazu ein kleiner Bauchschnitt (Laparotomie) durchgeführt um die chirurgische Toleranz einzuschätzen:

Nach einem ca. 0,5 cm langen Hautschnitt in der Medianen des Abdomens wird die oberflächliche Faszie (Fascia trunci superficialis) durchtrennt. Neben der Linea alba wird die tiefe Faszie (Fascia trunci profunda) zusammen mit dem äußeren Blatt der Rektusscheide gefasst, etwas angehoben und die Bauchhöhle in der Linea alba eröffnet. Unmittelbar vor und nach dem Eingriff wird die Herzfrequenz ermittelt, um einen eventuell auftretenden Schmerz, der sich in einer Erhöhung dieses physiologischen Parameters äußern würde, festzustellen. Die Herzfrequenzmessung erfolgt elektrokardiographisch (Medtronic® /Vitatron® 9790 Schrittmacher-Programmiergerät, Düsseldorf, D). Hierzu werden vier EKG-Nadeln im Bereich der Vorder- und Hinterextremitäten in die Haut der Maus eingeführt. Sobald die Auswertung abgeschlossen ist, erfolgt der Wundverschluss im Abdominalbereich (Adaptation der Linea alba durch fortlaufende Naht mit 6-0 Vicryl®, rückläufige Hautnaht mit 6-0 Prolene®). Die Herz-Kreislauf-Parameter sowie die Reflexe werden weiterhin beobachtet. Nach der insgesamt 60-minütigen Narkosephase erfolgt die Antagonisierung der Anästhesie (vollständige Antagonisierung der MMF-Narkose, Teilantagonisierung der KX-Narkose). Wenn das Tier den Schluckreflex wieder erlangt hat, erhält es zur Analgesie einen Tropfen (2,5 mg) Metamizol-Natrium (Novaminsulfon-ratiopharm®) per os. Die Aufwachzeit wird gemessen und das Tier, sobald es die Stellreflexe wiedererlangt hat, in einen Käfig mit externer Wärmequelle (Wärmelampe) gesetzt. Das Allgemeinbefinden des Tieres wird nach der Antagonisierung 24 h lang beobachtet und dokumentiert. Beurteilt werden Körperhaltung, Bewegungsaktivität, der Haarstand und die Reaktion auf Reize aus der Umgebung. Im Anschluss daran wird die Maus durch eine zervikale Dislokation euthanasiert. Der zeitliche Ablauf ist in folgender Tabelle (Tab. 7) dargestellt.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 7: Versuchsablauf zu den Vorversuchen.**

Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
<b>t = 0 min</b>	<b>1.</b> Wiegen des Tieres, gründliche Adspektion
<b>t = 5 min</b>	<b>2.</b> Präoxygenierung (5 min lang) in einer Ganzkörperkammer
<b>t = 10</b>	<b>3.</b> Injektion des Anästhetikums i.p. <b>4.</b> Messen der Einschlafzeit, d.h. der Zeit von der Injektion bis zum Verlust des Stellreflexes <b>5.</b> Verbringen und Fixieren (in Rückenlage) der Maus auf dem Versuchstisch <b>6.</b> Verabreichen von Sauerstoff durch eine Kopfkammer während des gesamten Versuchs <b>7.</b> Applikation von Augensalbe <b>8.</b> Einführen des Fieberthermometers ins Rektum der Maus <b>9.</b> Auftragen von Enthaarungscreme median auf die ventrale Bauchpartie
<b>Alle 5 min</b>	<b>10.</b> Kontrolle der Körpertemperatur und Aufrechterhaltung der Körperwärme zw. 36,5 bis 37,5 °C
<b>Alle 10 min</b>	<b>11.</b> Kontrolle der Narkosetiefe: Kornea-, Lid-, Schwanz- und Zwischenzehenreflex (Vorder- und Hintergliedmaße), Kneifen der Haut (Pinzette), Tiefenschmerz. <b>12.</b> Kontrolle der Atemfrequenz durch Auszählen der Thoraxbewegungen
	<b>13.</b> Abnehmen der Enthaarungscreme und Desinfektion der Bauchregion
<b>t = 25 min</b>	<b>14.</b> Anbringen von EKG-Nadeln
<b>Alle 10 min</b>	<b>15.</b> Kontrolle der Herzfrequenz über das Schrittmachergerät
<b>t = 30</b>	<b>16.</b> Laparatomie in der Linea alba, unmittelbar danach Kontrolle der Herzfrequenz <b>17.</b> Verschluss der Wunde durch Einzelhefte mit Vicryl®
<b>t = 70</b>	<b>18.</b> Antagonisierung der Narkose s.c. <b>19.</b> Messen der Aufwachzeit, d.h. der Zeit von der Antagonisierung bis zum Wiedererlangen des Stellreflexes
<b>t = 80</b>	<b>20.</b> Verbringen in Käfig mit zusätzlicher Wärmequelle
<b>Ab t = 80</b>	<b>21.</b> Überwachung und Beurteilung des Verhaltens
<b>t = 24 h</b>	<b>22.</b> Beurteilung des Verhaltens Injektion MMF i.p. Euthanasie durch Dislocatio cervicalis

### Hauptversuche

#### Echokardiographische Untersuchung

Es erfolgt die Vorbereitung des Tieres wie bereits oben beschrieben (3.2.4.1). Nach der Enthaarung der Brustregion werden die Mäuse in sternale Lage, auf eine 1 cm dicke Ultraschall-Vorlaufstrecke (Sonopad, Sonotec, Halle, D) gebracht, die auf einer Aussparung eines eigens dafür konstruierten Ultraschall-Untersuchungsgestells liegt (siehe Abb. 1)



**Abbildung 1: Lagerung der Maus für die echokardiographische Untersuchung**

Zwischen dem Tier und der Vorlaufstrecke und zwischen der Vorlaufstrecke und dem Schallkopf wird Ultraschallgel aufgetragen. Es erfolgt die sonographische Untersuchung mit einem GE Vingmed Ultraschallgerät (Horten, Norwegen) und einem 10 MHz GE Vingmed Linear-Schallkopf (Horten, Norwegen): In einem parasternalen Kurzachsenschnitt wird im 2D-Mode zunächst der linke Ventrikel dargestellt. Dabei wird ein Schnittbild zwischen den Papillarmuskeln aufgesucht. Durch die Drehung des Schallkopfes um 90° entsteht der Kurzachsenschnitt, in dem die Messungen der linksventrikulären Dimensionen per M-Mode erfolgen (siehe Abb. 5, Bild A-D). Nach der zeitlich festgelegten Untersuchung (siehe Tab.8) bekommt die Maus die entsprechende Menge der Antagonisten s.c. verabreicht. Sobald das Tier den Stellreflex wieder erlangt hat, wird es in einen Käfig mit externer Wärmequelle zurückgesetzt. Der zeitliche Ablauf dieses Versuchs ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Versuchsablauf zur echokardiographischen Untersuchung im Hauptversuch.**

Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
<b>t = 0 min</b>	<b>1.</b> Wiegen des Tieres, gründliche Adspektion
<b>t = 5 min</b>	<b>2.</b> Präoxygenierung in einer Ganzkörperkammer
<b>t = 10 min</b>	<b>3.</b> Injektion des Anästhetikums i.p. <b>4.</b> Verbringen des Tieres auf den Versuchstisch <b>5.</b> Verabreichen von Sauerstoff mit einer Kopfkammer während der gesamten Versuchszeit <b>6.</b> Applikation von Augensalbe <b>7.</b> Einführen des Fieberthermometers ins Rektum der Maus <b>8.</b> Auftragen von Enthaarungscreme auf die Brust
<b>Alle 5 min</b>	<b>9.</b> Kontrolle der Temperatur und Aufrechterhaltung der Körperwärme zwischen 36,5 und 37,5 °C
<b>Alle 10 min</b>	<b>11.</b> Kontrolle der Atemfrequenz durch Auszählen der Thoraxbewegungen <b>12.</b> Abnehmen der Enthaarungscreme
<b>t = 25 min</b>	<b>13.</b> Verbringen und Fixieren (in Bauchlage) der Maus auf eine Ultraschall-Vorlaufstrecke (gefenstertes Gestell)
<b>t = 30, 50 und 70 min</b>	<b>14.</b> Messen des enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Kammerdurchmessers
<b>t = 70 min</b>	<b>15.</b> Antagonisierung der Narkose s.c.
<b>t = 80 min</b>	<b>16.</b> Verbringen in Käfig mit zusätzlicher Wärmequelle

### **Blutdruckuntersuchung**

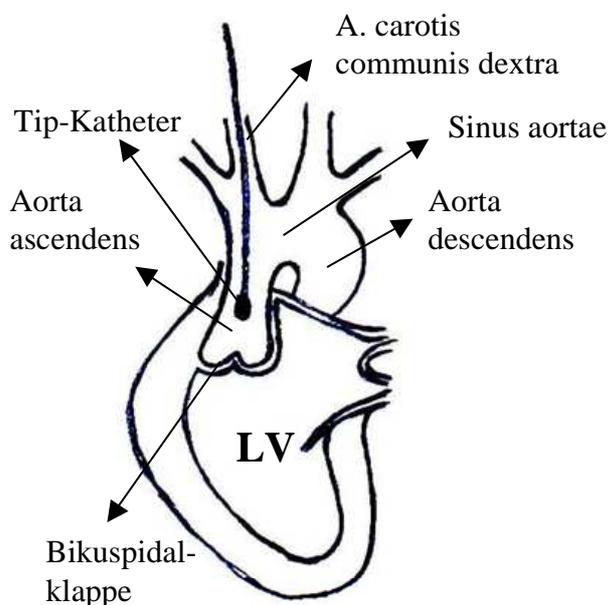
Nach der oben beschriebenen Vorbereitung (siehe 3.2.4.1) wird das Tier in Rückenlage verbracht und die ventrale Halspartie enthaart und desinfiziert. Die darauf folgende Präparation der A. carotis communis dextra geschieht mit Hilfe eines Operationsmikroskops (Mentor<sup>®</sup> CM III Microscope, Made in USA). Es folgt ein ca. 1 cm langer longitudinaler Hautschnitt in der Medianen des kaudoventralen Abschnittes der Halsbeuge. Durch vorsichtiges, stumpfes Spalten der Fettgewebs- und Speicheldrüsenanteile der Glandula mandibularis werden der M. sternohyoideus und der M. sternomastoideus freigelegt. Zwischen diesen Muskeln befindet sich in der Tiefe die A. carotis communis dextra von der der Truncus vago-sympathicus stumpf abzutrennen ist. Um ein Abrutschen des Gefäßes in die Tiefe zu verhindern, kommt eine spezielle, an der Spitze abgerundete und um 45° gebogene Kanüle zum Einsatz, die unter der Arterie durchgeschoben wird. Nun werden zwei Unterbindungsschlingen (Vicryl<sup>®</sup> 6/0) um die A. carotis gelegt. Die kranial gelegene Schlinge wird ligiert, die kaudale leicht angespannt und mit einer Pean-Klemme fixiert. Nun erfolgt ein

vorsichtiges Spannen des kaudalen Fadens, um eine vorübergehende Blutleere im Gefäß zu erreichen und so einen Blutaustritt bei der anschließenden Punktion zu minimieren. Eine kleine spitze Mikroschere eröffnet möglichst kranial zwischen den Fäden das Gefäß. Durch die so entstandene Öffnung wird ein Tip-Katheter (Millar Micro-Tip-Transducer, Firma HSE) herzwärts bis in die Aorta ascendens eingeführt (siehe Abb.2) und mit der vorgelegten kaudalen Schlinge fixiert.

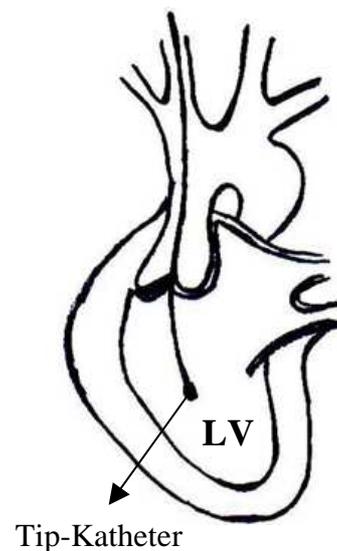
Nach einer festgelegten Messzeit (siehe Tab.9) lockert man den kaudalen Haltezügel, schiebt den Katheter bis in den linken Ventrikel (siehe Abb.2) und fixiert ihn wieder mit dem Faden. Ist die vorbestimmte Untersuchungszeit vorüber, wird der Katheter wieder in die Aorta descendens zurückgezogen um dort während der letzten Minuten der Untersuchung zu verweilen. Nach der Messzeit wird das Gefäß wieder durch Anziehen der Haltefäden blutleer gemacht, der Tip-Katheter entfernt und das Gefäß vollständig ligiert.

Am Ende der definierten Anästhesiezeit wird zur Blutgasuntersuchung die linke A. carotis communis, wie bereits bei der rechten Arterie beschrieben, freipräpariert. Aus ihr wird mit einer Insulinspritze ca. 0,1 ml Blut entnommen. Die Blutgasparameter werden mit einem Blutgasanalysegerät der Firma Bayer Diagnostics GmbH (Fernwald, D), Typ 865, bestimmt. Anschließend erfolgt die Euthanasie der Tiere durch zervikale Dislokation.

Der zeitliche Ablauf ist in folgender Tabelle (Tab.9) dargestellt.



**Bild A**



**Bild B**

**Abbildung 2: Position des Tip-Katheters in der Aorta ascendens (A) und im linken Ventrikel (B).**

**Tabelle 9: Versuchsablauf zur Blutdruck- und Blutgasuntersuchung.**

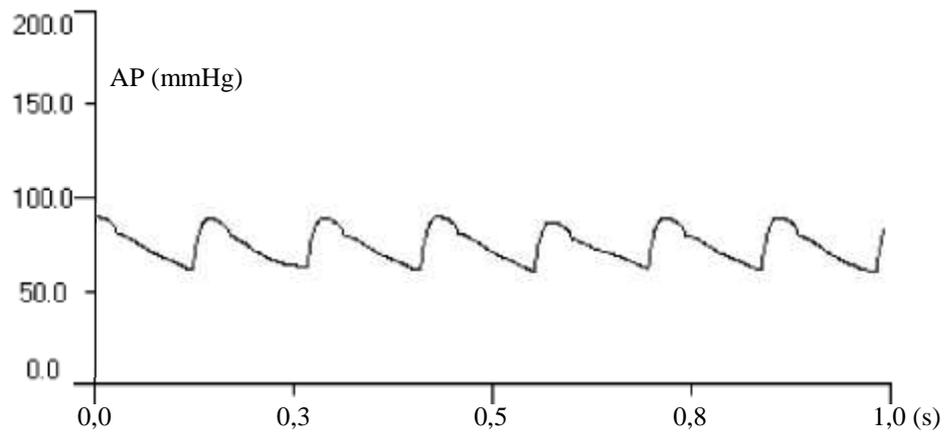
Zeitlicher Ablauf	Tätigkeit
<b>t = 0</b>	1. Wiegen des Tieres, gründliche Adspektion
<b>t = 5 min</b>	2. Präoxygenierung der Maus in einer Ganzkörperkammer
<b>t = 10 min</b>	3. Injektion des Anästhetikums i.p.
	4. Verbringen und Fixieren des Tieres in Rückenlage auf dem Versuchstisch
	5. Verabreichen von Sauerstoff mit einer Kopfkammer während der gesamten Versuchszeit
	6. Applikation von Augensalbe
	7. Einführen des Fieberthermometers ins Rektum des Tieres
	8. Auftragen von Enthaarungscreme auf die ventrale Halspartie
<b>Alle 5 min</b>	9. Kontrolle der Temperatur und Aufrechterhaltung der Körperwärme zwischen 36,5 und 37,5 °C
	10. Abnehmen der Enthaarungscreme und Desinfektion der ventralen Halspartie
<b>t = 30 min</b>	11. Freipräparieren der rechten A. carotis
<b>t = 40 min</b>	12. Einführen des Mikro-Tip-Katheters in die Arteria carotis communis dextra bis in die Aorta ascendens
<b>t = 50 min</b>	13. Weiterschieben des Katheters in den linken Ventrikel
<b>t = 60 min</b>	14. Zurückziehen des Katheters in die Aorta ascendens
<b>t = 40 bis 70 min</b>	15. Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Kontraktilität des Herzens sowie der Herzfrequenz
<b>t = 70 min</b>	16. Entfernen des Tip-Katheters und Ligatur des Gefäßes
	17. Freipräparieren der linken Arteria carotis communis
	18. Entnahme von ca. 0,1 ml Blut aus der linken Karotisarterie und Blutgasmessung
<b>T = 75 min</b>	19. Euthanasie durch Dislocatio cervicalis

### 3.2.5 Messparameter und Messmethoden

#### 3.2.5.1 Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wird über die rechte A. carotis communis mit einem bis in die Aorta eingeführten Mikro-Tip-Transducer (SPR 835, 1.4F, Millar Instruments Inc. Houston, Texas über Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) gemessen. Liegt der Katheter in Position, wird er durch einen Faden (6/0 Vicryl<sup>®</sup>, Ethicon, Norderstedt) fixiert.

Die Verarbeitung der Daten erfolgt mit dem Programm HAEMODYN<sup>®</sup>W (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) über Windows 95/98 NT (Version 1.2, Okt. 1999). Der Blutdruckmonitor gibt kontinuierlich das Signal als Druckkurve (siehe Abb. 3) sowie digital als Druckwert wieder.



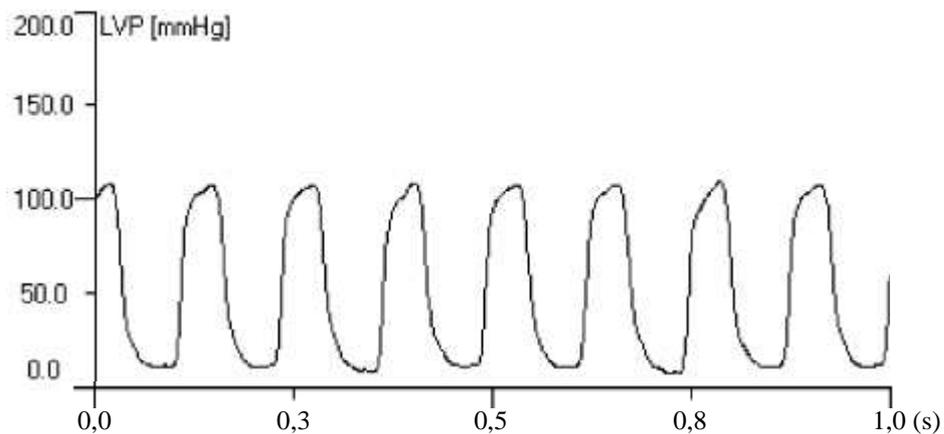
**Abbildung 3: Zeitabhängige graphische Darstellung des mit dem Tip-Katheter erfassten arteriellen Blutdruckes.**

Als Messparameter werden der systolische, der diastolische und der mittlere arterielle Druck (entspricht dem arithmetischen Mittel von aBPs und aBPd) sowie die Herzfrequenz aufgezeichnet. Zur Auswertung der Daten werden alle, während des Experimentes, errechneten Parameter in eine EXCEL-Datei übertragen, um sie in Tabellenform darzustellen. Danach wird aus den festgelegten Messzeiten jeweils ein Messbereich von einminütiger Dauer (60 Blutdruckwerte) ausgesucht und aus den jeweiligen Versuchsdaten ein Mittelwert gebildet.

Zur Eichung des Tip-Katheters wird dieser vor Versuchsbeginn in physiologischer NaCl-Lösung (Kochsalzlösung) auf 37°C, der Körpertemperatur der Maus, kalibriert.

### **3.2.5.2 Linksventrikulärer Blutdruck**

Zur linksventrikulären Blutdruckmessung kommt ebenfalls der Micro-Tip-Transducer (SPR 835, 1.4F, Millar Instruments Inc. Houston, Texas über Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) zum Einsatz. Dieser wird über die Aorta ascendens bis in die linke Herzkammer hineingeschoben. Befindet er sich in Position, was durch die Veränderung der Amplitude und die Form der Druckkurve sowie den plötzlichen Anstieg von  $dP/dt_{\max}$  zu erkennen ist (ZIMMER und MILLAR 1998), wird er mit einem Faden (6/0 Vicryl<sup>®</sup>) fixiert (siehe Abb. 4). Als Messparameter gelten die maximale, intraventrikuläre Druckerhöhung- und -abfallsgeschwindigkeit, die vom aufgezeichneten systolischen und diastolischen, linksventrikulären Blutdruck abgeleitet werden. Die Verarbeitung und Auswertung der Daten erfolgt wie unter 3.2.5.1 beschrieben.



**Abbildung 4: Zeitabhängige graphische Darstellung des mit dem Tip-Katheter erfassten linksventrikulären Blutdruckes.**

### 3.2.5.3 Arterielle Blutgasanalyse

Über eine heparinisierte Insulinspritze wird etwa 0,1 ml Blut aus der linken A. carotis communis entnommen und mittels eines Blutgasanalysegerätes (Bayer Diagnostics GmbH Fernwald, Typ 865) ausgewertet.

Es werden folgende Werte bestimmt:

- pHa-Wert  $[-\log c(\text{H}^+)]$  arterieller pH-Wert
- paCO<sub>2</sub> [mmHg] arterieller Kohlendioxidpartialdruck
- paO<sub>2</sub> [mmHg] arterieller Sauerstoffpartialdruck
- HCO<sub>3</sub><sup>-a</sup> [mmol/l] arterielles aktuelles Bikarbonat
- BEa [mmol/l] arterieller Basenexzess

### 3.2.5.4 Enddiastolischer und –systolischer Durchmesser der linken Herzkammer und Fractional Shortening

Die Sonographische Untersuchung erfolgt mit einem GE Vingmed Ultrasound Ultraschallgerät (Horten, Norwegen) und einem 10 MHz GE Vingmed Linear-Schallkopf (Horten, Norwegen). Der linke Ventrikel wird transthorakal, von der linken parasternalen Position im Kurzachsenschnitt, bei 3,5 cm Eindringtiefe, im 2D-Mode dargestellt. Die Werte der enddiastolischen (LVDd) und endsystolischen (LVDs), linksventrikulären Kammer-Durchmesser werden im Motion-Mode (M-Mode) gemessen (siehe Abb. 5).

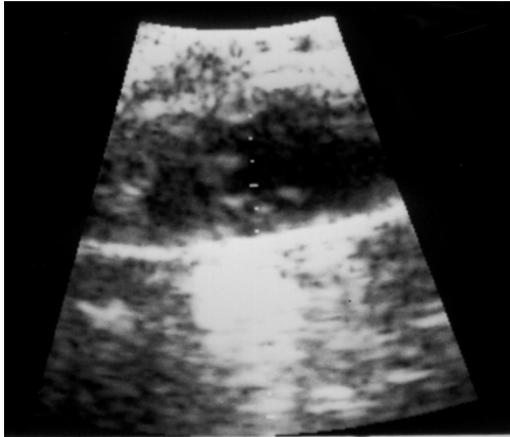


Bild A

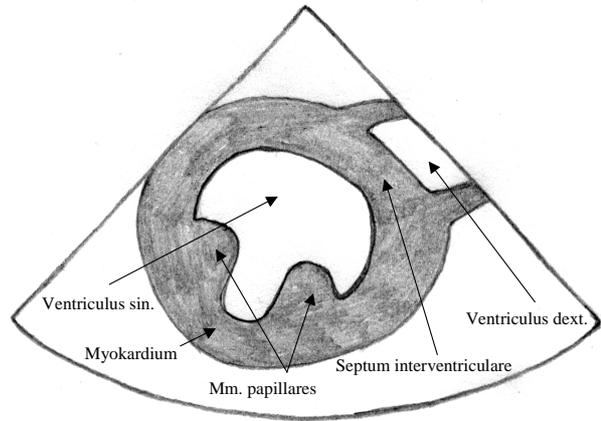


Bild B

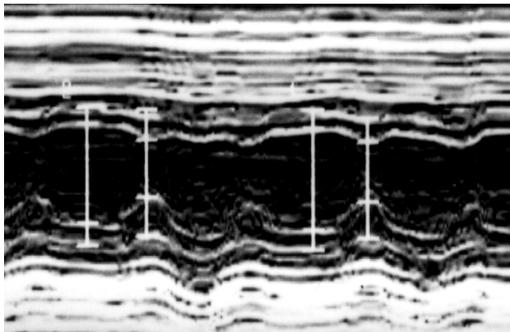


Bild C

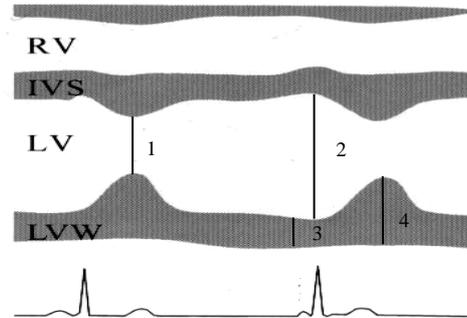


Bild D

**Abbildung 5: Kurzachsenansicht eines Mäuseherzens im B-Mode (A) mit Skizze (B) und im M-Mode (C) mit Skizze (D).**

Skizzen sind modifiziert nach POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1998)

RV = Rechter Ventrikel; IVS = Interventrikuläres Septum (Kammerscheidewand); LV = Linker Ventrikel; LVW = Myokardium vom linken Ventrikel.

1 = endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels (LVDs)

2 = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels (LVDd)

3 = enddiastolische Dicke der linken Kammerwand

4 = endsystolische Dicke der linken Kammerwand

Durch LVDd und LVDs lässt sich die linksventrikuläre, systolische Verkürzungsfraction, auch Fractional Shortening (FS) genannt, nach folgender Formel errechnen:

$$FS (\%) = \frac{LVDd - LVDs}{LVDd} \times 100$$

### **3.2.5.5 Herzfrequenz**

In den Gruppen, die zur echokardiographischen Untersuchung herangezogen werden, erfolgt die Überwachung der Herzfrequenz über ein im Ultraschall-Gerät integriertes Elektrokardiogramm. Die Frequenz wird dabei durch die Herzzyklen innerhalb der zwei Sekunden in der M-Mode-Messung festgehalten. Bei den Tieren in der Blutdruck-Untersuchung wird die Herzfrequenz über den Millar Mikro-Tip-Katheter ermittelt. Aus der Messung der Druckkurven der Herzaktion ergibt sich die Herzfrequenz. In den Vorversuchen wird die Frequenz des Herzschlages mit Hilfe eines Elektrokardiogramms anhand einer bipolaren Ableitung nach Einthoven bestimmt. Dazu führt man in die beiden Kniefalten und ca. einen Zentimeter kaudal der Achselhöhlen jeweils eine EKG-Nadel in die Haut ein. Das erfasste elektronische Signal wird über Verbindungskabel auf einen graphischen Rekorder des Schrittmachergerätes übertragen, der die Herzaktion bei einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 25 mm/s aufzeichnet.

### **3.2.5.6 Körperinnentemperatur**

Die Bestimmung der Körperinnentemperatur erfolgt über ein rektal eingeführtes, digitales Thermometer (Geratherm® Plus, Modell 2020, Fa. Geratherm Medical AG, Geschwenda) mit einem Messbereich von 28°C bis 42,9°C. Die Körpertemperatur wird mit Hilfe einer Wärmelampe und einer Wärmematte mit drei Wärmestufen aufrecht erhalten, die bei Bedarf ein- und ausgeschaltet werden.

### **3.2.5.7 Atemfrequenz**

Die Atemfrequenz wird durch Auszählen der Atembewegungen der Thoraxwand über einen Zeitraum von 30 s ermittelt.

### **3.2.5.8 Einschlafzeit**

Es wird die Zeit vom Versuchsbeginn, d.h. ab der Injektion des Anästhetikums bis zum Erlöschen des Stellreflexes gemessen.

### **3.2.5.9 Narkosetiefe**

Die Narkosetiefe wird in den Vorversuchen mit Hilfe verschiedener Reflexe alle zehn Minuten nach dem Erlöschen des Stellreflexes überprüft und die Reaktionen anhand eines Zwei-Punkte-Systems beurteilt. Dabei wertet man das vollständige Fehlen der Reflexantwort mit 0, eine sehr schwache Reaktion mit 1 und eine starke Reaktion mit 2 (positiv).

**Stellreflex:** Ein positiver Stellreflex zeigt sich, wenn sich das Tier selbständig aus der Rückenlage zurück in die Bauchlage drehen kann. Der genaue Zeitpunkt, zu dem das Tier diesen Reflex verliert oder in der Aufwachphase wieder erlangt, wird notiert.

**Lidreflex:** Der Lidreflex wird durch leichtes Berühren der Lidränder am medialen Augenwinkel mit einem vorher in eine isotone Salzlösung eingetunkten Watteträger ausgelöst. Er gilt als vorhanden, wenn das Tier mit einem Zwinkern oder einem leichten Zucken der Augenlider reagiert.

**Korneareflex:** Der Korneareflex wird durch das Berühren der Kornea mit einem zuvor in einer sterilen Kochsalzlösung befeuchteten Watteträger bestimmt. Der Reflex gilt beim Zucken der Augenlider als positiv.

**Zwischenzehenreflex:** Der Zwischenzehenreflex wird sowohl an der Vorder- als auch an der Hintergliedmaße geprüft. Der Reflex ist positiv, wenn das Zwicken mit einer anatomischen Pinzette in den Zwischenzehenbereich nach leichter Extension der Gliedmaße, ein deutliches Zucken oder Zurückziehen der Extremität bewirkt.

**Schwanzreflex:** Die Prüfung der Auslösbarkeit dieses Reflexes erfolgt durch das Zwicken mit einer anatomischen Pinzette im letzten hinteren Drittel des Schwanzes. Als positiv gilt ein Zucken des Hinterkörpers der Maus oder anderweitige Bewegungen, z.B. der Extremitäten.

**Hautkneifen:** Der „Pannikulusreflex“ wird ermittelt durch festes Kneifen mit einer chirurgischen Pinzette in der ventralen Region des Abdomens. Bei einem Zucken des Körpers gilt der Reflex als positiv.

**Tiefenschmerz:** Der Tiefenschmerz wird mit einer anatomischen Pinzette und durch festen Fingerdruck, an den Vorderzehenknochen (Phalanx 1 bis 3), sowohl an der Vorder- als auch an der Hintergliedmaße getestet. Der Reflex ist positiv, wenn das Zwicken ein Zucken der Gliedmaße auslöst.

### 3.2.5.10 Aufwachzeit

Gemessen wird die Zeit vom Versuchsende ab der Verabreichung der Antagonisten bis zum Wiedererlangen des Stellreflexes.

### 3.2.5.11 Verhalten nach Versuchsende

Das Tier wird bis zum Erreichen eines physiologischen Verhaltens nach dem Aufwachen (Wiedereinkehren des Stellreflexes) sorgfältig beobachtet. Zur Beurteilung des Verhaltens dienen die Körperhaltung und Bewegungsaktivität, das Haarkleid, die Futteraufnahme und die Reaktion auf Umweltreize.

### 3.2.5.12 Verhalten 24 Stunden nach Antagonisierung

24 Stunden nach der Antagonisierung wird das jeweilige Tier erneut genau beobachtet. Beurteilt werden die Körperhaltung und Bewegungsaktivität, die Reaktion auf Umweltreize, das Haarkleid und die Futtermittelaufnahme.

### 3.2.6 Rechnerische Auswertung und Ergebnisdokumentation

Stetige Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Für den Vergleich verbundener Messwerte, d.h. zeitlicher Verläufe innerhalb einer Gruppe wird der Friedman Test verwendet. Bivariate Vergleiche werden post-hoc mit dem Wilcoxon Test untersucht. Vergleiche der Gruppen zu festen Zeitpunkten werden mit dem Kruskal-Wallis Test durchgeführt und im Falle signifikanter Unterschiede mit dem post-hoc Mann-Whitney U Test näher untersucht. Scheffe Adjustierung wird verwendet, um bezüglich multiplen Testens zu adjustieren. Alle Tests sind zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Für die Auswertung wird das Programm SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago) verwendet.

Zur graphischen Darstellung der Daten werden Vertikal Bars, Linear und Scatter Plots und Box Plots verwendet. Die obere Begrenzungslinie der Box Plots Graphiken stellt das 75% Perzentil und die untere Begrenzungslinie das 25% Perzentil dar. Die durch die Plots horizontal unterbrochene schwarze Linie bezeichnet den Mittelwert und die schwarze durchgezogene Linie den Median. Die von den Plots vertikal nach oben und unten abgehenden Striche stellen das 90% und das 10% Quantil dar.

### 3.3 Ergebnisse

#### 3.3.1 Vorversuche

##### 3.3.1.1 Einschlafzeit

Die Einschlafzeit dauert vom Zeitpunkt der Injektion der Anästhetika bis zum Ausfall des Stellreflexes. Im Vergleich der unterschiedlich anästhesierten Tiergruppen (=Anästhesie-Gruppen) ist die Einschlafzeit bei K100+X20 mit 1,56 +/- 0,50 min am kürzesten. Bei K80+X10 brauchen die Tiere im mittel 2,03 +/- 0,90 min und bei K100+X5 2,13 +/- 0,31 min bis zum Ausfall des Stellreflexes. In der MMF-Gruppe liegt die Einschlafzeit bei 2,68 +/- 0,98 min und ist damit am längsten. Signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen der MMF- und der K100+X20-Gruppe bzw. K100+X5 und K100+X20. Tabelle 10 und Abbildung 6 geben einen Überblick über die Einschlafzeiten der vier Anästhesiegruppen.

**Tabelle 10: Die Einschlafzeit (min) der vier Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K100+X5</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>	<i>(4)</i>
<b>n</b>	11	12	8	8
<b>Mittelwert</b>	2,68	2,13	2,03	1,56
<b>SD</b>	0,98	0,31	0,90	0,50
<b>Median</b>	2,50	2	1,88	1,50
<b>Maximalwert</b>	5	3	4	2,50
<b>Minimalwert</b>	1,50	2	1,25	1
<b>p</b>	4	4		

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)

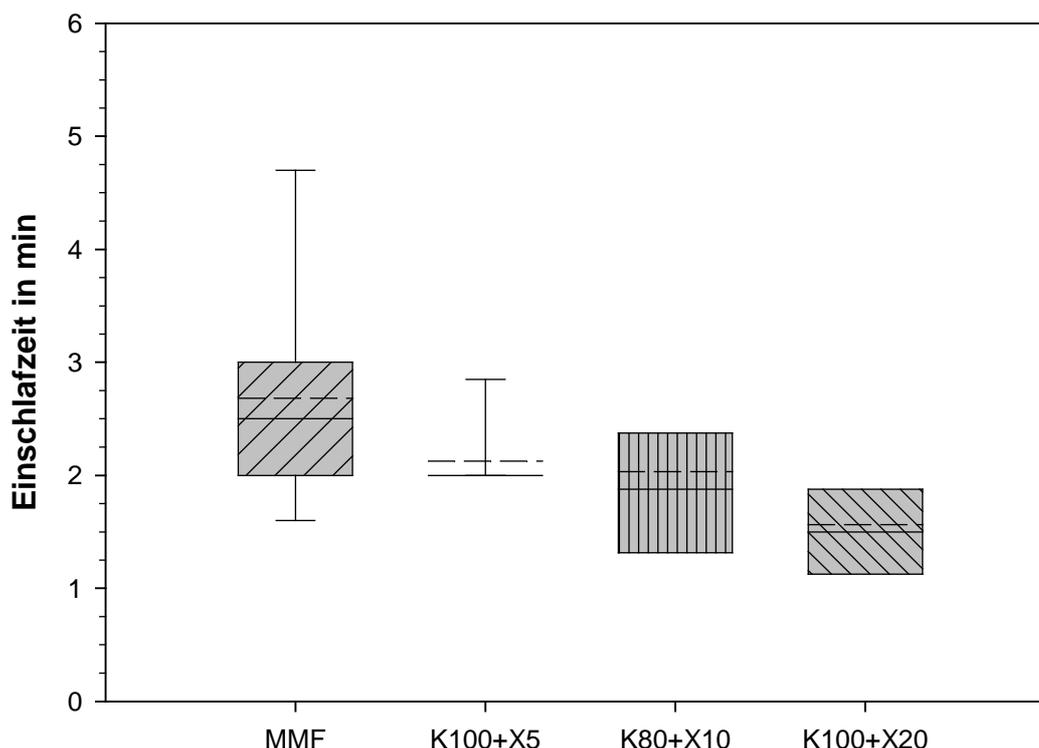
K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

SD = Standardabweichung

p = Signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 6: Graphische Darstellung der mittleren Einschlafzeit der vier Anästhesie-Gruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- = Mittelwert
- = Median

### 3.3.1.2 Reflexaktivitäten und chirurgische Toleranz

In der vorliegenden Studie gilt die chirurgische Toleranz für einen minimal invasiven Eingriff (z.B. Laparotomie, Präparieren der Arteria carotis communis für die Tip-Messung) als erreicht, wenn der Hautreflex, der vordere und hintere Zwischenzehenreflex sowie der Schwanzreflex negativ ausfallen oder nur eine sehr schwache Reaktion zu beobachten ist und, wenn die Herzfrequenz nach dem Hautschnitt keine deutliche Erhöhung (> 10%) zeigt. Das Testen des Lid- und des Kornealreflexes liefert in der vorliegenden Studie keine Aussage über die Narkosetiefe der Tiere, weshalb diese Parameter hier nicht zur Auswertung herangezogen werden. Eine Übersicht des Reflexstatus der Tiere ist in Tabelle 11, die der Herzfrequenz in Tabelle 12 und in Abbildung 7 aufgeführt.

Hinsichtlich der chirurgischen Toleranz bei der MMF-Gruppe zeigen 10 von 11 Tieren anhand der Reflexaktivität eine durchgehend ausreichende Schmerzausschaltung. Ein Tier zeigt nach 20 Minuten eine starke Reaktion auf den Hautreiz und am Ende der Narkosezeit

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

eine deutliche Reaktion beim Schwanzkneifen. Zwei Mäuse zeigen eine Reduktion in der Herzfrequenz nach dem Hautschnitt.

Eine Maus der Gruppe 2 (K100+X5) hat nach der Laparotomie eine erhöhte Herzfrequenz (> 10%), vier Tiere zeigen eine Reduktion der Herzfrequenz nach dem Hautschnitt. Bei sieben Tieren ergibt sich keine Veränderung dieses Parameters. Die Tiere dieser Gruppe zeigen insgesamt eine kurze Schlafzeit. Von 12 Mäusen zeigen 10 Tiere innerhalb von 35 bis 60 Minuten starke Gliedmaßenzuckungen, teilweise Bewegungen des Kopfes und verstärkte Reflexantwort. Da dies einem Zustand des Wachwerdens entspricht wird der Versuch mit einer Antagonisierung der betroffenen Tiere abgebrochen. Anhand dieser Ergebnisse kann die K100+X5-Gruppe nicht im Hauptversuch eingesetzt werden, da für die Durchführung der Hauptversuche eine 60-minütige ausreichend tiefe und analgetische Narkose erforderlich ist.

Eine Maus aus der Gruppe 3 (K80+X10) weist eine erhöhte Reflexantwort auf, zeigt nach der Laparotomie eine deutliche Erhöhung (> 10%) in der Herzfrequenz und macht nach 40 Minuten Schlafdauer einen wachen Eindruck, weshalb der Versuch bei diesem Tier abgebrochen wird. Alle anderen Tiere aus dieser Gruppe erlangen nach 10 Minuten die chirurgische Toleranz und halten sie bis Ende der festgelegten Untersuchungszeit durch.

In der Gruppe 4 (K100+X20) zeigen zwei Tiere nach dem Hautschnitt eine reduzierte Herzfrequenz. Beide Mäuse zeigen wie die restlichen sieben Tiere der Tgruppe alle eine A- und Hyporeflexie über die ganze Versuchszeit.

Innerhalb der vier Anästhesiegruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Herzfrequenz vor und nach Laparotomie.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 11:** Übersicht zum zeitabhängigen Reflexstatus der Tiere in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen. Aufgeführt ist die Anzahl der Tiere, die zum gegebenen Zeitpunkt A-, Hypo- oder Normoreflexie aufzeigen.

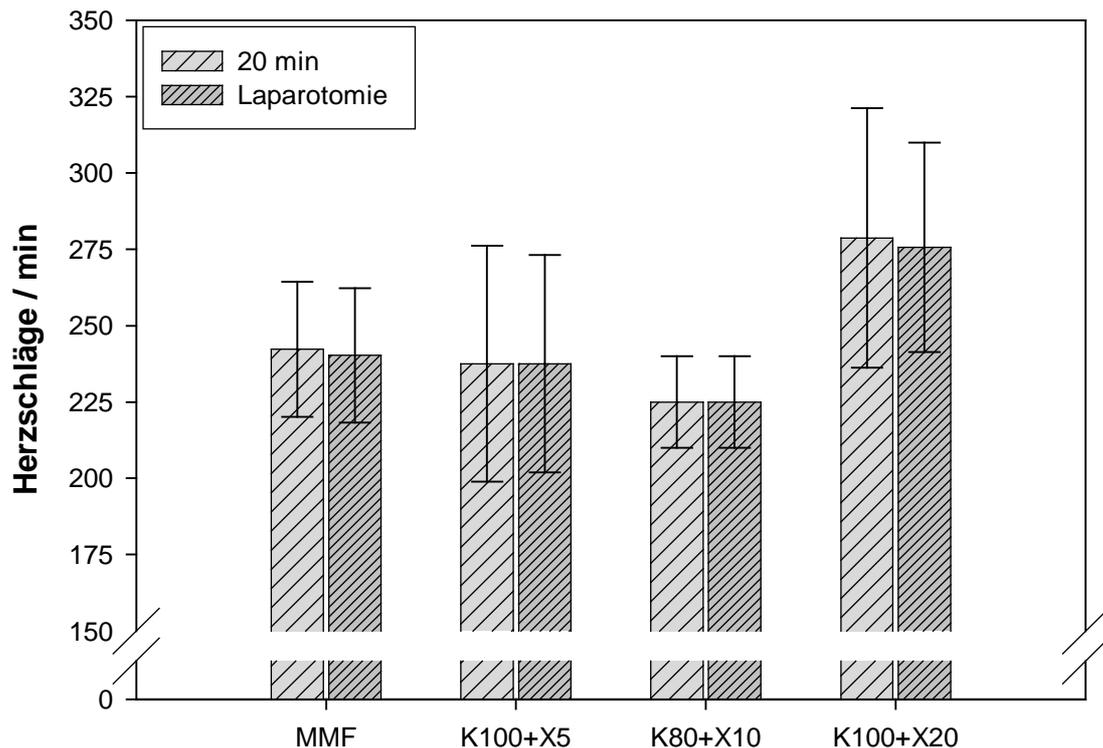
Zeit	10 min			20 min			30 min			40 min			50 min			60 min		
	A	H	N	A	H	N	A	H	N	A	H	N	A	H	N	A	H	N
<b>Schwanzreflex</b>																		
MMF (1)/(n=11)	8	3		10	1		7	4		8	3		7	3	1	3	7	1
K100+X5 (2)/(n=12)	5	4	3	8	3	1	7	4	1	1	6	3		4	3		1	5
K80+X10 (3)/(n=8)	6	1	1	6	1	1	6	1	1	6	1	1	4	3		4	3	
K100+X20 (4)/(n=8)	6	2		8			8			8			7	1		7	1	
<b>Zw. Vo.</b>																		
MMF (1)/(n=11)	11			11			10	1		11			11			10	1	
K100+X5 (2)/(n=12)	7	5		11	1		9	3		6	4		4	2	1	1	2	3
K80+X10 (3)/(n=8)	5	3		8			6	2		6	2		2	5		1	6	
K100+X20 (4)/(n=8)	6	2		8			8			8			8			8		
<b>Zw. Hi.</b>																		
MMF (1)/(n=11)	7	4		11			11			10	1		11			10	1	
K100+X5 (2)/(n=12)	3	7	2	7	4	1	6	4	2	4	5	1	2	5		1	2	3
K80+X10 (3)/(n=8)	3	5		7	1		4	4		5	2	1	1	6		1	6	
K100+X20 (4)/(n=8)	2	6		6	2		7	1		8			6	2		6	2	
<b>Hautreflex</b>																		
MMF (1)/(n=11)	11			10		1	10	1		10	1		11			10	1	
K100+X5 (2)/(n=12)	10	2		12			9	2	1	6	4		3	4			4	2
K80+X10 (3)/(n=8)	8			8			8			7		1	3	5		5	3	
K100+X20 (4)/(n=8)	7	1		8			8			8			8			8		
<b>Tief. Vo.</b>																		
MMF (1)/(n=11)	9	2		8	3		10	1		10	1		8	3		10	1	
K100+X5 (2)/(n=12)	7	5		7	5		5	6	1	4	5	1	2	3	2	1	2	3
K80+X10 (3)/(n=8)	4	4		3	5		2	6		1	7		1	5	1		6	1
K100+X20 (4)/(n=8)	5	3		5	3		4	4		3	5			8			8	
<b>Tief. Hi.</b>																		
MMF (1)/(n=11)	2	9		1	9	1	1	10		1	9	1	8	3		10	1	
K100+X5 (2)/(n=12)	3	8	1	3	8	1	2	8	2		8	2	1	2	4		1	5
K80+X10 (3)/(n=8)		8		1	7			8		1	6	1		6	1		6	1
K100+X20 (4)/(n=8)		8		1	7		1	7			7	1		8			8	

- min = Minuten
- A = Areflexie
- H = Hyporeflexie
- N = Normoreflexie
- MMF = Medetomidine/Midazolam/Fentanyl
- K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- n = Anzahl der Tiere in der Gruppe
- Zw. Vo. = Zwischenzehenreflex Vordergliedmaßen
- Zw. Hi. = Zwischenzehenreflex Hintergliedmaßen
- Tief. Vo. = Tiefenschmerz Vordergliedmaße
- Tief. Hi. = Tiefenschmerz Hintergliedmaße

**Tabelle 12:** Die durchschnittliche Herzfrequenz (Schläge/min) der vier Anästhesie-Gruppen 20 Minuten nach Einleitung der Anästhesie und unmittelbar nach der darauf folgenden Laparotomie.

Gruppe	20 Minuten		Laparotomie	
	MW	SD	MW	SD
MMF (1) / (n=11)	242	23	240	23
K100+X5 (2) / (n=12)	237	40	237	37
K80+X10 (3) / (n=8)	225	16	225	16
K100+X20 (4) / (n=8)	278	45	275	36

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
 MW = Mittelwert  
 SD = Standardabweichung



**Abbildung 7:** Graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz der vier verschiedenen Anästhesiegruppen, unmittelbar vor und nach Laparotomie.

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### 3.3.1.3 Atemfrequenz

Eine Übersicht zu den Ergebnissen der Atemfrequenz-Messungen geben Tabelle 13 sowie die Abbildung 8 und 9. Danach liegt in der Gruppe MMF der Anfangswert im Mittel bei  $122 \pm 19$  Zügen/min. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem kontinuierlichem Anstieg der Atemfrequenz, die zum Zeitpunkt  $t = 60$  einen Mittelwert von  $179 \pm 58$ /min erreicht. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der MMF- und K100+X5-, K80+X10- bzw. K100+X20-Gruppe zu den Zeitpunkten  $t = 10, 20$  und  $30$ . Zum Zeitpunkt  $t = 40$  besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der MMF- und K100+X20-Gruppe und zum Zeitpunkt  $60$  zwischen der MMF- und K80+X10-Gruppe. Innerhalb der MMF-Gruppe ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Zeitpunkt  $t = 10$  und  $t = 20, 30, 40, 50$  bzw.  $60$ , zwischen Zeitpunkt  $t = 20$  und  $t = 30, 40, 50$ , bzw.  $60$ , zwischen  $t = 30$  und  $t = 40, 50$  bzw.  $60$  und zwischen  $t = 40$  und  $t = 60$ . Die hohen Standardabweichungen in dieser Gruppe kommen durch eine Maus, die hechelnde Atmung mit einer Atemfrequenz von  $270$ /min bei  $t = 30$ ,  $315$ /min bei  $t = 40$  und bei  $t = 50$  bzw.  $60$   $345$ /min zeigt, zustande.

Die mittleren Atemfrequenzen in den Gruppen K100+X5, K80+X10 und K100+X20 differieren nicht stark. In der Gruppe K100+X5 liegt sie anfangs bei  $167 \pm 21$ /min und steigt gegen Ende der Narkose auf  $170 \pm 13$ /min an. Die Gruppe K80+X10 zeigt zu Beginn der Messung eine durchschnittliche Atemfrequenz von  $169 \pm 13$ /min und sinkt zum Ende der Narkose auf  $141 \pm 11$ /min ab. In der Gruppe K100+X20 liegt die Atemfrequenz anfangs im Mittel bei  $178 \pm 12$ /min. Zum Zeitpunkt  $t = 60$  ist sie auf  $164 \pm 8$ /min abgesunken. Zwischen K100+X5 und K80+X10 besteht zum Ende der Narkose in der mittleren Atemfrequenz ein signifikanter Unterschied. Innerhalb der K100+X5-Gruppe ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt  $t = 20$  und  $t = 30$  festzustellen.

Zum Zeitpunkt  $t = 60$  zeigt sich in Gruppe K80+X10 ein signifikanter Unterschied zu Gruppe K100+X20. Innerhalb der Gruppe K80+X10 ist zwischen  $t = 10, 20, 30, 40, 50$  und  $t = 60$  ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Auch zwischen  $t = 40$  und  $t = 50$  besteht ein signifikanter Unterschied. Innerhalb der Gruppe K100+X20 besteht zwischen  $t = 10$  und  $t = 20, 40, 50$ , bzw.  $60$  ein signifikanter Unterschied, so wie zwischen  $t = 40$  und  $t = 50$ .

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 13:** Zeitabhängige mittlere Atemfrequenzen (Züge/min) in den vier Anästhesie-Gruppen.

Gruppe	10 Minuten		20 Minuten		30 Minuten		40 Minuten		50 Minuten		60 Minuten	
	MW	SD										
<b>MMF</b> (1)	122	19	129	15	158	40	171	52	175	59	179	58
<i>n</i>	11		11		11		11		11		11	
<i>p</i> <sub>1</sub>	2/3/4		2/3/4		2/3/4		4				3	
<i>p</i> <sub>2</sub>	20-60		30-60		40-60		60					
<b>K100+X5</b> (2)	167	20	171	17	164	17	163	18	159	14	170	13
<i>n</i>	12		12		12		10		7		5	
<i>p</i> <sub>1</sub>	1		1		1						3	
<i>p</i> <sub>2</sub>			30									
<b>K80+X10</b> (3)	169	13	177	19	166	16	171	11	157	12	141	11
<i>n</i>	8		8		8		7		7		7	
<i>p</i> <sub>1</sub>	1		1		1						1/2/4	
<i>p</i> <sub>2</sub>	60		60		60		50-60		60			
<b>K100+X20</b> (4)	178	12	172	12	174	12	172	9	165	7	164	8
<i>n</i>	8		8		8		8		8		8	
<i>p</i> <sub>1</sub>	1		1		1		1				3	
<i>p</i> <sub>2</sub>	20,40-60						50					

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

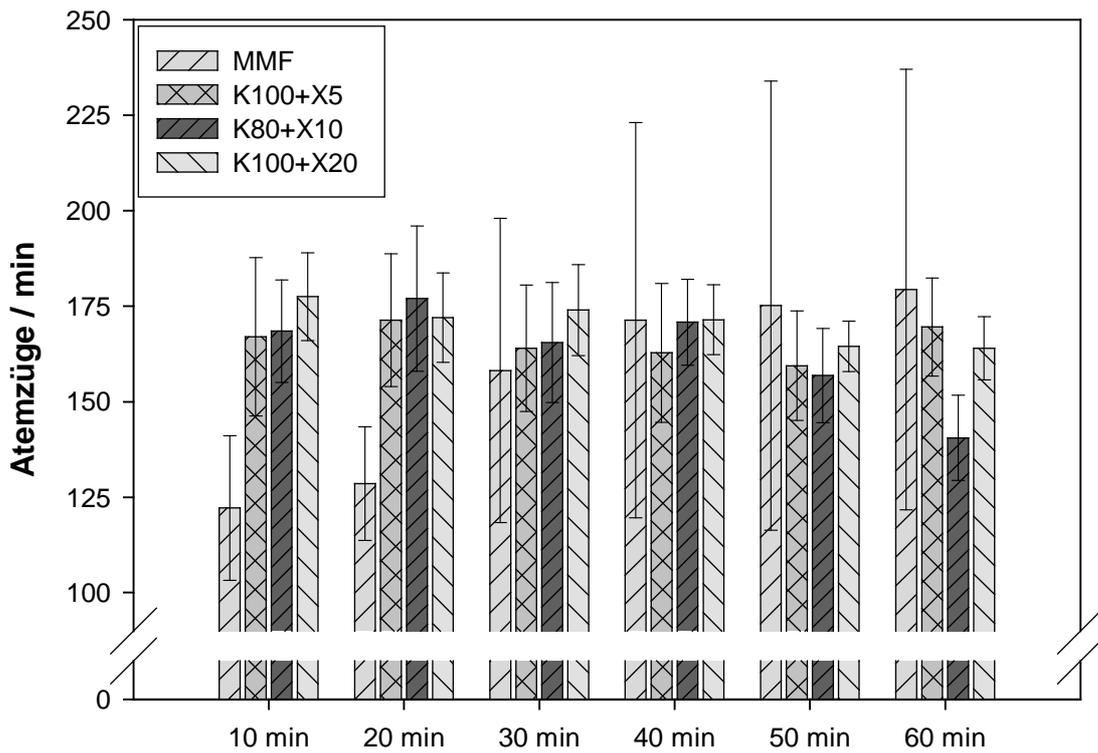
MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

*n* = Anzahl der Tiere in der Gruppe

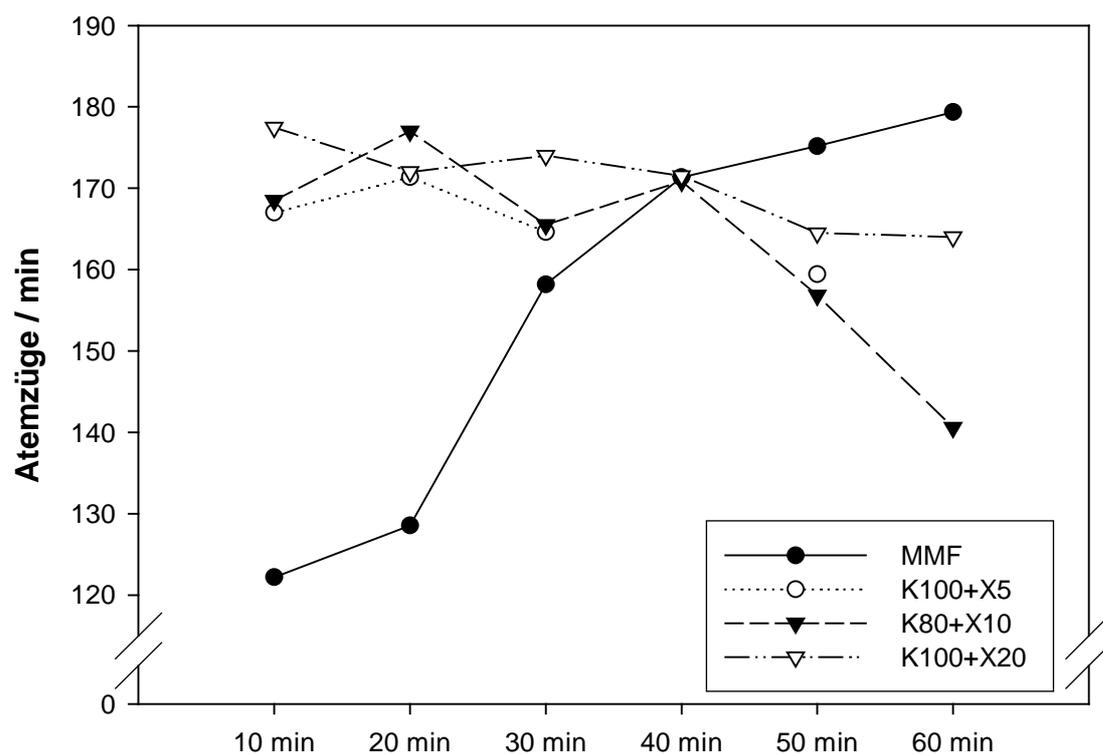
*p*<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.

*p*<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt *t*



**Abbildung 8: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Atemfrequenz in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)



**Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der vier Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### 3.3.1.4 Herzfrequenz

Eine Übersicht zu den Ergebnissen der Herzfrequenz- (HF) Messungen geben Tabelle 14 sowie Abbildung 10 und 11. Demnach liegt in der Gruppe MMF der mittlere HF-Wert beim ersten Messzeitpunkt bei  $242 \pm 23/\text{min}$ . Im weiteren Verlauf kommt es zu einer kontinuierlichen Steigerung der Frequenz, so dass sie bei  $t = 60$  einen Endwert von  $344 \pm 63/\text{min}$  und somit den höchsten Wert unter den Gruppen erreicht. Im Vergleich zum Wert  $t = 20$  und  $t = 30$  treten signifikante Unterschiede bei  $t = 40, 50$  und  $60$  auf, und verglichen mit  $t = 40$  ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei  $t = 60$ . Zum Zeitpunkt  $t = 40$  besteht ein signifikanter Unterschied zwischen MMF- und K80+X10-HF-Werten. Verglichen mit der MMF-Gruppe tritt in allen Ketamin/Xylazin-Gruppen zum  $t = 50$  und  $60$  ein signifikanter Unterschied auf.

Der Anfangswert der Gruppe K100+X5 liegt im Durchschnitt bei  $238 \pm 40/\text{min}$ . Anschließend steigt der Wert leicht an und erreicht einen Endwert von  $261 \pm 29$ . Zum Zeitpunkt  $t = 20$  tritt ein signifikanter Unterschied zu  $t = 30$  auf. Ein signifikanter Unterschied besteht bei  $t = 20$  zu K100+X20 und bei  $t = 40$  bzw.  $50$  zu K80+X10.

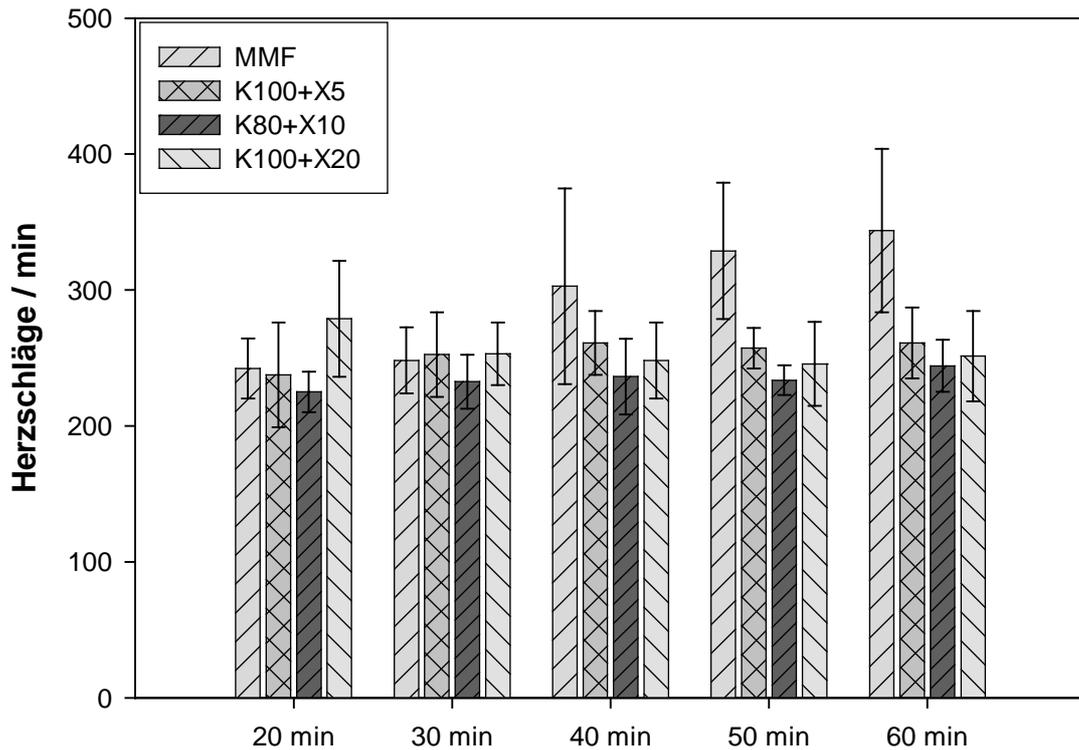
In der Gruppe K80+X10 ergibt sich mit einem Mittelwert von  $225 \pm 16/\text{min}$  der niedrigste Anfangswert unter den Anästhesiegruppen. Es kommt zu einem leichten Anstieg der Herzfrequenz und am Ende der Messung liegt der durchschnittliche Wert bei  $244 \pm 21/\text{min}$ . Zum  $t = 20$  und  $t = 40$  ergibt sich zu  $t = 60$  ein signifikanter Unterschied. Zum Anfangswert ist ein signifikanter Unterschied zu Gruppe K100+X20 festzustellen.

Der höchste Anfangswert ist mit  $279 \pm 45/\text{min}$  bei Gruppe K100+X20 zu verzeichnen. Anders als bei den schon erwähnten Gruppen kommt es bis dort zur 30. Minute zu einem raschen Abfall der Herzfrequenz. Im weiteren Verlauf sinkt die Herzfrequenz geringgradig, steigt dann wieder bis zum Zeitpunkt  $t = 60$  bis auf  $251 \pm 36/\text{min}$  an. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Werten bei  $t = 20$  und  $t = 40$  bzw.  $t = 50$ .

**Tabelle 14: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) in den vier Anästhesie-Gruppen.**

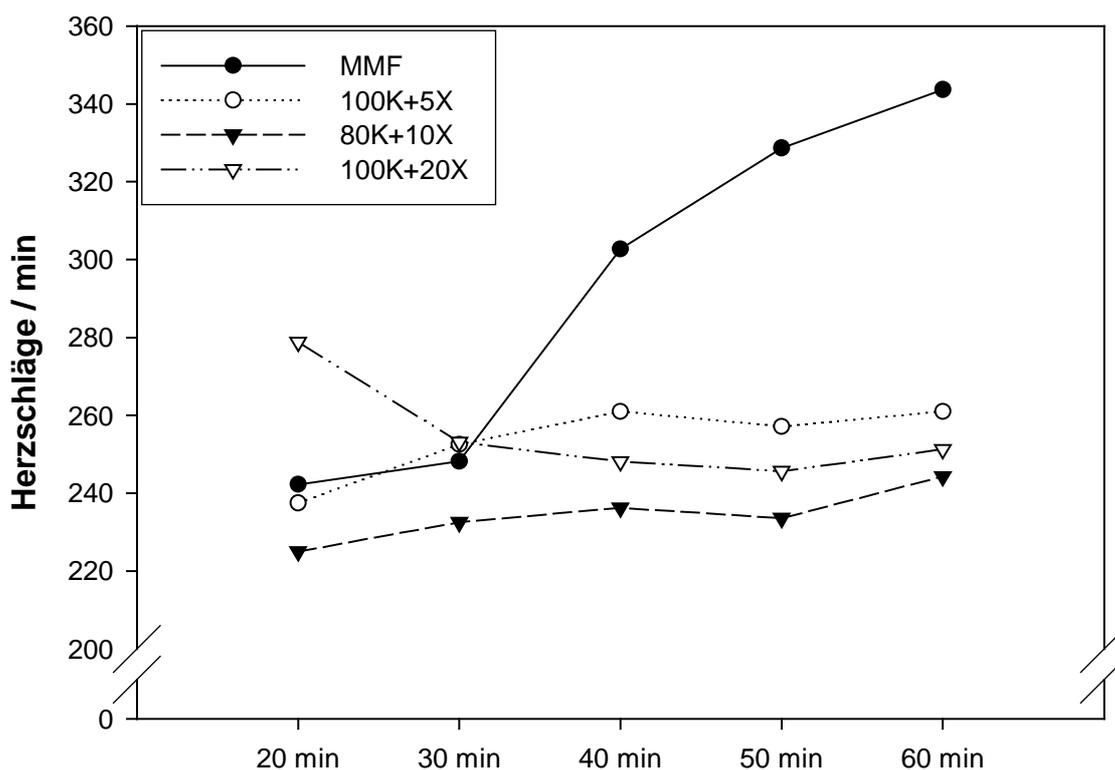
<i>Gruppe</i>	<i>20 Minuten</i>		<i>30 Minuten</i>		<i>40 Minuten</i>		<i>50 Minuten</i>		<i>60 Minuten</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>								
<b><i>MMF (1)</i></b>	242	23	248	25	303	76	329	53	344	63
<i>n</i>	11		11		11		11		11	
<i>p</i> <sub>1</sub>					3		2/3/4		2/3/4	
<i>p</i> <sub>2</sub>	40-60		40-60		60					
<b><i>K100+X5 (2)</i></b>	238	40	253	33	261	25	257	16	261	29
<i>n</i>	12		12		10		7		5	
<i>p</i> <sub>1</sub>	4				3		1/3		1	
<i>p</i> <sub>2</sub>	30									
<b><i>K80+X10 (3)</i></b>	225	16	233	21	236	30	234	12	244	21
<i>n</i>	8		8		8		7		7	
<i>p</i> <sub>1</sub>	4				1/2		1/2		1	
<i>p</i> <sub>2</sub>	60				60					
<b><i>K100+X20 (4)</i></b>	279	45	253	25	248	30	246	33	251	36
<i>n</i>	8		8		8		8		8	
<i>p</i> <sub>1</sub>	3						1		1	
<i>p</i> <sub>2</sub>	40-50									

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 MW = Mittelwert  
 SD = Standardabweichung  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
*p*<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.  
*p*<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 10: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)



**Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der vier verschiedenen Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

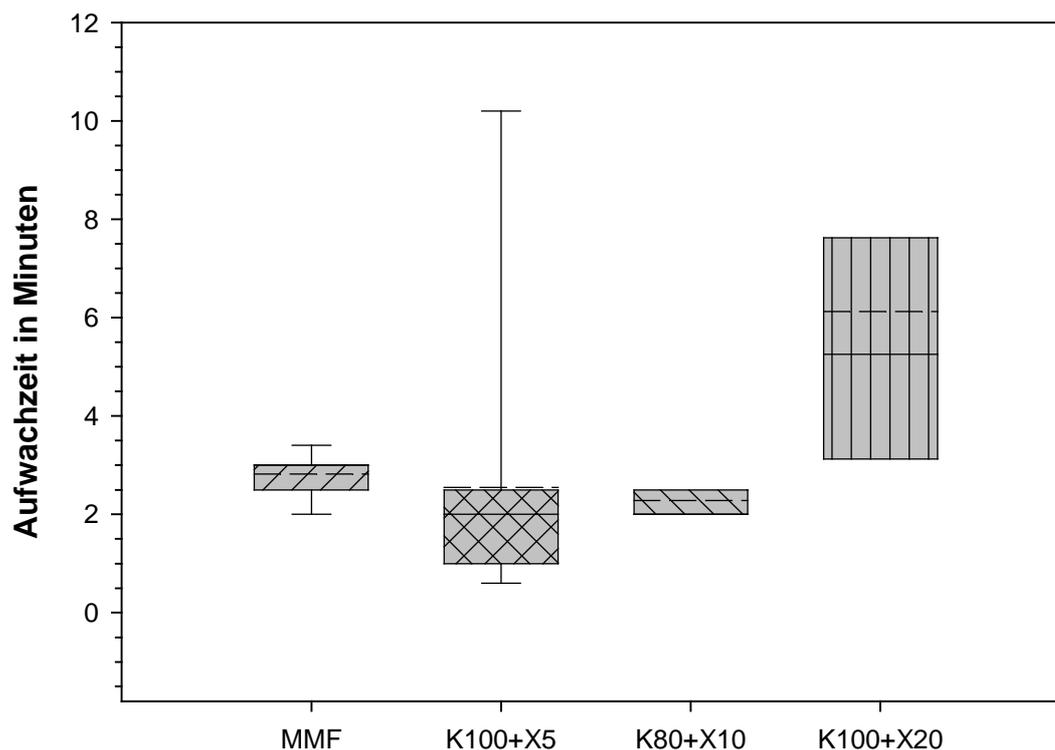
### 3.3.1.5 Aufwachzeit

Die Aufwachzeit beschreibt den Zeitraum vom Zeitpunkt der Antagonisierung der Anästhetika bis zum Wiedererreichen des Stellreflexes. Im Vergleich der vier Anästhesie-Gruppen ist die Aufwachzeit bei K100+X20 mit 6,13 +/- 4,05 min am längsten. Bei MMF brauchen die Tiere im Mittel 2,82 +/- 0,46 min und bei K100+X5 2,55 +/- 3,23 min bis zum Wiedererreichen des Stellreflexes. In Gruppe K80+X10 liegt die Aufwachzeit bei 2,29 +/- 0,81 min und ist am kürzesten. Signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen den Ergebnissen der Gruppe MMF und denen der drei Ketamin/Xylazin-Gruppen. Gruppe K100+X20 unterscheidet sich signifikant von K100+X5 und K80+X10. Eine Übersicht zu den mittleren Aufwachzeiten der Mäuse in den vier Anästhesiegruppen ist in Tabelle 15 und Abbildung 12 wiedergeben.

**Tabelle 15:** Aufwachzeiten (min) nach Antagonisierung der vier Anästhesiekombinationen.

Gruppe	MMF (1)	K100+X5 (2)	K80+X10 (3)	K100+X20 (4)
n	11	12	8	8
Mittelwert	2,82	2,55	2,29	6,13
SD	0,46	3,23	0,81	4,05
Median	3	2	2	5,25
Maximalwert	3,50	12	4	15
Minimalwert	2	0,50	1,50	2,50
p	2/3/4	4	4	

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
 SD = Standardabweichung  
 p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 12:** Graphische Darstellung der durchschnittlichen Aufwachzeit nach Antagonisierung der vier verschiedenen Anästhesiekombinationen.

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 - - - - - = Mittelwert  
 ————— = Median

### 3.3.1.6 Verhalten nach der Narkose

Alle Tiere aus der MMF-Gruppe (n = 11) zeigen in den ersten 20 Minuten nach der Narkose ein reduziertes Verhalten mit einem leicht aufgekümmten Rücken, leicht gestäubten Haaren und verminderter Reaktion auf äußere Reize. Bei drei Tieren ist nach fünf Minuten, bei fünf Tieren nach 10 Minuten und bei drei Tieren nach zwanzig Minuten eine Hypermotorik zu beobachten. Nach 30 Minuten zeigen acht Tiere ein leicht reduziertes Verhalten und zwei davon zeigen zusätzlich eine Hypermotorik. Drei Tiere scheinen in einem schlechten Allgemeinbefinden zu sein. Diese sitzen mit stark aufgekümmten Rücken, gestäubten Haaren, reduzierter Atmung und geschlossenen Lidern am Käfigrand und nehmen an ihrer Umgebung nicht Anteil. Nach 40 Minuten nimmt der Anteil der Tiere mit diesem Verhalten zu, so dass neun Mäuse betroffen sind, während 2 Tiere ein leicht reduziertes Verhalten zeigen. Bei t = 50 und 60 zeigen alle Tiere ein schlechtes Allgemeinbefinden. Die Mäuse sind jedoch jederzeit weckbar. Dieser Zustand hält bis sieben Stunden nach Antagonisierung an. Dann fangen die Tiere an sich zu bewegen und sie reagieren vermehrt auf äußere Reize. Nach neun Stunden zeigen alle Tiere wieder ihr Normalverhalten. Auch nach 24 Stunden ist das Allgemeinbefinden bei allen Tieren ungestört. Sie zeigen physiologische Körperhaltung bei normaler Orientierung, Bewegungsaktivität und Futteraufnahme. Insgesamt gesehen auffallend in dieser Gruppe ist, dass die Tiere zuerst ein reduziertes Verhalten zeigen und dann alle zunehmend apathisch werden. Es ist zu erwähnen, dass keines der Tiere in dieser Gruppe gestorben ist.

In der Dosierungsgruppe Ketamin (100mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg) (K100+X5) zeigen alle Tiere ein sehr ähnliches Verhalten. Am Anfang sind die Mäuse ruhig, zeigen dann eine Hypermotorik und haben ein mehr oder weniger gestörtes Gleichgewicht (unsicherer Gang, Kreisbewegungen), das sich mit der Zeit wieder bessert. Nach fünf Minuten sind neun Mäuse reduziert in ihrem Verhalten, wovon ein Tier Hypermotorik aufweist. Drei Mäuse sind bei schlechtem Allgemeinbefinden. Nach 10 Minuten wird bei 10 Tieren ein reduziertes Verhalten beobachtet, fünf davon zeigen Hypermotorik. Zwei Mäuse zeigen ein schlechtes Allgemeinbefinden. Nach 20, 30, 40 und 50 Minuten zeigen alle Tiere ein reduziertes Allgemeinbefinden. Hypermotorik zeigen 10 Tiere bei Minute 20 und 30, nach 40 und 50 Minuten dahingegen die ganzen Tiere. Nach 60 Minuten zeigen drei Tiere ein normales Verhalten, neun dagegen sind in ihrem Verhalten reduziert mit Hypermotorik. Zwei Stunden nach Antagonisierung ist das Allgemeinbefinden bei allen Mäusen ungestört. Diese zeigen physiologische Körperhaltung bei normaler Orientierung und Bewegungsaktivität. Nach 24 Stunden ist dies ebenso gegeben.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Die Tiere aus der Anästhesiegruppe 3 (K80+X10) zeigen alle eine Stunde lang ein reduziertes Verhalten mit gestäubtem Haarkleid, leicht aufgekümmtem Rücken, und Gleichgewichtsstörungen (unsicherer Gang, beim Gehen zur Seite hinfallend). Anfangs sind die Tiere wie bei Gruppe 2 (K100+X5) ruhig. Dann zeigen sie Hypermotorik und Gleichgewichtsstörungen. Hypermotorik ist nach 20 Minuten bei einem Tier und nach 30 Minuten bei sechs Tieren vorhanden. Ab der 40. Minute bis zur 60. zeigen alle Tiere eine Erhöhung der Bewegungsaktivität. Zwei Stunden nach der Antagonisierung sind alle Tiere bei gutem Allgemeinbefinden. Auch nach 24 Stunden ist dies gegeben.

In der Anästhesiegruppe 4 (K100+20) zeigen nach fünf Minuten drei Tiere ein mäßig reduziertes und fünf Tiere ein stark reduziertes Verhalten. Nach 10, 20 und 30 Minuten sind sieben Mäuse bei mäßig reduziertem und 1 Maus bei schlechtem Allgemeinbefinden. Davon zeigt bei  $t = 10$  eine Maus Hypermotorik, bei  $t = 20$  und 30 zeigen dies jeweils sechs Tiere. Zur 40., 50. und 60. Minute zeigen alle Mäuse ein reduziertes Verhalten. Davon zeigen bei  $t = 40$  sieben Tiere und bei  $t = 50$  und 60 alle Mäuse der Gruppe Hypermotorik. Zwei Stunden nach Antagonisierung sind alle Tiere im Allgemeinbefinden noch reduziert mit leicht gestäubtem Haarkleid, leicht aufgekümmtem Rücken, Hypermotorik und Gleichgewichtsstörungen. Nach drei und vier Stunden zeigen die Tiere noch ein mäßig reduziertes Verhalten mit Verbesserung des Gleichgewichtes. Sechs Stunden nach Antagonisierung zeigen die Tiere ein physiologisches Verhalten. Das Allgemeinbefinden ist 24 Stunden nach Antagonisierung bei allen Tieren dieser Gruppe wieder ungestört. Eine Übersicht zum Allgemeinbefinden der Tiere der vier Anästhesiegruppen gibt Tabelle 16.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 16:** Anzahl der Tiere in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen, die zum angegebenen Zeitpunkt nach der Narkose ein gutes, reduziertes oder ein schlechtes Allgemeinbefinden zeigen.

MMF (1) (n=11)	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	2 h	3 h	4 h	24 h
gut											11
reduziert	11	11	11	8	2						
schlecht				3	9	11	11	11	11	11	
K100+X5 (2) (n=12)	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	2 h	3 h	4 h	24 h
gut							3	12	12	12	12
reduziert	9	10	12	12	12	12	9				
schlecht	3	2									
K80+X10 (3) (n=8)	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	2 h	3 h	4 h	24 h
gut								8	8	8	8
reduziert	8	8	8	8	8	8	8				
schlecht											
K100+X20 (4) (n=8)	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	2 h	3 h	4 h	24 h
gut											8
reduziert	3	7	7	7	8	8	8	8	8	8	
schlecht	5	1	1	1							

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K100+X5 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg)

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

gut = physiologische Körperhaltung, Reaktion auf Umweltreize, normale Aktivität, anliegendes und glänzendes Haarkleid.

reduziert = leicht aufgekrümmter Rücken, reduzierte Bewegungsaktivität mit Rückzugsverhalten oder Hypermotorik, Gleichgewichtsstörungen, reduzierte Reaktion auf Umweltreize, leicht gestäubtes Haarkleid, reduzierte Futteraufnahme.

schlecht = stark aufgekrümmter Rücken, stark gestäubtes Haarkleid, Apathie, keine oder minimale Reaktion auf Umweltreize, halb bis ganz geschlossene Augen, keine Futteraufnahme.

### 3.3.2 Hauptversuche

#### 3.3.2.1 Echokardiographie

##### **Atemfrequenz**

Eine Übersicht zu den Ergebnissen der Atemfrequenz- (AF) Messungen geben Tabelle 17 sowie die Abbildungen 13 und 14. Danach zeigt die Gruppe MMF bei einem Anfangswert von  $148 \pm 17$  Zügen / min im Mittel den niedrigsten Wert aller Gruppen. Im weiteren zeitlichen Verlauf kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Atemfrequenz, die zum Zeitpunkt  $t = 60$  einen Mittelwert von  $187 \pm 17$ /min erreicht. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den MMF- und den K80+X10- bzw. den K100+X20-Ergebnissen zu den Zeitpunkten  $t = 10, 20, 30$  und  $40$ . Zum Zeitpunkt  $t = 50$  besteht ebenfalls ein signifikanter Ergebnisunterschied zwischen der MMF- und K100+X20-Gruppe. Innerhalb der MMF-Gruppe ergibt sich ein signifikanter Unterschied jeweils zwischen Zeitpunkt  $t = 10$  und  $t = 20, 30, 40, 50$  bzw.  $60$ , zwischen Zeitpunkt  $t = 20$  und  $t = 30, 40, 50$ , bzw.  $60$ , zwischen  $t = 30$  und  $t = 50$  bzw.  $60$ , zwischen  $t = 40$  und  $t = 50$  bzw.  $60$  sowie zwischen  $t = 50$  und  $t = 60$ .

Die Atemfrequenzen in den Gruppen 3 (K80+X10) und 4 (K100+X20) bewegen sich im ähnlichen Bereich. In der Gruppe K80+X10 liegt sie anfangs im Mittel bei  $197 \pm 14$ /min und sinkt gegen Ende der Narkose auf  $179 \pm 37$ /min ab. Die Gruppe K100+X20 zeigt zu Beginn der Messung eine durchschnittliche Atemfrequenz von  $207 \pm 19$ /min und sinkt zum Ende der Narkose auf  $187 \pm 17$ /min ab.

Zwischen den Gruppen MMF, K80+X10 und K100+X20 besteht zum Zeitpunkt  $t = 10, 20, 30$  und  $40$  ein signifikanter Atemfrequenz-Unterschied. Auch zum Zeitpunkt  $t = 50$  ergibt sich zwischen der MMF- und der K80+X10-Gruppe ein signifikanter Unterschied.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 17: Zeitabhängige mittlere Atemfrequenz (Züge/min) in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>10 Minuten</i>		<i>20 Minuten</i>		<i>30 Minuten</i>		<i>40 Minuten</i>		<i>50 Minuten</i>		<i>60 Minuten</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>										
<b><i>MMF (1)</i></b> <i>(n=10)</i>	148	17	158	20	168	22	174	18	180	19	187	17
<i>p<sub>1</sub></i>	2/3		2/3		2/3		2/3		3			
<i>p<sub>2</sub></i>	20-60		30-60		50,60		50,60		60			
<b><i>K80+X10 (2)</i></b> <i>(n=10)</i>	197	14	201	20	205	24	204	25	199	23	179	37
<i>p<sub>1</sub></i>	1		1		1		1					
<i>p<sub>2</sub></i>												
<b><i>K100+X20 (3)</i></b> <i>(n=10)</i>	207	19	205	12	208	11	208	13	200	11	187	17
<i>p<sub>1</sub></i>	1		1		1		1		1			
<i>p<sub>2</sub></i>												

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

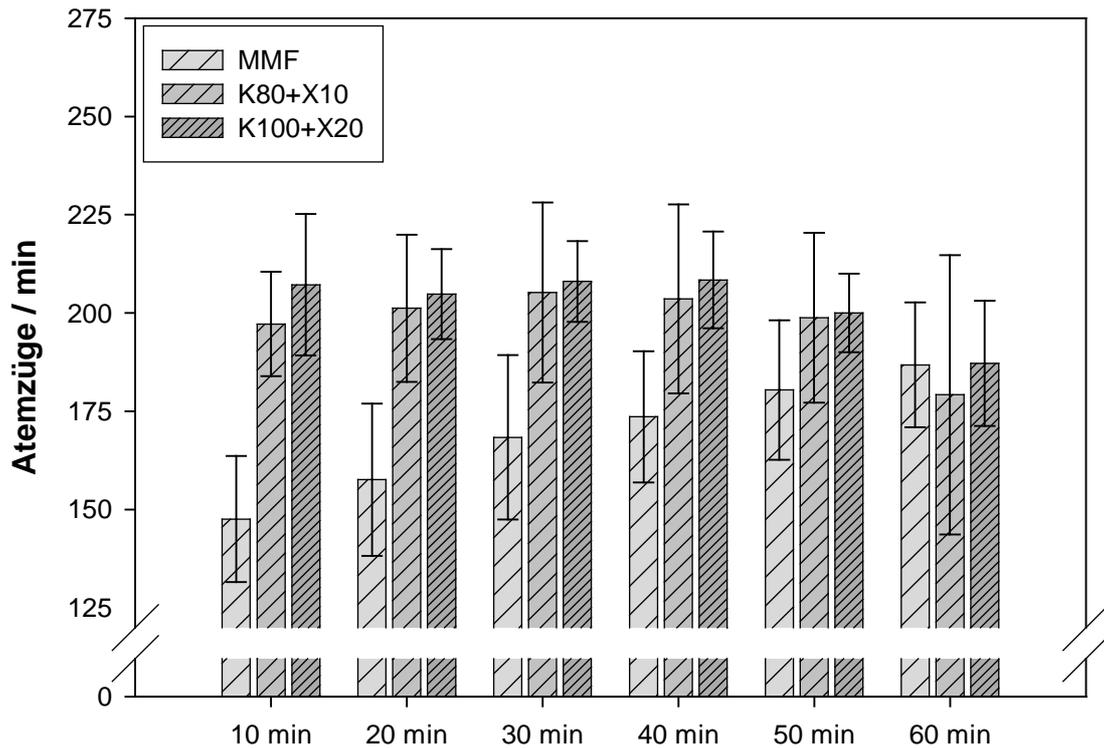
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

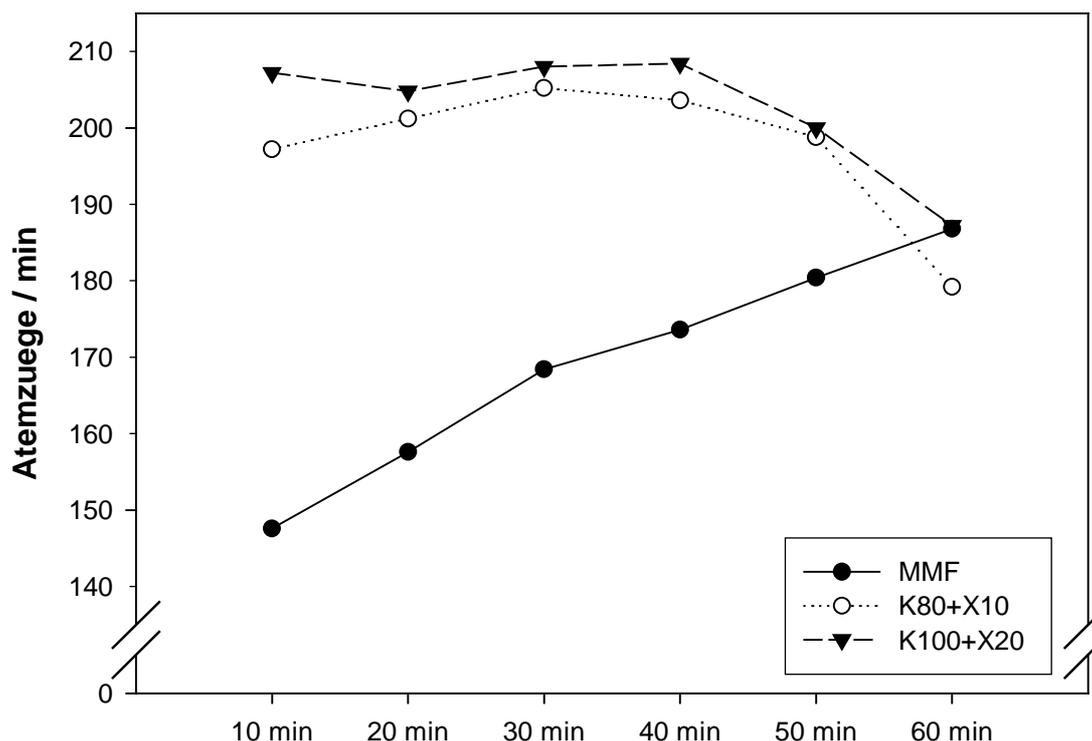
*p<sub>1</sub>* = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.

*p<sub>2</sub>* = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 13: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Atemfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesigruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)



**Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der drei Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### Herzfrequenz

Eine Übersicht zu den Ergebnissen der Herzfrequenz- (HF) Messungen geben Tabelle 18 sowie die Abbildungen 15 und 16. Danach zeigt die Gruppe MMF die höchsten Messwerte unter allen Gruppen. Beim ersten Messzeitpunkt liegt die Herzfrequenz bei einem durchschnittlichen Wert von 289 +/- 29 /min. Bis zum Zeitpunkt t = 60 steigt die Herzfrequenz stark an und erreicht einen Mittelwert von 352 +/- 14 /min. Zwischen den beiden Ketamin/Xylazin-Gruppen 3 u. 4 kann zum t = 60 ein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz festgestellt werden. Innerhalb der MMF-Gruppe ergibt sich zwischen t = 20 und t = 40 bzw. 60 sowie zwischen t = 40 und t = 60 eine signifikant unterschiedliche Herzfrequenz.

In Gruppe 3 (K80+X10) liegt die mittlere Herzfrequenz zu Beginn bei 270 +/- 28/min, steigt anschließend an und erreicht zum Ende einen Wert von 310 +/- 22/min. Zu den Zeitpunkten t

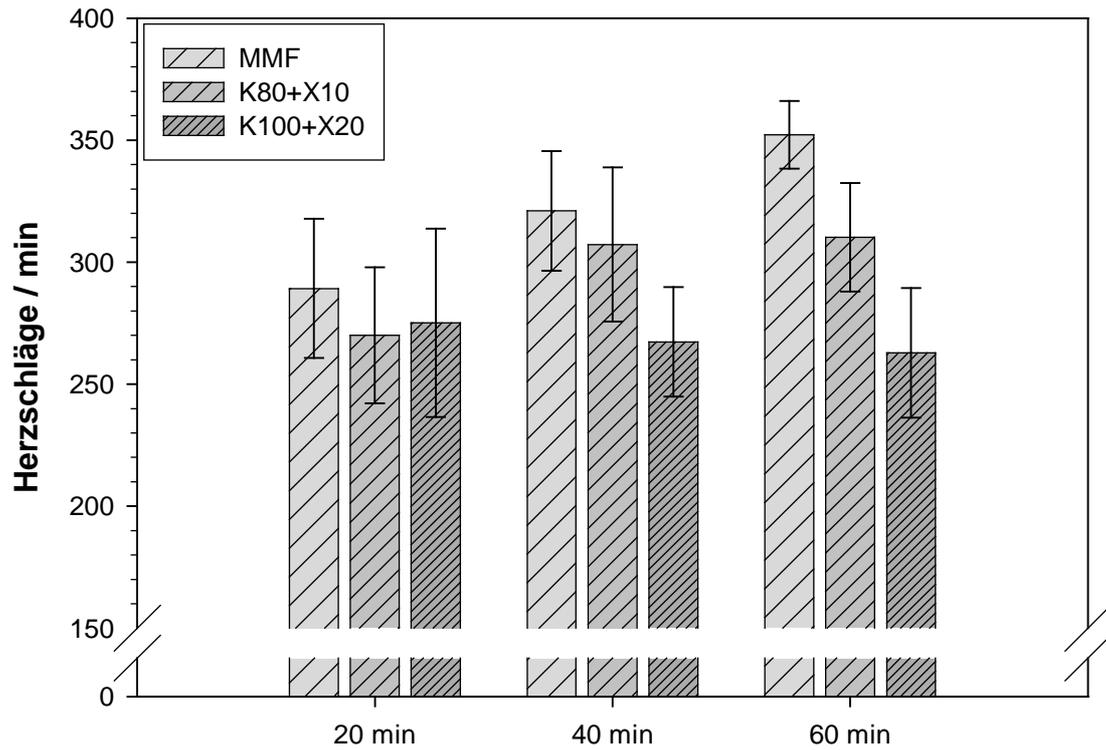
## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

= 40 und t = 60 zeigt Gruppe 3 einen signifikanten Unterschied zur Gruppe 4 (K100+X20). Vom Anfangswert unterscheiden sich die Werte bei t = 40 und t = 60 signifikant. Die Herzfrequenz in Gruppe 4 (K100+X20) zeigt einen Anfangswert von 275 +/- 39/min. Bei den weiteren Messzeiten sinkt dieser ab und liegt zum Zeitpunkt t = 60 bei 263 +/- 27/min.

**Tabelle 18: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) in den drei Anästhesie-Gruppen.**

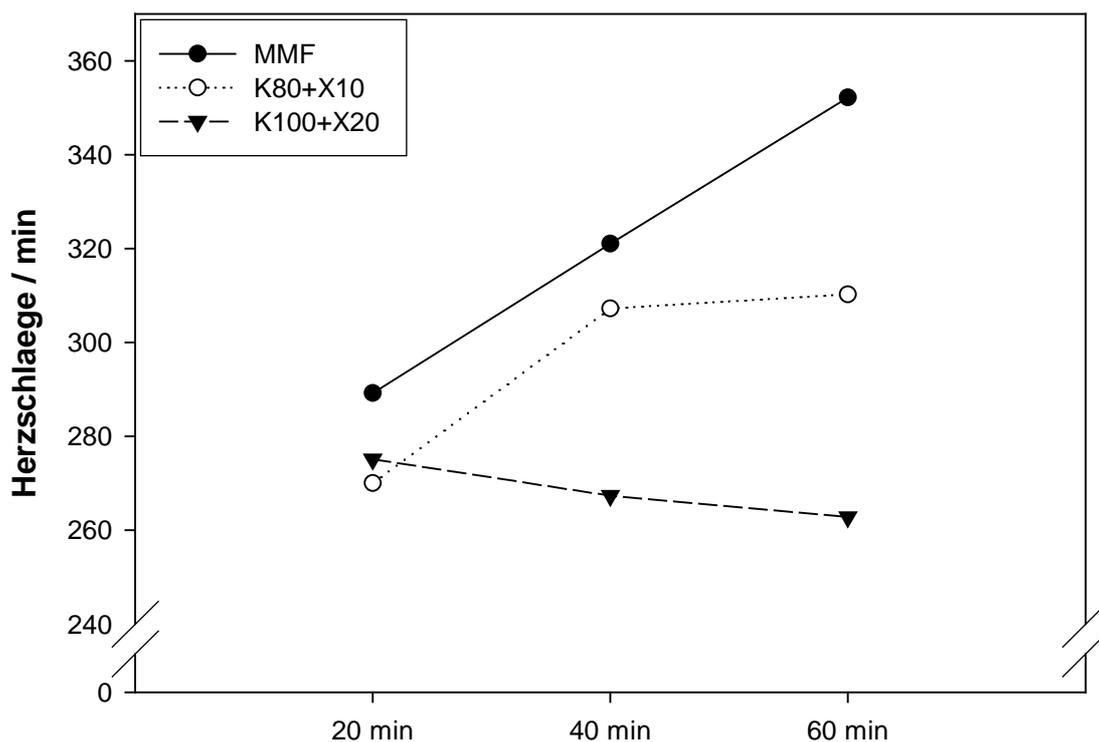
Gruppe	20 Minuten		40 Minuten		60 Minuten	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	289	29	321	25	352	14
<b>p<sub>1</sub></b>					2/3	
<b>p<sub>2</sub></b>	40/60		60			
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	270	28	307	32	310	22
<b>p<sub>1</sub></b>			3		1/3	
<b>p<sub>2</sub></b>	40/60					
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	275	39	267	22	263	27
<b>p<sub>1</sub></b>			2		1/2	
<b>p<sub>2</sub></b>						

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
 MW = Mittelwert  
 SD = Standardabweichung  
 p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.  
 p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 15: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)



**Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der drei Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS)

Alle drei Anästhesiegruppen zeigen im zeitlichen Verlauf der echokardiographischen Untersuchung eine Erhöhung der FS-Werte. Die durchschnittliche Verkürzungsfraction des linken Ventrikels beträgt in Gruppe MMF zum ersten Messzeitpunkt 38,4 +/- 2,7 % und erreicht am Ende einen Wert von 42,7 +/- 2,3 %. Der FS-Mittelwert der Gruppe K80+X10 beträgt zu Beginn 37,8 %. Zum Zeitpunkt t = 60 liegt die ventrikuläre Verkürzungsfraction im Mittel bei 41,5 %. In Gruppe K100+X20 liegt zu Beginn der durchschnittliche FS-Wert bei 39,3 +/- 3,3, zum Ende zeigt er 44,7 +/- 3,8 %. Gruppe K100+X20 unterscheidet sich zum Zeitpunkt t = 40 signifikant von den Gruppen MMF und K80+X10. Bei allen drei Gruppen ist für den Zeitpunkt t = 20 ein signifikanter Unterschied zu t = 40 und t = 60 zu verzeichnen. Eine Übersicht zu den Ergebnissen der echokardiographischen Untersuchungen bietet Tabelle 19 und Abbildung 17.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 19:** Zeitabhängige mittlere Verkürzungsfraction (%) des linken Ventrikels in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.

Gruppe	20 Minuten		40 Minuten		60 Minuten	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	38,4	2,7	40,9	2,5	42,7	2,3
<b>p<sub>1</sub></b>			3			
<b>p<sub>2</sub></b>	40/60					
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	37,8	2,4	41,8	2,4	41,5	1,9
<b>p<sub>1</sub></b>						
<b>p<sub>2</sub></b>	40/60					
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	39,8	3,3	42,9	2,1	44,7	3,8
<b>p<sub>1</sub></b>			1			
<b>p<sub>2</sub></b>	40/60					

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

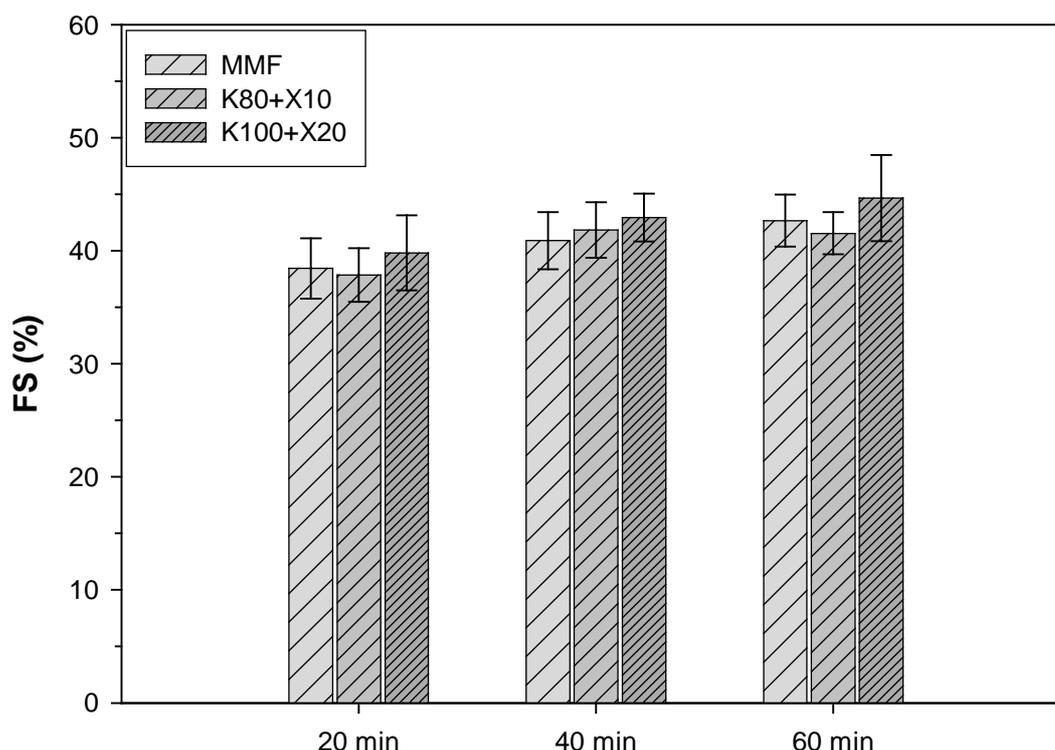
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.

p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 17: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren linksventrikulären Verkürzungsfraction in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 FS = linksventrikuläre Verkürzungsfraction

### 3.3.2.2 Tip-Katheter-Messung

#### Herzfrequenz

Gruppe MMF zeigt mit einem Mittelwert von 405 +/- 61/min den höchsten Anfangs-Herzfrequenzmesswert unter den Anästhesiegruppen. Im weiteren Verlauf sinkt dieser und erreicht zum Zeitpunkt t = 60 einen durchschnittlichen Wert von 388 +/- 47/min. Bei Gruppe K80+X10 liegt die Herzfrequenz anfangs im Mittel bei 326 +/- 119/min. Zum Ende der Messzeit liegt sie im Mittel bei 303 +/- 41/min. Gruppe K100+X20 zeigt zum t = 30 einen Mittelwert von 386 +/- 105/min. Zum Zeitpunkt t = 45 sinkt dieser auf einen Wert von 258 +/- 26/min und steigt schließlich zum t = 60 wieder auf einen Wert von 378 +/- 97/min. Gruppe MMF unterscheidet sich bis zum Zeitpunkt t = 60 signifikant von Gruppe K80+X10 und vom Zeitpunkt t = 45 bis t = 60 von Gruppe K100+X20. Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen K80+X10 und K100+X20 zum t = 45 und t = 60. In Gruppe K100+X20 ist beim Zeitpunkt t = 30 ein signifikanter Unterschied zu t = 45 und t = 60 festzustellen. Eine

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Übersicht zu den Ergebnissen der Herzfrequenz- (HF) Messungen bieten Tabelle 20 und Abbildung 18.

**Tabelle 20: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) der drei Anästhesie-Gruppen.**

Gruppe	30 Minuten (Aorta)		45 Minuten (Ventrikel)		60 Minuten (Aorta)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	405	61	385	29	388	47
<b>p<sub>1</sub></b>	2		2/3		2/3	
<b>p<sub>2</sub></b>						
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	326	119	301	37	303	41
<b>p<sub>1</sub></b>			3		3	
<b>p<sub>2</sub></b>						
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	386	105	258	26	378	97
<b>p<sub>1</sub></b>						
<b>p<sub>2</sub></b>	45/60					

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

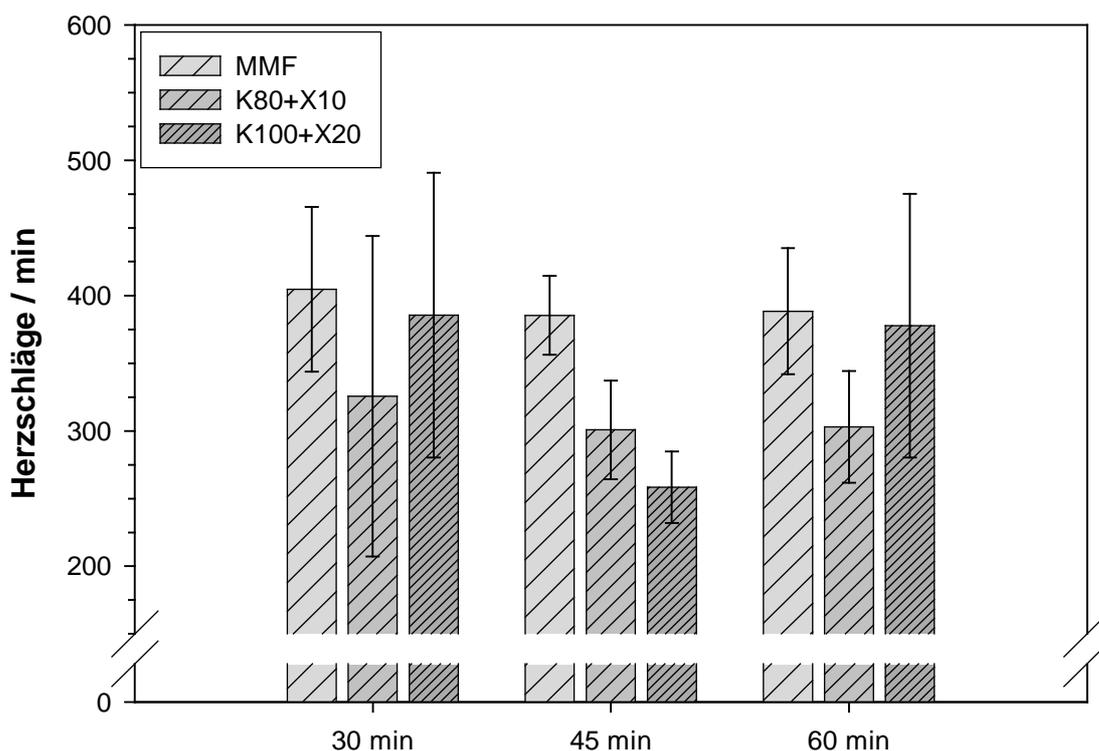
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.

p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 18: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- FS = linksventrikuläre Verkürzungsfraction

### Systolischer Blutdruck

Was den mittleren systolischen Blutdruck in den drei Gruppen betrifft, so zeigt die Gruppe MMF die niedrigsten Werte. Zu Beginn der Messung liegt der durchschnittliche arterielle Wert bei 102,4 +/- 11,4 mmHg, und zum Ende der Messzeit bei 97,1 +/- 7,7 mmHg. Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den Gruppen MMF und K100+X20 zum Zeitpunkt t = 30 festzustellen. Zwischen den Gruppen MMF und K80+X10 besteht zum Zeitpunkt t = 60 ein signifikanter Unterschied.

Bei der K80+X10-Gruppe bleibt der mittlere Blutdruck am Anfang bzw. am Ende der Messzeit mit Werten von 113,4 +/- 9,0 mmHg bzw. von 112,9 +/- 13,4 mmHg nahezu unverändert. Der erste Messwert der Gruppe K100+X20 beträgt im Mittel 119,2 +/- 15,8 mmHg. Dieser sinkt bis zu einem aortalen Endwert von 108,7 +/- 11,9 mmHg. Zum Zeitpunkt t = 30 kann in Gruppe 4 ein signifikanter Unterschied zu t = 60 festgestellt werden. Die gemittelten Messwerte und ihre Standardabweichungen sind in Tabelle 21 aufgelistet und in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

**Tabelle 21: Zeitabhängiger mittlerer Systolischer Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>30 Minuten (Aorta)</i>		<i>60 Minuten (Aorta)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	102,4	11,4	97,1	7,7
<b>p<sub>1</sub></b>	2/3		2	
<b>p<sub>2</sub></b>				
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	113,4	9,0	112,9	13,4
<b>p<sub>1</sub></b>	1		1	
<b>p<sub>2</sub></b>				
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	119,2	15,8	108,7	11,9
<b>p<sub>1</sub></b>	1			
<b>p<sub>2</sub></b>	60		30	

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

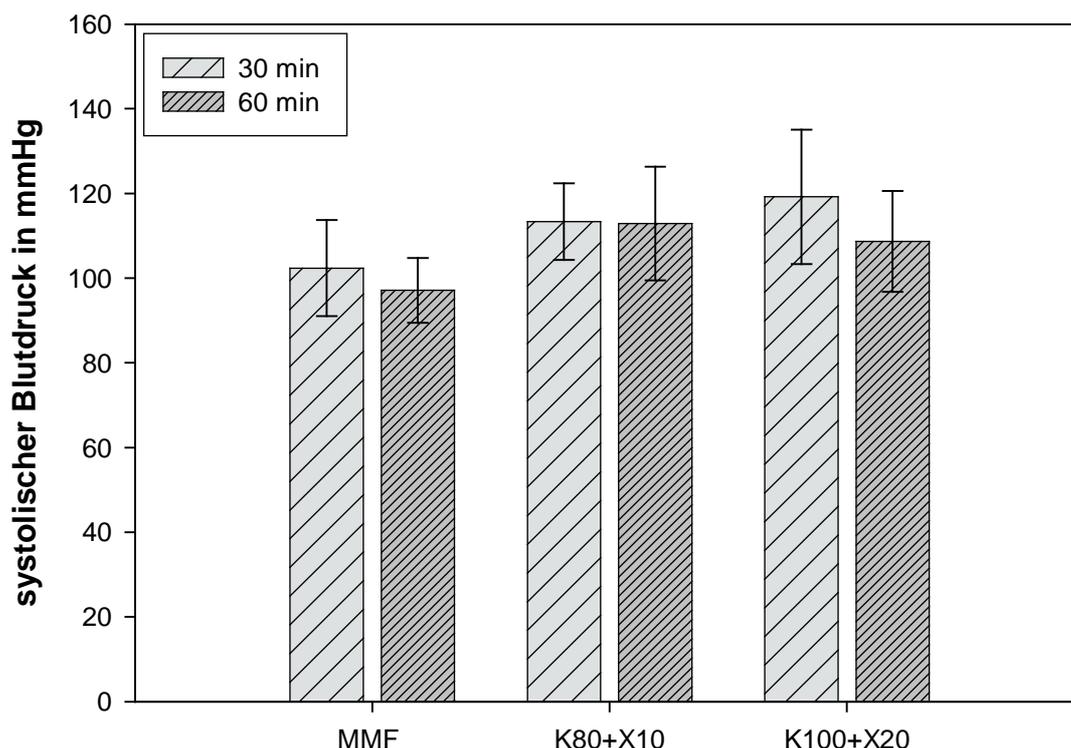
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.

p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 19: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren Systolischen Blutdruckes der drei verschiedenen Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### Diastolischer Blutdruck

Wie beim systolischen Blutdruck zeigen alle Gruppen ein zeitabhängiges Absinken des diastolischen Blutdrucks wobei die MMF-Gruppe die niedrigsten Werte aufweisen. Bei MMF liegt der Wert zu Beginn im Mittel bei 73,6 +/- 8,0 mmHg und sinkt zum t = 60 auf 65,4 +/- 5,5 mmHg ab. Gruppe K80+X10 zeigt anfangs einen durchschnittlichen Wert von 78,3 +/- 8,0 mmHg und sinkt gegen Ende der Narkose auf 74,8 +/- 12,4 mmHg ab. Die Gruppe K100+X20 zeigt zu Beginn der Messung einen mittleren diastolischen Blutdruck von 81,4 +/- 11,7 mmHg. Zum Zeitpunkt t = 60 liegt der diastolische Blutdruck im Mittel bei 69,0 +/- 9,4 mmHg.

Die Gruppe MMF unterscheidet sich zum Zeitpunkt t = 60 signifikant von Gruppe K80+X10 und die Gruppe K80+X10 von K100+X20. Innerhalb der MMF- und K100+X20-Gruppen besteht zum Zeitpunkt t = 60 ein signifikanter Blutdruck-Unterschied.

Eine Übersicht zu den mittleren diastolischen Blutdruckwerten geben Tabelle. 22 und Abbildung 20.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 22: Zeitabhängiger mittlerer Diastolischer Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>30 Minuten</i>		<i>60 Minuten</i>	
	<i>(Aorta)</i>		<i>(Aorta)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	73,6	8,0	65,4	5,5
<b>p<sub>1</sub></b>			2	
<b>p<sub>2</sub></b>	60			
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	78,3	8,0	74,8	12,4
<b>p<sub>1</sub></b>			1/3	
<b>p<sub>2</sub></b>				
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	81,4	11,7	69,0	9,4
<b>p<sub>1</sub></b>			2	
<b>p<sub>2</sub></b>	60			

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

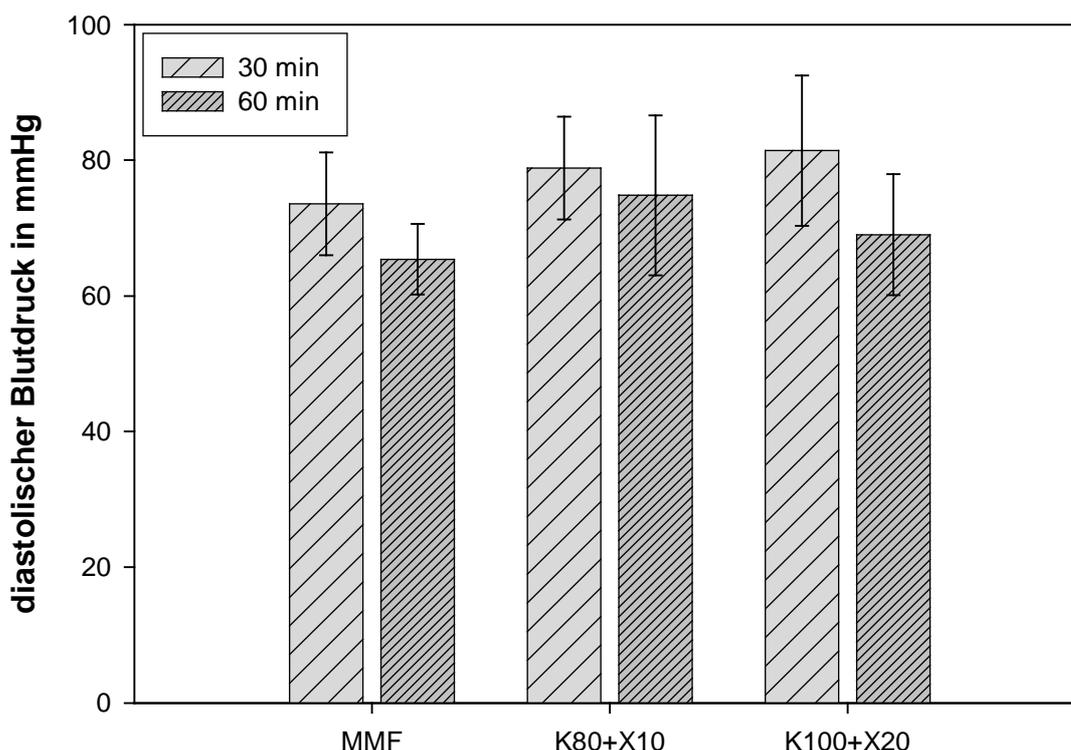
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.

p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 20: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren diastolischen Blutdruckes der drei Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Der mittlere arterielle Blutdruck verhält sich wie der oben beschriebene systolische und diastolische Blutdruck. Er liegt in der Gruppe MMF anfangs bei 83,2 +/- 9,0 mmHg und sinkt gegen Ende der Narkose auf 76,0 +/- 5,4 mmHg ab. Die Gruppe K80+X10 zeigt zu Beginn der Messung einen durchschnittlichen MAP von 90,0 +/- 7,7 mmHg. Zum Zeitpunkt t = 60 liegt er bei 87,5 +/- 12,3 mmHg. Bei der K100+X20-Gruppe liegt der Anfangswert im Mittel bei 94,5 +/- 12,4 mmHg. Bei t = 60 ist der MAP auf einen durchschnittlichen Wert von 82,3 +/- 9,7 abgesunken.

Zwischen den Gruppen MMF und K80+X10 besteht zum Zeitpunkt t = 60 ein signifikanter Unterschied im MAP. In den Gruppen MMF und K100+X20 ergibt sich ein signifikanter MAP-Unterschied von t = 30 zu t = 60.

Eine Übersicht zu den mittleren arteriellen Blutdrücken geben Tabelle 23 und Abbildung 21.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 23:** Zeitabhängiger mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesie-Gruppen.

<i>Gruppe</i>	<i>30 Minuten</i>		<i>60 Minuten</i>	
	<i>(Aorta)</i>		<i>(Aorta)</i>	
	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
<b>MMF (1) / (n=10)</b>	83,2	9,0	76,0	5,4
<b>p<sub>1</sub></b>			2	
<b>p<sub>2</sub></b>	60			
<b>K80+X10 (2) / (n=10)</b>	90,0	7,7	87,5	12,3
<b>p<sub>1</sub></b>			1	
<b>p<sub>2</sub></b>				
<b>K100+X20 (3) / (n=10)</b>	94,5	12,4	82,3	9,7
<b>p<sub>1</sub></b>				
<b>p<sub>2</sub></b>	60			

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

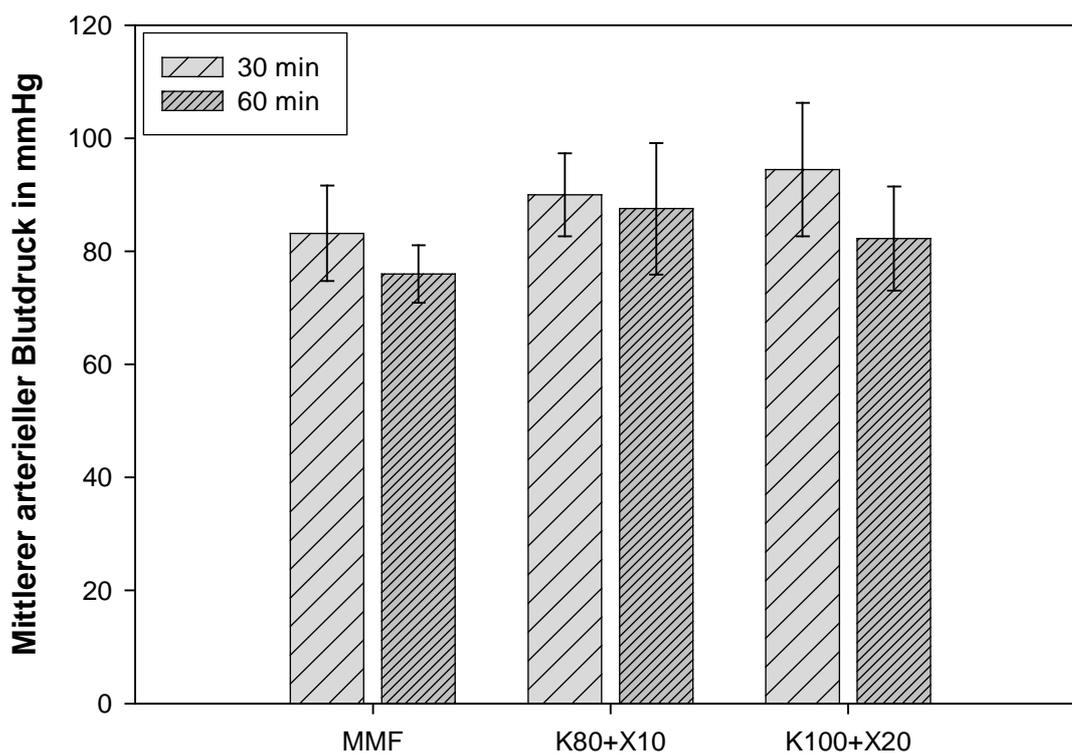
n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

p<sub>1</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.

p<sub>2</sub> = Signifikanter Unterschied (p<0,05) innerhalb einer Gruppe zum angegebenen Zeitpunkt t



**Abbildung 21: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes der drei Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

### Maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ )

Die Gruppenvergleiche ergeben hinsichtlich der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel keine signifikanten Unterschiede.

Der Wert der Gruppe MMF liegt nach einer einstündigen Anästhesie im Mittel bei 6273 +/- 521 mmHg, der der Gruppe K80+X10 bei 6365 +/- 780 mmHg. Von den drei Gruppen zeigt K100+X20 den höchsten Mittelwert von 6416 +/- 464 mmHg.

Aus Tabelle 24 und Abbildung 22 sind die ermittelten Werte und Standardabweichungen zur maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit zu entnehmen.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 24:** Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>
<b>n</b>	10	10	10
<b>Mittelwert</b>	6273	6365	6416
<b>SD</b>	521	780	464
<b>Median</b>	6181	6512	6484
<b>Maximalwert</b>	7078	7253	7316
<b>Minimalwert</b>	5357	4711	5702
<b>p</b>			

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

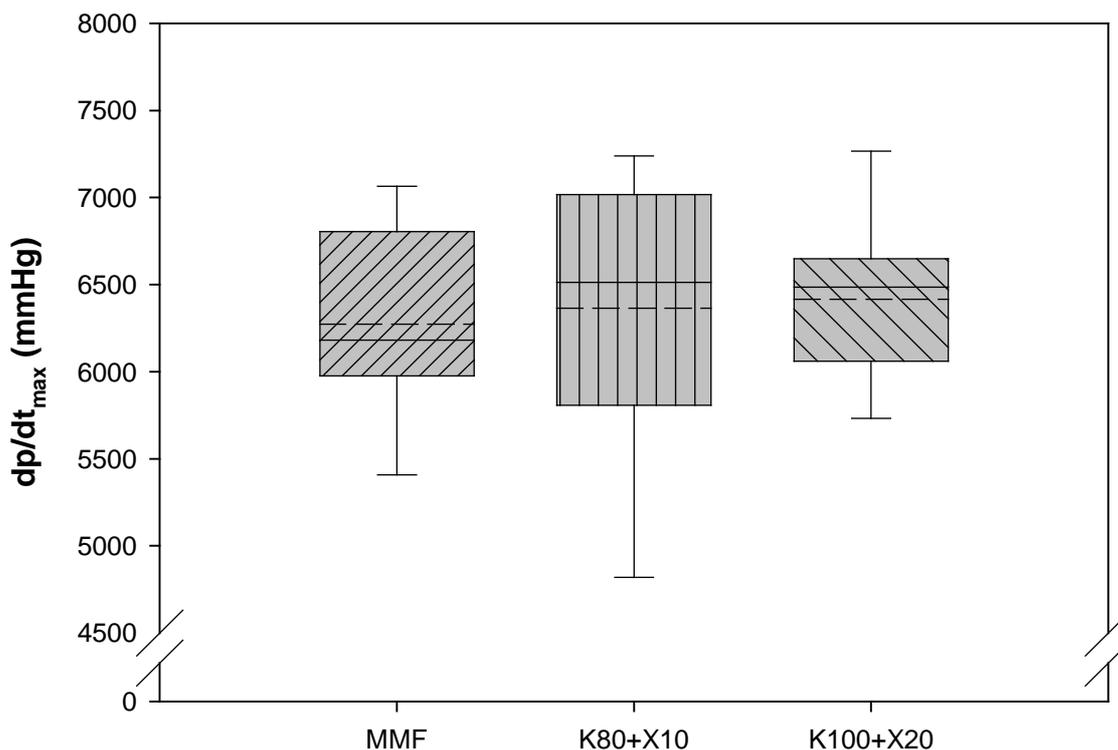
K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

SD = Standardabweichung

p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 22: Graphische Darstellung der mittleren maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels bei den drei Anästhesiegruppen.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- = Mittelwert
- = Median

### Maximale linksventrikuläre Druckabfallgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ )

Zwischen den einzelnen Gruppen ergibt sich hinsichtlich der maximalen Druckabfallgeschwindigkeit im linken Ventrikel kein signifikanter Unterschied.

Gruppe MMF zeigt mit einem durchschnittlichen Wert von  $-5651 \pm 731$  mmHg den niedrigsten Wert. Der Mittelwert bei Gruppe K80+X10 liegt bei  $-5581 \pm 725$  mmHg und bei Gruppe K100+X20  $-5274 \pm 371$  mmHg.

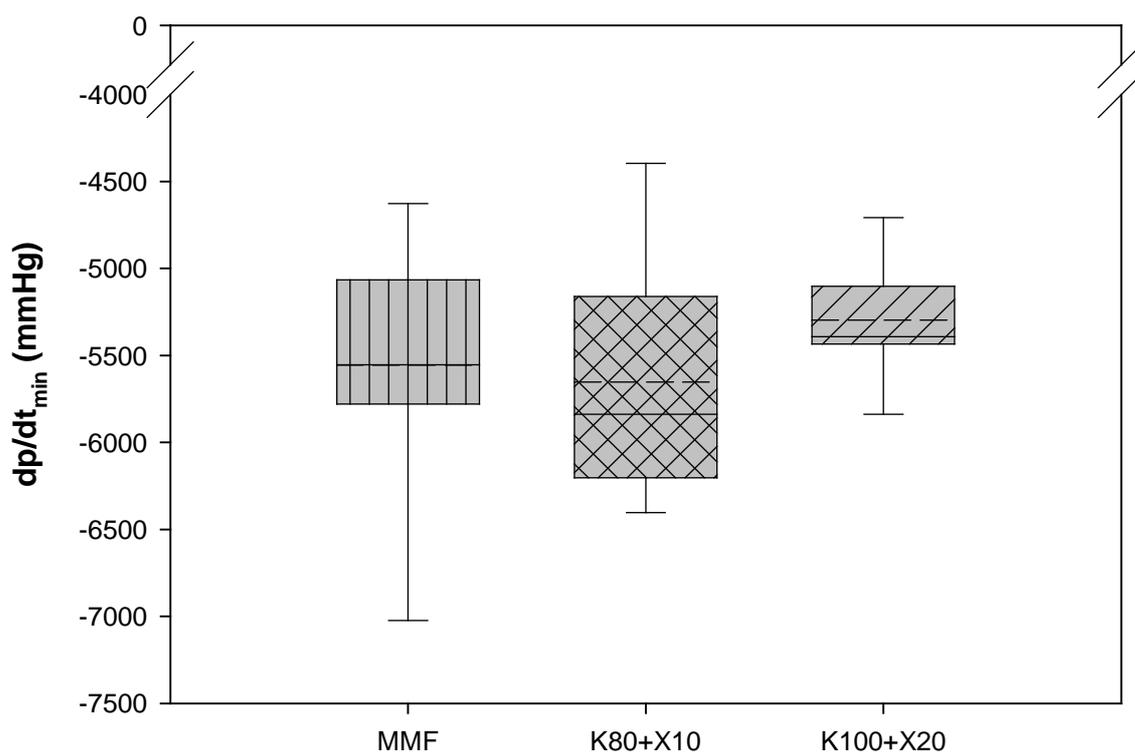
Die Mittelwerte und Standardabweichungen des  $dP/dt_{min}$  sind in Tabelle 25 aufgelistet und in Abbildung 23 dargestellt.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 25: Maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	(1)	(2)	(3)
<b>n</b>	10	10	10
<b>Mittelwert</b>	-5651	-5581	-5274
<b>SD</b>	731	725	370
<b>Median</b>	-5557	-5586	-5344
<b>Maximalwert</b>	-4661	-4084	-4619
<b>Minimalwert</b>	-7137	-6467	-6007
<b>p</b>			

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
 SD = Standardabweichung  
 p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 23: Graphische Darstellung der Maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit des linken Ventrikels bei den drei Anästhesiegruppen.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 - - - - - = Mittelwert  
 ————— = Median

### 3.3.2.3 Arterielle Blutgase

#### Arterieller pH-Wert (pHa)

Bei der MMF-Gruppe liegt der mittlere pHa-Wert nach 60 minütiger Narkose bei 7,22 +/- 0,06 und ist damit signifikant niedriger als der Mittelwert von 7,34 +/- 0,09 bei Gruppe K80+X10. Die Gruppe K100+X20 zeigt einen Mittelwert von 7,24 +/- 0,07. (siehe Tab. 26 und Abb. 24).

**Tabelle 26: Der arterielle pH-Wert (-log(H<sup>+</sup>)) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	(1)	(2)	(3)
<b>n</b>	9	9	9
<b>Mittelwert</b>	7,22	7,34	7,24
<b>SD</b>	0,06	0,07	0,09
<b>Median</b>	7,23	7,36	7,23
<b>Maximalwert</b>	7,28	7,45	7,40
<b>Minimalwert</b>	7,12	7,28	7,08
<b>p</b>	2	1/3	

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

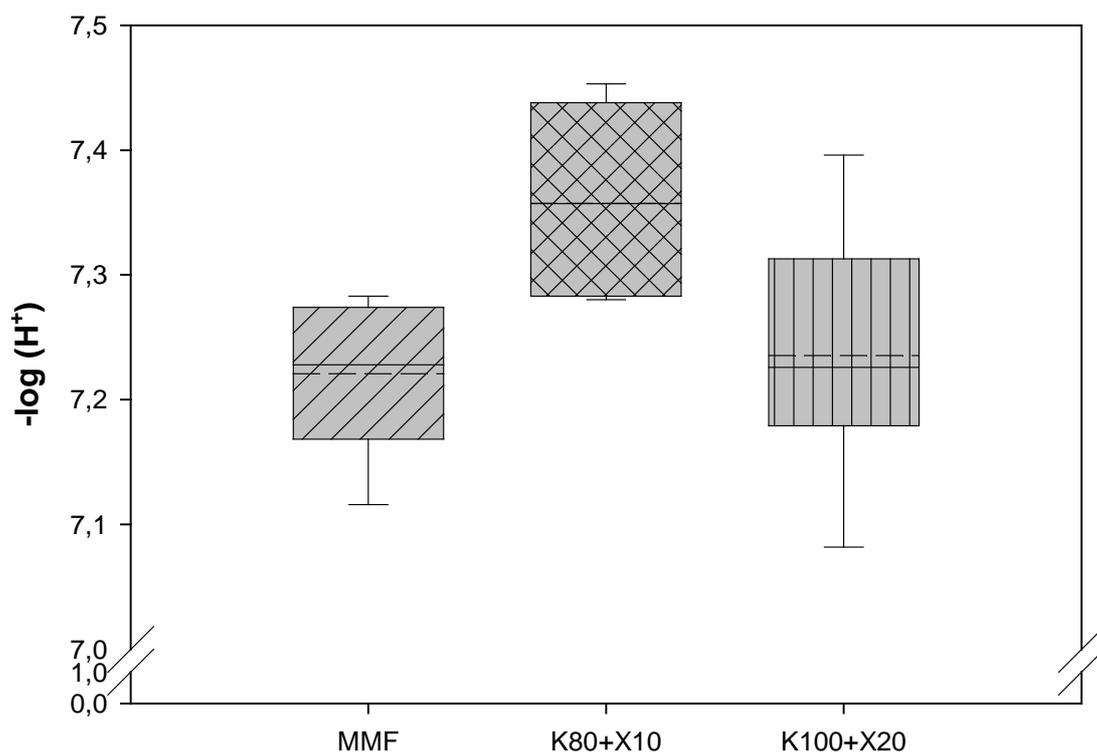
K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

SD = Standardabweichung

p = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 24: Graphische Darstellung der pHa-Werte bei den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- = Mittelwert
- = Median

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

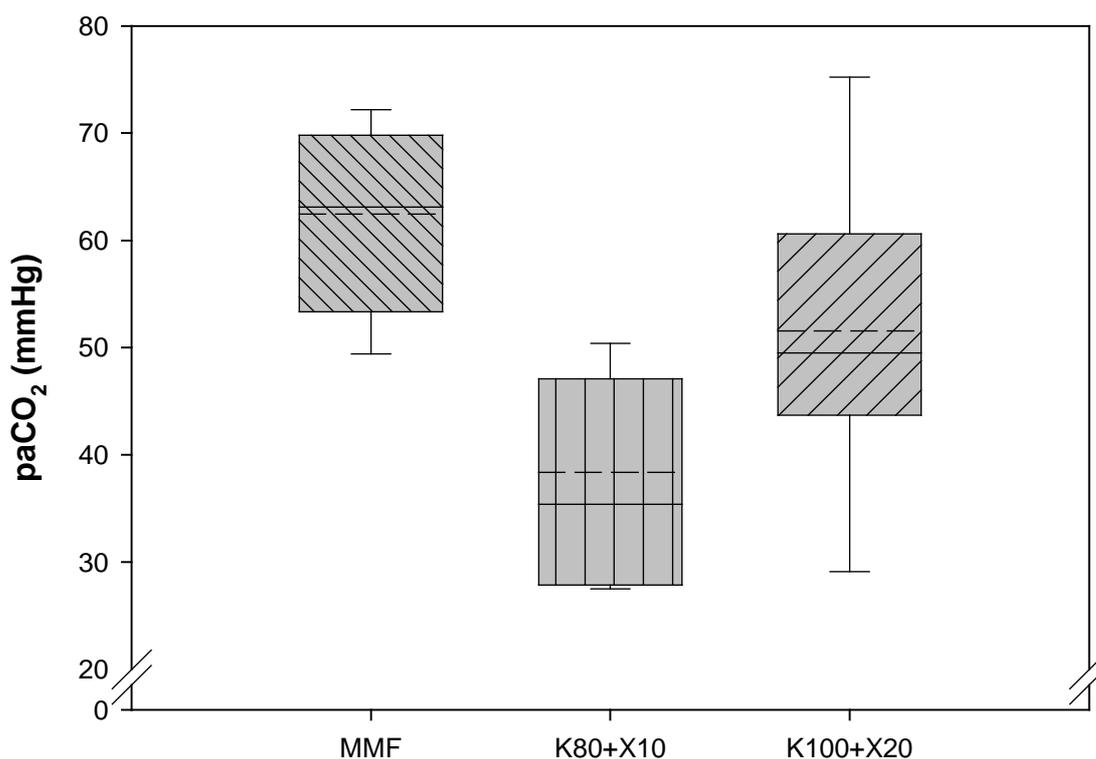
Die Tiere in der MMF-Gruppe zeigen mit einem Mittelwert von 62,5 +/- 8,6 den höchsten arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO<sub>2</sub> in mmHg, siehe Tab. 27 und Abb. 25) innerhalb der drei Anästhesiegruppen. In der K100+X20-Gruppe liegt der mittlere paCO<sub>2</sub> bei 51,6 +/- 13,6. Die K80+X10-Gruppe weist mit 38,4 +/- 9,5 den niedrigsten arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck auf (siehe Tab. 27 und Abb. 25). Der Unterschied im paCO<sub>2</sub> zwischen der MMF- und K80+X10-Gruppe ist signifikant.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 27: Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (mmHg) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>
<b>n</b>	9	9	9
<b>Mittelwert</b>	62,5	38,4	51,6
<b>SD</b>	8,6	9,5	13,5
<b>Median</b>	63,1	35,4	49,5
<b>Maximalwert</b>	72,2	50,4	75,2
<b>Minimalwert</b>	49,4	27,5	29,1
<b>p</b>	2	1	

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 n = Anzahl der Tiere in der Gruppe  
 SD = Standardabweichung  
 p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 25: Graphische Darstellung der paCO<sub>2</sub>-Werte in den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
 K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
 K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
 - - - - - = Mittelwert  
 ————— = Median

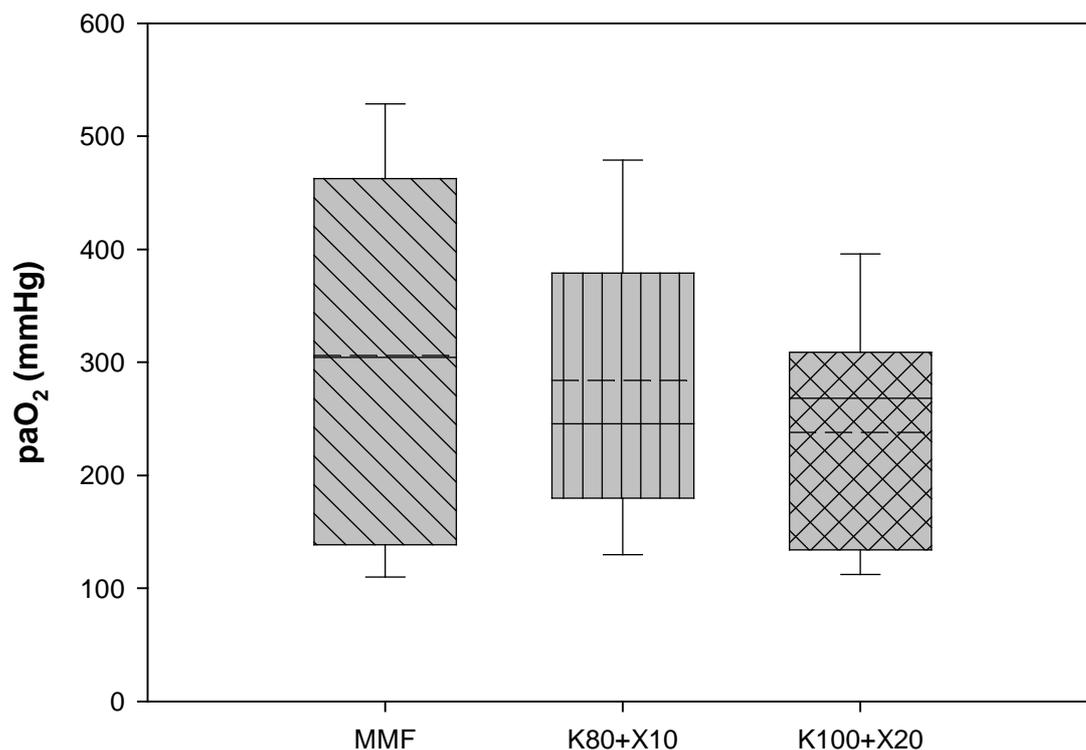
**Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>)**

Beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub> in mmHg, siehe Tab. 28 und Abb. 26) zeigen sich aufgrund einer großen Streuung der Werte zwischen den Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede. Bei der MMF-Gruppe liegen die Mittelwerte für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck bei 306 +/- 156 mmHg. Die Tiere der K80+X10-Gruppe zeigen einen paO<sub>2</sub>-Wert von 284 +/- 118 mmHg. Den niedrigsten Wert zeigt die Gruppe K100+X20 mit 238 +/- 98 mmHg.

**Tabelle 28: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (mmHg) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>
<b>n</b>	9	9	9
<b>Mittelwert</b>	306	284	238
<b>SD</b>	156	118	98
<b>Median</b>	304	245	268
<b>Maximalwert</b>	529	479	396
<b>Minimalwert</b>	110	130	112
<b>p</b>			

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- n = Anzahl der Tiere in der Gruppe
- SD = Standardabweichung
- p = Signifikanter Unterschied (p<0,05) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 26: Graphische Darstellung der paO<sub>2</sub>-Werte in den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- = Mittelwert
- = Median

### Aktuelles arterielles Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-a</sup>)

Das aktuelle arterielle Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-a</sup> in mmol/l, siehe Tab. 29 und Abb. 27) ist in der Gruppe MMF mit einem Mittelwert von 25,0 +/- 2,8 mmol/l am höchsten. Die Gruppen K80+X10 und K100+X20 zeigen nahezu gleiche Mittelwerte von 20,6 +/- 2,2 und 20,8 +/- 2,3 mmol/l. Der Unterschied im HCO<sub>3</sub><sup>-a</sup> zwischen der MMF- und den beiden Ketamin/Xylazin-Gruppen ist signifikant.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 29: Arterielltes Bikarbonat (mmol/l) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>
<b>n</b>	9	9	9
<b>Mittelwert</b>	25,0	20,6	20,8
<b>SD</b>	2,8	2,2	2,3
<b>Median</b>	25	19,4	21,1
<b>Maximalwert</b>	29,9	24,4	24,7
<b>Minimalwert</b>	21,3	18	17,4
<b>p</b>	2/3	1	1

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

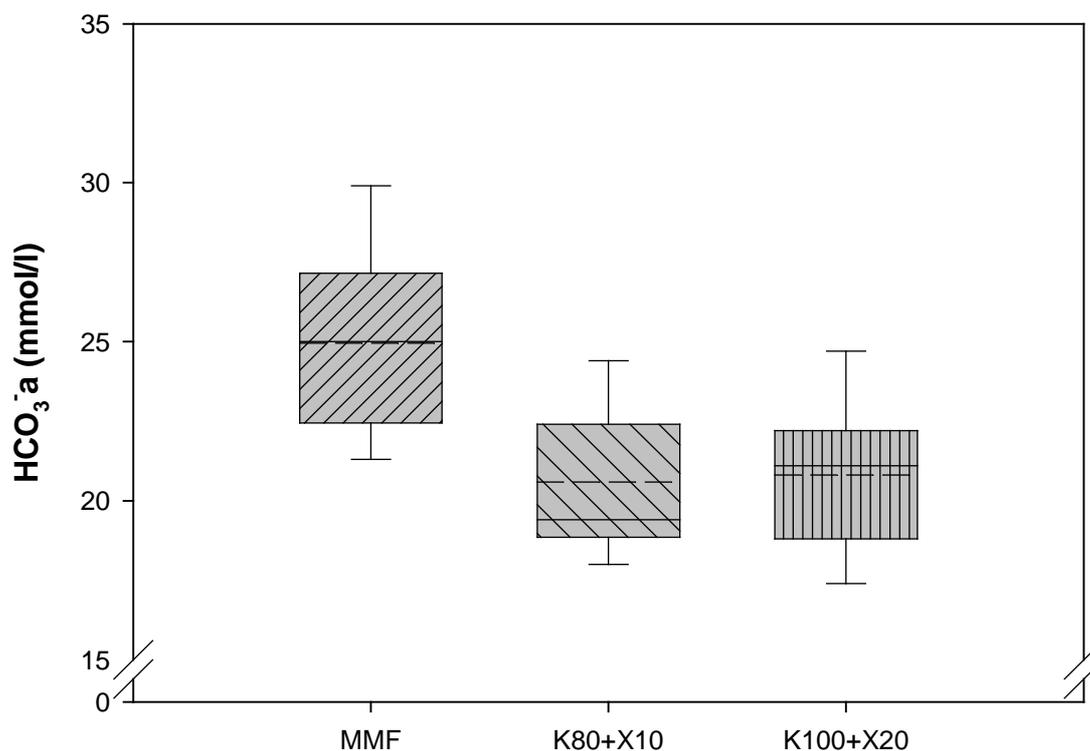
K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

n = Anzahl der Tiere in der Gruppe

SD = Standardabweichung

p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.



**Abbildung 27: Graphische Darstellung der HCO<sub>3</sub><sup>a</sup>-Werte in den drei Anästhesie-Gruppen nach 60-minütiger Narkose.**

MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl

K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)

K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)

----- = Mittelwert

————— = Median

**Arterieller Basenüberschuss (BEa)**

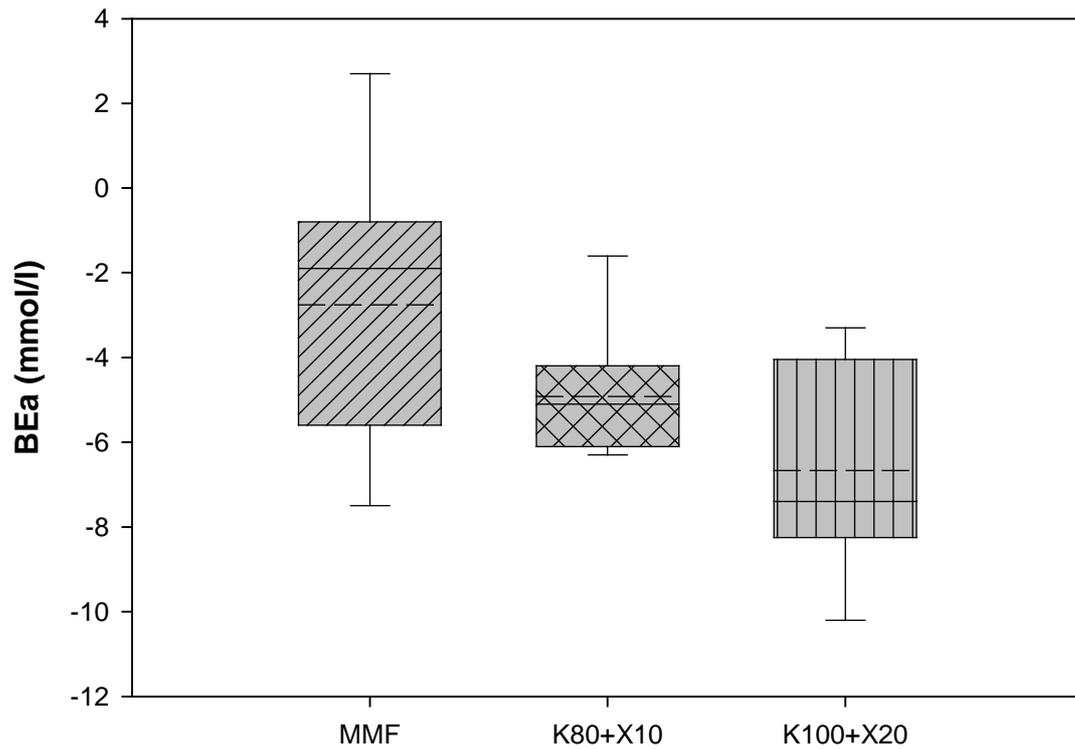
Der arterielle Basenüberschuss (BEa in mmol/l, siehe Tab. 30 und Abb. 28) der Gruppe MMF zeigt mit einem durchschnittlichen Wert von  $-2,87 \pm 3,10$  den höchsten Mittelwert. In der Gruppe K80+X10 liegt der arterielle Basenüberschuss im Mittel bei  $-4,94 \pm 1,42$ . Mit einem Durchschnittswert von  $-6,57 \pm 2,23$  zeigt die Gruppe K100+X20 den niedrigsten Wert. Signifikante Unterschiede in BEa bestehen zwischen den Gruppen MMF und K100+X20.

**Tabelle 30: Arterieller Basenexzess (mmol/l) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.**

<i>Gruppe</i>	<i>MMF</i>	<i>K80+X10</i>	<i>K100+X20</i>
	<i>(1)</i>	<i>(2)</i>	<i>(3)</i>
<b>n</b>	9	9	9
<b>Mittelwert</b>	-2,76	-4,92	-6,67
<b>SD</b>	3,26	1,50	2,34
<b>Median</b>	-1,90	-5,10	-7,40
<b>Maximalwert</b>	2,70	-1,60	-3,30
<b>Minimalwert</b>	-7,50	-6,30	-10,20
<b>p</b>	3		1

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
- K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)
- K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)
- n = Anzahl der Tiere in der Gruppe
- SD = Standardabweichung
- p = Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur angegebenen Gruppen-Nr.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN



**Abbildung 28: Graphische Darstellung der BEa-Werte der drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.**

- MMF = Medetomidin/Midazolam/Fentanyl  
K80+X10 = Ketamin (80 mg/kg) + Xylazin (10 mg/kg)  
K100+X20 = Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg)  
----- = Mittelwert  
————— = Median

### 4 DISKUSSION

#### 4.1 Zielsetzung der Studie

Die Kombination von Ketamin und Xylazin ist die häufigste Narkoseform der Injektionsanästhesie bei Mäusen (ZUURBIER et al. 2002). Mit dieser Anästhesieform ist allerdings keine präzise Narkosesteuerbarkeit gewährleistet. So können sich z.B. Nachschlafzeiten ergeben mit einer daraus resultierenden Hypothermie und Hypoglykämie (FLECKNELL 1996, ERHARDT et al. 2004). Durch die immer komplexer werdenden Operationen im Bereich der Forschung ist ein exakt steuerbares Anästhesieregime dringend erforderlich. Außer in der Inhalationsnarkose und bei einer intravenösen Anästhesie mit ultrakurz wirkenden Anästhetika, ist dies nur mit rasch und vollständig antagonisierbaren Anästhetika zu erreichen. Der Spezies Maus wurde als Tiermodell besondere Aufmerksamkeit zuteil, insbesondere auch, um u.a. damit kardiovaskuläre Effekte bei einer veränderten Genexpression zu studieren (DOEVENDANS et al. 1998, HART et al. 2001). Die Entwicklung derartiger transgener, muriner, kardiovaskulärer Erkrankungsmodelle erlangte besondere Bedeutung, weil sich daraus große potentielle Einblicke auch in die Herzerkrankungen beim Menschen ergaben (CHAVES et al. 2001). YANG et al. (1999) haben jedoch die ungünstige Wirkung der Anästhesie bei der Maus auf die basale kardiale Funktion und die daraus resultierenden Schwierigkeiten, bei der Daten-Interpretation aufgezeigt. Folglich muss es ein wichtiges Ziel sein, über Mäuse-Anästhesie-Modelle zu verfügen, deren hämodynamische Parameter im physiologischen Bereich bleiben, um die organischen Konsequenzen genetischer Manipulationen richtig zu interpretieren (ZUURBIER et al. 2002). Gerade für die Beurteilung von Herz-Kreislauf-Funktionen ist eine Anästhesie, die den Herz-Kreislauf-Apparat so wenig wie möglich beeinträchtigt und dadurch Parameter im physiologischen Referenzbereich garantiert, essentiell. Gleichzeitig wird sich dadurch auch die Ausfallsrate verringern, wodurch die für die Forschung benötigte Tierzahl deutlich vermindert werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, inwieweit die vollständig antagonisierbare Anästhesie (VAA) die Herz-Kreislauf-Parameter beeinflusst und welche Übereinstimmung diese Werte mit denen der klinisch vielfach eingesetzten Ketamin/Xylazin-Narkose (KX) zeigen.

### 4.2 Einschlafzeit

Es konnten nach Verabreichen der Anästhetika bei der gemessenen Zeit bis zum Verlust des Stellreflexes signifikante Unterschiede zwischen den Kombinationen K100+X20 und MMF bzw. K100+X5 beobachtet werden. Mit zunehmender Erhöhung der Konzentrationen der einzelner Anästhesiekomponenten der Ketamin/Xylazin-Kombination verkürzte sich diese Einschlafzeit. Hinsichtlich des Verlaufes der Einschlafphase konnten zwischen der MMF- und der KX-Narkose Unterschiede festgestellt werden. Nach der MMF-Injektion wurde das Tier zunehmend ruhiger und sank anschließend bis zum Verlust des Stellreflexes in sich zusammen. Die KX-Anästhesie verlief bei den Tieren insgesamt unruhiger, was sich insbesondere anhand von Zuckungen der Gliedmaßen äußerte. Bei einzelnen Tieren in den KX-Gruppen konnte eine kurze Phase heftiger Exzitationen mit unkontrolliertem Herumspringen beobachtet werden. Diese „Unruhe“ der Tiere kann auf den Einsatz von Ketamin zurückgeführt werden, von dem bekannt ist, dass es eine Erhöhung des Skelettmuskeltonus (WRIGHT 1982), bis hin zu tonisch, klonischen Krämpfen (GREEN et al. 1982) bewirken kann.

### 4.3 Reflexe und Narkosetiefe

In vielen Studien an Mäusen sind die Herzfrequenz und der Blutdruck während der Allgemeinanästhesie herabgesetzt. Wenn sich diese Parameter in der Narkose auf ihre physiologischen Wachwerte zubewegen, weiß man oft nicht ob dies aufgrund von Schmerzen oder einer Kreislauf-Regulation geschieht. Daher ist es v.a. bei der invasiven Blutdruckmessung wichtig, eine ausreichende chirurgische Toleranz zu erreichen, um die hämodynamischen Daten richtig interpretieren zu können (ZUURBIER et al. 2002).

Zur Beurteilung der Narkosetiefe überprüft man in der Regel die Reflexaktivität der Tiere. Zu diesem Zweck können - wie bei anderen Heim- und Labortieren - der Zwischenzehenreflex, das Zehenkneifen (Tiefenschmerz), der Schwanz- und der Hautreflex geprüft werden (MASON und BROWN 1997). Diese können durch ein gleichzeitiges Erfassen zusätzlicher physiologischer Parameter, wie z.B. der Herzfrequenz auf ihre Sensitivität hin überprüft werden (ARRAS et al. 2001). Laut DANNEMAN (1997) und ARRAS et al. (2001) sind der Lid- und der Korneareflex bei Kleinnagern sehr unzuverlässige Indikatoren und für die Überprüfung der Anästhesietiefe nicht gut brauchbar. Auch in der eigenen Studie waren diese Parameter nicht aussagekräftig hinsichtlich der erreichten Narkosetiefe.

In der Literatur wird meistens beschrieben, dass die für einen chirurgischen Eingriff ausreichende Anästhesietiefe vorhanden ist, sobald der Zwischenzehenreflex erloschen ist

## DISKUSSION

---

(FLECKNELL 1996, ARRAS 2001, ZUURBIER 2002). Es ist jedoch bekannt, dass eine leichte Reflexantwort nicht unbedingt eine zu flache Anästhesie bedeuten muss. SMITH (1993) beispielsweise verabreicht Mäusen Ketamin und Xylazin bis hin zu einer tödlichen Dosierung und stellt dabei immer noch eine Reflexantwort fest. Diese Beobachtung zeigt ohne Zweifel wie stark die Reflexaktivität bei der Maus ist und stellt gleichzeitig bei dieser Spezies die Erforderniss der kompletten Reflexfreiheit unter Anästhesie in Frage. MERKENSCHLAGER und HILLER (1975) berichten ebenfalls von einer in der Regel starken Reflexaktivität bei Kleinnagern. Dies würde die in dieser Studie teilweise geringe aber dennoch bestehende Reflexaktivität der Tiere trotz gleichgebliebener Herzfrequenz vor und nach der durchgeführten Laparotomie erklären. Laut FLECKNELL (1996) kann ein Tier einen leichten Zwischenzehenreflex zeigen, ohne dass bei der Laparotomie gleichzeitig eine Erhöhung der Herzfrequenz stattfindet. Da physiologische Parameter wie die Herzfrequenz in der Beurteilung von Schmerzen grundsätzlich aussagekräftiger sind als die Körperreflexe, muss in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass die Tiere mit einer leichten Reflexaktivität schmerzfrei gewesen sind. D.h. die über die gesamte Untersuchungszeit teilweise bestehende Hyporeflexie der Mäuse kann durchaus mit einem ausreichend ausgeschalteten Schmerzempfinden einhergehen. So befanden sich der eigenen Beurteilung nach die Tiere nicht in einer zu tiefen Anästhesie, sondern haben ein Anästhesiestadium mittleren Grades (Anästhesiestadium III<sub>2</sub>) erreicht. Unter diesen Voraussetzungen kann man noch fast alle chirurgischen Eingriffe außer orthopädische Operationen vornehmen, da der Tiefenschmerz noch in geringem Maße vorhanden ist. Demnach erwiesen sich die MMF-, K80+X10- und K100+X20-Kombinationen insgesamt gesehen als ausreichend schmerzausschaltend für die Durchführung der Tip-Messung. Die in der Praxis sehr häufig angewandte K100+X5-Dosierung lieferte jedoch keine befriedigende Schmerzausschaltung und musste daher von den Hauptversuchen ausgeschlossen werden.

Eine Maus aus der MMF-Gruppe zeigte eine Erhöhung der Herzfrequenz nach der Laparotomie. Verglichen mit der Reflexaktivität der anderen Tiere, die durch den Hautschnitt keine Veränderung in der Herzfrequenz zeigten, dürfte diese Maus keinen Schmerz gespürt haben, da nur ein leichter Tiefenschmerz zu diesem Messzeitpunkt bestand. Es bleibt die Frage, ob das Tier trotz einer negativen Reflexantwort Schmerzen hatte, oder ob die allmähliche Herzfrequenzerhöhung im Verlauf der gesamten Messzeit mit einem Nachlassen der kreislaufdepressiven Wirkung der Narkose zusammenhängt. Zwei Mäuse aus dieser Gruppe zeigten nach der Laparotomie eine reduzierte Herzfrequenz. Dies spricht für eine Stimulation des Parasympathikus, die vermutlich bei der Durchführung der Laparotomie

zustande kam, da ein Zug am Darm bzw. dem Darmgekröse eine vagal vermittelte Reflexbradykardie auslösen kann (LARSEN 2001).

Auch in der K100+X20-Gruppe kommt es bei zwei Mäusen zur Reduktion der Herzfrequenz nach der Laparotomie. Die Erklärung hierfür kann, wie oben erwähnt, die Reflexbradykardie sein. Allerdings sank die Herzfrequenz im weiteren Verlauf der Narkose ab, was auch für eine Kreislaufdepressive Wirkung der Narkose sprechen könnte. Eine Maus in dieser Anästhesie-Gruppe, sowie eine Maus in der K80+X10-Gruppe zeigte eine erhöhte Herzfrequenz nach Laparotomie. Diese Tiere schienen Schmerzen zu haben, obwohl sie keine Anzeichen einer erhöhten Reflexantwort zeigten.

#### 4.4 Aufwachzeit

Die Dauer des Aufwachens der mit AFN antagonisierten MMF-Gruppe ist am kürzesten. Hier erfolgte in allen Fällen eine zuverlässige Antagonisierung. Auch in der Gruppe K80+X10 ist dies der Fall. In der Gruppe K100+X5 zeigt eine Maus eine 12-minütige Aufwachzeit. Aufgrund der niedrig dosierten Xylazin-Komponente und der Tatsache, dass die meisten Mäuse dieser Gruppe den Antagonisten bereits im zunehmend wachern Zustand erhalten, ist die Aufwachzeit von einigen Tieren sehr kurz. Die Tiere der K100+X20-Gruppe brauchen die längste Zeit, um wach zu werden. Aber auch innerhalb dieser Gruppe variieren die Aufwachzeiten stark.

#### 4.5 Verhalten nach Narkoseende

Nach Gabe der Antagonisten zeigt sich ein Unterschied im Verhalten der Tiere in den einzelnen Narkosegruppen. So sind die Tiere der MMF-Gruppe am Anfang in ihrem Verhalten reduziert. Dieser Zustand geht nach einer Stunde Beobachtungszeit sogar in ein scheinbar schlechtes Allgemeinbefinden über. Bei diesem „Rückfall“ in eine Art sedationsähnlichen Zustand (halb bis ganz geschlossene Augen, stark aufgekrümmter Rücken, gesträubtes Haarkleid, Kauern in einer Ecke des Käfigs) bleibt die Frage offen, ob es sich hierbei um eine Art postnarkotische Erschöpfung oder um eine metabolische Umverteilung der einzelnen Substanzen mit einem Reboundphänomen handelt. Eine Erklärung des o.g. Verhaltens kann durch einige in der Literatur beschriebene Vorkommnisse gegeben werden. Laut PADDLEFORD und HARVEY (1999) ist eine Rückkehr der Schläfrigkeit bei vollständig erwachten Tieren nach der Antagonisierung von Medetomidin mit Atipamezol möglich. WHITWAM (1990) stellt beim Menschen eine gewisse Ähnlichkeit beim Zustand des Patienten während der Midazolamnarkose und bei der „Rückkehr zu einem Stadium der

## DISKUSSION

---

Sedation“ nach der Applikation des Antagonisten Flumazenil fest. Dies kann dadurch verursacht werden, dass, im Gegensatz zu Midazolam mit zweistündiger Halbwertszeit Flumazenil eine verkürzte einstündige Halbwertszeit besitzt. Demnach führt eine einmalige Gabe von Flumazenil nur zu einem kurzzeitigen Erwachen, anschließend kehrt die Wirkung des Midazolams wieder zurück. Die Applikation von Flumazenil hat demnach laut WHITWAM (1990) die Auswirkung, dass die Patienten sich nach kurzem Erwachen in einen gemütlichen Dämmerzustand von 30 bis 60 Minuten begeben und sich anschließend normal erholen. Allerdings dauerte in der vorliegenden Studie der Sedationszustand mit sieben Stunden bedeutend länger. In einer nicht veröffentlichten Studie, des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung am Klinikum Rechts der Isar in München, wurde bei einer kleinen Mäusegruppe getestet, ob nach einer zweimaligen Antagonisierung der MMF-Narkose dieser Zustand zu unterbrechen ist. Tatsächlich bewirkte dies ein kurzzeitiges Aufwachen der Tiere, der Sedationszustand trat allerdings nach 20 Minuten wieder ein. Eine Aufklärung dieses bei der Maus vorkommenden Phänomens anhand von Literaturbefunden ist nicht möglich. Es bedarf weiterer pharmakologischer Studien.

Es ist trotz der Möglichkeit eines Reboundeffektes für den Patienten vorteilhaft, sich im frühen Stadium der postnarkotischen Erholungsphase durch die Antagonisierung in einen risikoärmeren Zustand versetzen zu lassen. Dies spricht auch bei der Maus für eine Minimierung des Narkoserisikos durch die Anwendung von  $\alpha_2$ -Antagonisten und Benzodiazepin-Antagonisten, auch wenn die Tiere dabei wieder in einen Sedations- oder Dämmerzustand fallen. Aufgrund der o.g. Erklärungen ist zu überlegen, ob diese in den Sedationszustand zurückfallenden Tiere vom Allgemeinbefinden her richtig beurteilt werden können. In der Literatur wird nur die Beurteilung wacher Tiere durchgeführt und beschrieben. Es wird nicht berücksichtigt, wie der noch aktive Narkoseanteil das Verhalten beeinflusst bzw. ob dabei Schmerzen und Unbehagen entstehen.

Im Gegensatz zu der MMF-Gruppe sind die Tiere der KX-Gruppen am Anfang in ihrem Verhalten reduziert bis schlecht. Anschließend zeigen sie ein leicht reduziertes bis gutes Allgemeinbefinden. Eine Kombinationsnarkose soll grundsätzlich der Herstellung einer ausbalancierten Allgemeinanästhesie dienen (ERHARDT 2004). Bei der Teilantagonisierung von Ketamin und Xylazin wird also das Gleichgewicht dieser zwei Anästhetika gestört. Es bleibt bei K100+X5 v.a. die Ketamin-Wirkung übrig, was an der auftretenden Hypermotorik der Tiere gut zu erkennen ist. Bei K80+X10 ist Ketamin niedriger und Xylazin dafür höher dosiert. Daher bleibt die Xylazin-Wirkung länger bestehen und lässt die Nebenwirkungen des Ketamin (z.B. Bewegungsdrang) anfangs geringer ausfallen. Diese bildet sich erst zu einem

späteren Zeitpunkt aus als bei K100+X5. Unter K100+X20 sind beide Komponenten hoch dosiert. Deshalb bildet sich die Ketamin-Nebenwirkung noch später als bei K80+X10 aus.

Durch die sofortige Gabe eines Schmerzmittels nach dem Erhalt des Stellreflexes, ist das Auftreten von Schmerzen durch die Laparotomie nach dem Aufwachen auszuschließen.

### 4.6 Herzfrequenz

Zusammenfassend betrachtet, liegt die Herzfrequenz nach Einsatz der drei Narkose-Kombinationen deutlich unter den in der Literatur angegebenen Wachwerten (siehe Tabelle 1). Dies bestätigt die Beobachtungen vieler Autoren, die einen ausgeprägten bradykarden Effekt als die bedeutendste Nebenwirkung der  $\alpha_2$ -Agonisten Medetomidin und Xylazin beschreiben (KNIGHT 1980, VAINIO 1989, SAVOLA 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Sogar sehr kleine Mengen an  $\alpha_2$ -Agonisten führen bei Mäusen zu einer erheblichen Erhöhung des vagalen Tonus (ZUURBIER et al. 2002).

Die bei Mäusen unter einer Medetomidin/Midazolam/Fentanyl-Narkose deutlich auftretende Reduktion der Herzfrequenz tritt ebenso bei Meerschweinchen (ROBERTS 1993, HENKE et al. 1996), Kaninchen (ASTNER 1998), Ratten (MANTEL 1999), Hamstern (NEFF 2000), Chinchillas (RÖLTGEN 2002) und Gerbilen (SCHNEIDER 2000) auf. Auch die Ketamin-Xylazin-Kombination hat einen dramatischen Effekt auf die Herzfrequenz bei Mäusen. In der Literatur variiert diese unter den verschiedenen Ketamin/Xylazin-Dosierungen zwischen 250 bis 350 Schlägen/min (TANAKA et al. 1996, FENTZKE et al. 1997, FURAKAWA et al. 1998, GUO et al. 1998, CHAVES et al. 2001, HART et al. 2001, YANG et al. 1999, TAKUMA et al. 2001, TAN et al. 2003). Die in der eigenen Studie ermittelten Herzfrequenzen liegen ebenfalls in diesem Messbereich.

Die invasiv erhobenen Herzfrequenzdaten liegen höher als die elektro- und echokardiographisch gemessenen Werte. HOIT et al. (1997) und HART et al. (2001) können dies in ihren Studien ebenso beobachten. Sie machen den durch die Katheterlegung bedingten „Stress“ dafür verantwortlich und meinen damit höchstwahrscheinlich eine präparationsbedingte Reizung des Sympathikus, der zusammen mit N. vagus an der A. carotis entlang läuft. Das Auftreten von Schmerzen bei der Manipulation an der A. carotis und der Aorta ascendens durch das Hineinschieben des Katheters ist nicht auszuschließen. Um dies aufzuklären sind in Zukunft nähere Untersuchungen zu Schmerzzuständen bei der Maus erforderlich. Aufgrund der erhöhten Herzfrequenz ist ein Vergleich mit den aus der echo- und elektrokardiographischen Untersuchung gewonnenen Daten nicht sinnvoll.

## DISKUSSION

---

Interessanterweise beginnt die Herzfrequenz in Gruppe K100+X20 ungefähr zu dem Zeitpunkt abzusinken, an dem in der MMF-Gruppe ein Anstieg zu verzeichnen ist. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf eine längere Wirkdauer des Xylazin und ein Nachlassen der Herzfrequenz-steigernden Wirkung des Ketamin zurückzuführen (HENSEL et al. 1971, WRIGHT 1982). Das Absinken der Herzfrequenz kann laut WIXSON et al. (1987) auch durch die relativ hohe Xylazindosis (20 mg/kg) und ihren sympatholytischen bzw. Vagus-stimulierenden Effekt, der die sympathomimetischen Wirkung des Ketamins überdeckt, verursacht werden. Bei den Tieren der niedriger dosierten KX-Gruppen, (K100+X5 und K80+X10) zeigt die Herzfrequenz die Tendenz zu einer leichten Steigerung der Werte. Da hier die Dosierung des Xylazin erheblich niedriger ist, dürfte der Grund dafür in der kreislaufstimulierenden Wirkung des Ketamin liegen, die die bradykarde Wirkung des Xylazins mit der Zeit übersteigt.

Es fällt auf, dass im Unterschied zu den Gruppen MMF und K100+X20 die Herzfrequenzen der K80+X10 Gruppe aus der EKG-Messung deutlich niedriger liegen als die aus der echokardiographischen Messung. Als Ursache wurde ein Unterschied in der Messung des EKG- und Ultraschallgerätes vermutet. Daher wurde die Herzfrequenz bei einem Tier gleichzeitig mit dem Herzschrittmachergerät und dem Ultraschallgerät erfasst. Das Ergebnis war allerdings bei beiden Geräten gleich. Daher muss die Erklärung für diesen Unterschied eine andere sein: Die Narkose mit 80mg/kg Ketamin + 10 mg/kg Xylazin bedingt möglicherweise eine relativ flache Anästhesie der Tiere, die störanfällig ist, weshalb die Streubreite der Werte höher liegt. Außerdem können trotz der Anwendung eines gleichen Stammes, sowie gleichen Geschlechts und Alters individuelle Unterschiede vorliegen (ARRAS et al. 2001). Laut DAVIS (1962) und GREEN (1982) bewirken der zirkadiane Rhythmus, die soziophysiologischen Umstände und der Gesundheitsstatus eines Tieres einen Unterschied in der Reaktion auf Anästhetika. Diese Tatsachen gelten nicht nur bei der geringeren KX-Dosierung, sondern erklären auch die geringeren Frequenzunterschiede bei den MMF- und den höher dosierten KX-Tieren.

Sowohl bei der elektro- als auch bei der echokardiographischen Untersuchung der MMF-Gruppe werden Arrhythmien festgestellt. Hierbei handelt es sich um Sinusarrhythmien, die Anfangs deutlich ausgeprägt sind und gegen Ende der Narkose abnehmen (siehe Abb. 29). Die Arrhythmien lassen sich auf die Medetomidinwirkung zurückführen. Auch SCABELL et al. (1999) beschreiben in einer Studie über verschiedene Kombinationsanästhesien mit Medetomidin bei Hunden neben deutlichen Bradykardien auch Sinusarrhythmien. Bei Hunden beschreiben KRAMER et al. (1992) und VAINIO (1989) neben der Bradykardie im EKG

## DISKUSSION

gehäuft Erregungsleitungsstörungen, wie sinuatrielle Blöcke, partielle AV-Blöcke I. und II. Grades und auch ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen. Diese Art der Arrhythmie kann in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden.

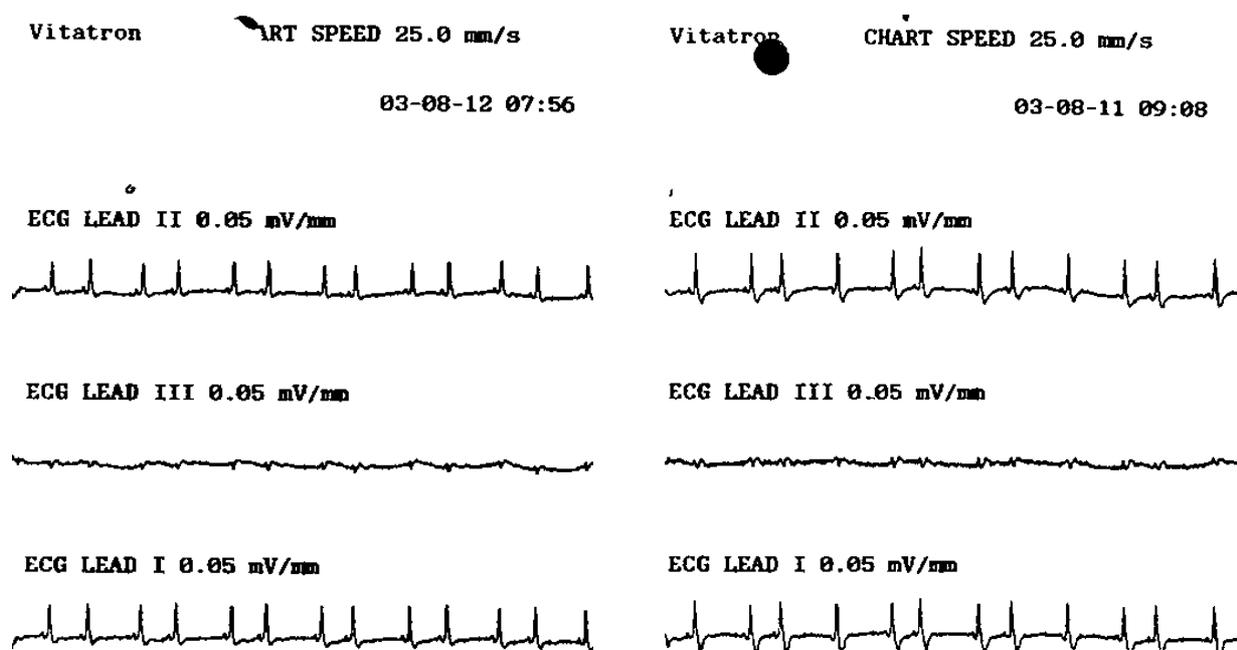


Abbildung 29: EKG-Sequenz der MMF-Gruppe mit Sinusarrhythmien

### 4.7 Blutdruckmessung

Bei der invasiven Tip-Katheter-Messung, bei der der Katheter über die Arteria carotis communis dextra in die Aorta und den linken Ventrikel geschoben wurde, musste mit einer möglicherweise auftretenden Änderung in der Funktion der Aorten- oder Mitralklappe oder einer Schädigung des Myokards durch die Position des Katheters gerechnet werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der transaortal geschobene Katheter tatsächlich keinen Einfluss auf diese Strukturen hatte, da die Druckkurve des Ventrikels physiologisch und konstant war. LORENZ und ROBBINS (1997) und GEORGAKOPOULOS et al. (1998), die ebenfalls die Hämodynamik bei Mäusen anhand eines solchen Tip-Katheters untersuchten, konnten histologisch keine Schädigungen der Klappen oder des Myokards feststellen, auch nicht nach einer mehrstündigen Druckmessung.

### 4.7.1 Systolischer Blutdruck

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte aufgrund des Zeitverlustes durch die operative Implantation des Katheters die invasive Blutdruckmessung erst in der 30. Minute nach Applikation der Narkotika.

Bei mittels MMF anästhesierten Mäusen gibt DEUSE (2004) einen systolischen Blutdruck von 90 bis 140 mmHg an. Der systolische Blutdruck der Tiere in der vorliegenden Studie lag zwar in diesem Messbereich, jedoch unter dem in der Literatur für den Wachzustand angegebenen physiologischen Bereich (siehe Tabelle 1), der jedoch sehr variiert. Wie bereits oben beschrieben, ist dies u.a. auf die verschiedenen Mausstämme zurückzuführen. Aber auch anhand der in der Literatur angewandten Größenunterschiede von Tip-Kathetern kann bei der Maus die Variation der verschiedenen Werte teilweise erklärt werden (FENTZKE 1997, LORENZ und ROBBINS 1997).

Für die kardiovaskuläre Wirkung der MMF-Anästhesie ist v.a. das Medetomidin verantwortlich. Dieser  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist bewirkt über entsprechende Rezeptoren an der Gefäßmuskulatur eine Vasokonstriktion, wodurch es zu einem initialen Blutdruckanstieg kommt. Die Herzfrequenz fällt dagegen gleich im Anschluss an die Medetomidinabgabe ab. Durch die über zentrale  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren vermittelte blutdrucksenkende Wirkung des Medetomidin schließt sich an die hypertensive eine normo- bzw. hypotensive Phase an (SAVOLA 1989, VAINIO 1989, SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Bei MMF behandelten Ratten beobachtete MANTEL (1999) einen initialen Blutdruckanstieg von 30-minütiger Dauer. ASTNER (1998) konnte dagegen keinen initialen Blutdruckanstieg bei MMF-anästhesierten Kaninchen feststellen. Beim Goldhamster beobachtete NEFF (2000) eine 120 Minuten andauernde hypertone Phase, mit anschließendem Blutdruckabfall bis zum Ende der Narkose. Die ersten Messwerte in der eigenen Studie wurden erst 30 Minuten nach der Anästhetikaapplikation abgelesen, dadurch kann hier ein möglicher initialer Blutdruckanstieg der Erkennung entgangen sein.

Die Blutdruckwerte der Ketamin/Xylazin-Kombinationen lagen im Gegensatz zu der MMF-Narkose innerhalb des physiologischen Bereichs, abgesehen vom Wert der Gruppe K100/X20 in der 60. Minute, der leicht unterhalb dieses Bereichs liegt. Am Anfang der Messung ist der systolische Blutdruck am höchsten. FURAKAWA et al. (1998) führen dies auf den noch vorhandenen Kreislauf-stimulierenden Effekt des Ketamin zurück. Durch die geringere  $\alpha_2$ -Selektivität des Xylazin kommt es zu einem kürzer dauernden initialen Blutdruckanstieg als unter Medetomidin (EGNER et al. 2002). Da allerdings für das Ketamin eine stimulierende Wirkung auf das kardiovaskuläre System bekannt ist (FISCHER 1971), wäre von den

Ketamin/Xylazin-Kombinationen, zumindest bei der K100+X20 Gruppe ein ähnlicher Verlauf des Blutdrucks auf einem noch höheren Niveau zu erwarten. Aufgrund des 30-minütigen Zeitverlustes konnte jedoch nicht beurteilt werden, ob dieser Effekt tatsächlich auftrat. Der Blutdruck bei beiden Ketamin/Xylazin-Gruppen lag allerdings nach 30 und 60 Minuten höher als der der MMF-Gruppe, was dafür sprechen kann, dass der Blutdruckanstieg am Anfang stärker ausgeprägt war und dann langsam absank.

### 4.7.2 Diastolischer Blutdruck

Es gibt in der Literatur wenige Angaben über den diastolischen Blutdruck. GREEN (1982) gibt 81 mmHg als einen physiologischen diastolischen Blutdruckwert an. MATTSON (2001) misst 99 mmHg und KRAMER et al. (2000) messen 75 bis 85 mmHg. In der vorliegenden Studie lagen die Werte der MMF-Narkose mit 65 bis 73 mmHg unter diesem Bereich. Dagegen lagen die KX-Werte innerhalb dieses Bereichs, außer dem zweiten gemessenen Wert der Gruppe K100+X20 in der 60. Minute, der leicht unter dem physiologischen Bereich lag. Der Verlauf des diastolischen Blutdruckes korrespondiert mit dem systolischen.

## 4.8 Ventrikuläre Funktionsparameter

### 4.8.1 Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ )

$DP/dt_{max}$  ist ein objektiv und einfach zu bestimmender Parameter. Folglich ist dieser einer der am häufigsten angewandten Indexe für die Bestimmung der systolischen Funktion des linken Ventrikels bei der Maus (HOIT et al. 1997). Dieser Wert ist abhängig von der Füllung und der Frequenz des Herzens. Deren Messung erfordert den Einsatz eines invasiven Katheters im linken Ventrikel (MAHLER et al. 1975, BROUGHTON und KORNER 1980).

Die  $dp/dt_{max}$  -Werte in der vorliegenden Studie liegen weit unterhalb der physiologisch angegebenen Werte im Wachzustand (siehe Tab. 1). Allerdings liegen sie innerhalb des Messbereichs, der für die mit Injektionsanästhetika narkotisierte, gesunde Maus angegeben wird. Hier liegen die Werte zwischen 4400 und 7800 mmHg/s (HOIT et al. 1997, LORENZ und ROBBINS 1997, PALAKODETI et al. 1997, HART et al. 2001, ISHIZAKA et al. 2004). Wie bei vielen Messparametern liegen die Unterschiede dieser Daten in der individuellen biologischen Vielfalt der Mäuse, den Unterschieden des experimentellen Designs oder Einflüssen aus der Umgebung wie Vorlast, Temperatur oder der unterschiedlichen Dauer, einen stabilen Zustand des Blutdrucks zu erreichen (BROBERG et al. 2003). Auch ist der  $dp/dt_{max}$ -Wert von der Nachlast abhängig (MERIN 1975). Des Weiteren spielt die Größe des Tip-Katheters eine Rolle, da bei größeren Kalibern möglicherweise eine Mitralregurgitation

ausgelöst werden kann (DOEVENDANS et al. 1998). Eine Verminderung des Blutvolumens bewirkt auch eine enorme Reduktion in der  $dP/dt_{max}$  (BROBERG et al. 2003).

HART et al. (2001) beobachteten eine starke Reduktion des  $dP/dt_{max}$  bzw.  $dP/dt_{min}$  bei Mäusen unter Ketamin/Xylazin-Anästhesie verbunden mit Herzfrequenzen unter 300 Schlägen pro Minute. In der Studie beträgt die  $dP/dt_{max}$  4400 +/- 798 mmHg/s. Trotz einer bei Gruppe K100+X20 und K80+X10 teilweise auftretenden Reduktion der Herzfrequenz unter 300 Schläge/min konnte keine derart niedrige Druckanstiegsgeschwindigkeit in der eigenen Studie festgestellt werden. Wie NEMOTO et al. (2002) feststellten, konnte dagegen eine Beziehung zwischen der Herzfrequenz und der Druckanstiegsgeschwindigkeit aller Gruppen beobachtet werden: Setzt man die Herzfrequenz in Relation zu  $dP/dt_{max}$ , so ist zu beobachten, dass  $dP/dt_{max}$  mit sinkender Herzfrequenz ebenfalls niedrigere Werte aufweist. Auch HART et al. (2001) und HOIT et al. (1997) beobachteten diesen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und  $dP/dt_{max}$  bzw.  $dP/dt_{min}$ . Laut WANG et al. (2004) ist dies auf die durch ein Anästhetikum hervorgerufene Hypotension und Bradykardie zurückzuführen. Auch bei Hunden konnte eine Reduktion der  $dP/dt_{max}$  durch eine herabgesetzte Herzfrequenz erklärt werden (GOODYEAR 1965).

### **4.8.2 Maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ )**

Die linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ ) zeigt im Allgemeinen ein analoges Verhalten wie die  $dP/dt_{max}$ . So sind die Ergebnisse bedeutend niedriger als die in der Literatur im Wachzustand gemessenen Werte. ISHIZAKA et al. (2003) geben 12626 +/- 1510 mmHg als physiologische Druckabfallsgeschwindigkeit an, WANG et al. (2004) -11013 +/- 543 mmHg. So wie bei  $dP/dt_{max}$  sind die niedrigen Werte laut WANG et al. (2004) auf den Einfluss der Narkosekombinationen zurückzuführen. Die dadurch hervorgerufene Hypotension und Bradykardie führen demnach zu einer Verlangsamung der Relaxation und somit der  $dP/dt_{min}$ . Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieses Wertes zwischen den Anästhesiegruppen der vorliegenden Untersuchung.

### **4.8.3 Systolische linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS)**

Zu Wachwerten der FS bei der Maus gibt es wenige Angaben, da die meisten Untersuchungen am anästhesierten Tier stattfinden. ISHIZAKA et al. (2003) messen eine systolische linksventrikuläre Verkürzungsfraction von 53%, KIATCHOOSAKUN et al. (2001) messen 49,3% YANG et al. (1999) 51,4% und TAN et al. (2003) 59%. In der vorliegenden Studie lagen die Werte des FS in den drei Narkosekombinationen stets unter den oben angegebenen, was für eine deutliche Reduktion in der Kontraktilität spricht.

## DISKUSSION

---

Viele Studien berichten von deutlichen Änderungen echokardiographisch ermittelter Daten bei Mäusen als Folge einer Anästhesie und davon, dass die Stärke der Wirkung je nach Substanz variieren kann (YANG et al. 1999, CHAVES et al. 2001, HART et al. 2001, KIATCHOOSAKUN et al. 2001, TAKUMA et al. 2001, ROTH et al. 2002). Unter der Ketamin/Xylazin-Kombination wird in den meisten Studien von einer starken kardio-depressiven Wirkung berichtet. ROTTMAN et al. (2003) berichten von herabgesetzten FS-Werten. Auch YANG et al. (1999) konnten einen deutlich negativen ino- und chronotropen Effekt durch diese Anästhesie feststellen. Dabei kam es zur signifikanten Reduktion der Herzfrequenz und der FS mit 34%. Bei TAN et al. (2003) kommt es zu einem starken Absinken der Herzfrequenz und der FS auf 34%, die sich in einer signifikanten Vergrößerung der LV-Kammer-Dimensionen und einer Verringerung der Wanddicke äußert, was beides zu einem erhöhten, enddiastolischen und endsystolischen Volumen führt. Auch CHAVES et al. (2001) können eine deutliche Dämpfung der kardialen Leistung mit einem FS-Wert unter 41% bei Mäusen unter dieser Kombination feststellen. Sie assoziieren dies ebenso wie TAN et al. (2003) mit einer niedrigen Herzfrequenz. Vergleicht man die Herzfrequenz und die Verkürzungsfraction des linken Ventrikels der Anästhesiegruppen der eigenen Studie miteinander so deuten die Werte auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Größen hin: Bei Gruppe K80+X10 und Gruppe MMF steigt die FS mit der Herzfrequenz. Dagegen kann bei Gruppe K100+X20 eine Erhöhung der Verkürzungsfraction während dem Abfall der Herzfrequenz beobachtet werden (siehe Tab.18 und 19 und Abb.15 und 17). ROTH et al. (2002) stellen ebenso während einer 20-minütigen Messung eine Erhöhung der linksventrikulären Verkürzungsfraction, während dem Absinken der Herzfrequenz fest. Auch bei HART et al. (2001) kommt es bei Herzfrequenzen von 300 Schlägen pro Minute und darunter zu einer Erhöhung der Verkürzungsfraction. Die Interpretation dieser Beobachtungen könnte sein, dass ein durch die Herzfrequenzverminderung bedingter Anstieg der Vorlast (erhöhtes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen) ausreicht, den Auswurfleistungs-Index (FS) aufrecht zu halten und sogar zu steigern.

Die FS-Werte von 34 bis 45% in der eigenen Studie entsprechen den in der Literatur für Ketamin/Xylazin-Anästhesien angegebenen. Der Unterschied der Studiendaten beruht u.a. auf den variablen Dosierungen der einzelnen Komponenten. Auch schwanken die Dimensionsmesswerte des linken Ventrikels in echokardiographischen Studien stark (TANAKA et al. 1996, HOIT et al. 1997, YANG et al. 1999, GAO et al. 2000). Diese Varianz der Parameter kann von Alter, Größe und Stamm der untersuchten Mäuse, geschlechtsspezifischen Unterschieden, individuellen Reaktionen auf die Anästhesie

innerhalb eines Stammes und der Anästhesiemethode abhängen. Außerdem ist die Echokardiographie auch technikabhängig, was ebenfalls zur Variation der Werte beitragen kann (HART et al. 2001).

### 4.8.3.1 Echokardiographische Untersuchung

Für die echokardiographische Untersuchung bei Mäusen werden in der Forschung Schallwandler (Transducer) verschiedener Frequenzen angewandt. Wie in der eigenen Studie, benutzten PATTEN et al. (2002) einen 10 MHz Transducer mit großem Erfolg. Für echokardiographische Aufnahmen werden allerdings häufiger Schallwandler angewandt, die eine noch höhere Frequenz haben, da sie ein stärkeres Bildauflösungsvermögen besitzen und damit bessere Aufnahmen gewährleisten als die niederfrequenten Transducer (PATTEN et al. 2002). So erstellen TAKUMA et al. (2001) echokardiographische Untersuchungen mit einem 12 MHz Schallwandler, BROBERG et al. (2003) benutzen 13 MHz. YOUN et al. (1999), TAN et al. (2003) und YANG et al. (1999) verwenden einen 15 MHz Transducer. Die 10 bis 15 MHz Schallwandler haben jedoch den Nachteil, dass sie eine begrenzte Eindringtiefe aufweisen (POLLICK et al. 1995, TANAKA et al. 1996). Daher müssen Vorlaufstrecken zur Verlängerung des sogenannten Nahfeldes benutzt werden, welches die Bildqualität erheblich verbessert.

In Zukunft ist für die Messung der Dimensionen kardiovaskulärer Strukturen bei der Maus die Benutzung eines Schallwandlers mit höheren Frequenzen sicherlich erstrebenswert. So wären Fehlmessungen durch eine zu schlechte Auflösung weitgehend vermeidbar, was falschen Interpretationen vorbeugt.

## 4.9 Atemfrequenz

Zum Vergleich der in der vorliegenden Studie erhobenen Atemfrequenzen wird auf Wachwerte aus Literaturangaben zurückgegriffen (siehe Tabelle 1). Diese Werte, mit einem Referenzbereich von 100 bis 200 Zügen / min, weichen allerdings zum Teil stark voneinander ab. Der Grund dürfte in der genetischen Varianz der Stämme, sowie Geschlechts-, Alters- und individuellen Unterschieden zu suchen sein, vor allem aber durch Messungen unter unterschiedlichen Bedingungen. Für adulte, C57/B6-Mäuse geben SCHWARTE et al. (2000) 272 Züge pro Minute als einen physiologischen Wert ohne Stresseinwirkung an.

Die stärkste Auswirkung auf die Atemfrequenz wurde unter der Medetomidin/Midazolam/Fentanyl- Anästhesie festgestellt. Bereits beim ersten Messzeitpunkt zeigte jedes Tier aus dieser Gruppe eine deutliche Verminderung der Atemfrequenz. Anschließend stieg die Frequenz relativ schnell wieder an, jedoch ohne den oben für C57/B6-Mäuse angegebenen

## DISKUSSION

---

physiologischen Wert annähernd zu erreichen. Der Abfall der Atemfrequenz überrascht nicht: Vor allem Fentanyl welches für seine massive atemdepressive Wirkung bekannt ist (FREY et al. 1996, FREYE 1999) dürfte für den starken Einfluss auf das Atemsystem verantwortlich sein. Für Medetomidin wird eine leichte zentral-atemdepressive Wirkung beschrieben (CLARKE und ENGLAND 1989, PADDLEFORD und ERHARDT 1992, CULLEN 1999, KRAMER et al. 1992), die dosisunabhängig ist (SCHMIDT-OECHTERING und BECKER 1992). Auch Midazolam kann in geringem Maße atemdepressiv wirken, wenn es mit anderen Anästhetika kombiniert wird. Durch die Zusammenstellung der Pharmaka kommt es zu einer Potenzierung von Nebenwirkungen (LARSEN 2001). Daher ist anzunehmen, dass alle Komponenten in synergistischer Weise für die anfangs starke Atemdepression verantwortlich sind. Auch bei Kaninchen (ASTNER 1998), Ratte (MANTEL 1999), Hamster (NEFF 2000), Gerbil (SCHNEIDER 2000), Taube (WEISKE 2001) und Chinchilla (RÖLTGEN 2002) kommt es unter Verwendung von MMF zu einem starken Atemfrequenzabfall.

In der eigenen Studie ist die Atemfrequenz, innerhalb den ersten 40 Minuten, bei allen KX-Gruppen leicht reduziert. Zum Ende der Untersuchung fallen die Werte jedoch weiter ab. Dies stimmt mit den Beobachtungen von HEBESTEDT (1982), ERHARDT et al. 1984, und ARRAS et al. (2001) bei Mäusen unter Ketamin und Xylazin-Anästhesie überein. Laut WIXSON und SMILER (1997) verursacht Ketamin bei Kleinnagern eine minimale respiratorische Depression, die nach WRIGHT (1982) dosisabhängig ist. Bei Kaninchen und Ratten wird jedoch von einer leichten Atemfrequenzsteigerung berichtet (GREEN 1982). HEPP (1990) dagegen stellt eine Atemdepression bei Ratten fest. Diese Beobachtung resultiert aus der gleichzeitig sowohl stimulierenden als auch dämpfenden Eigenschaft des Ketamin auf die Atemfunktion (ERHARDT und HENKE 2004). Xylazin ist für seine Atemdepression bekannt (SMITH 1993, FLECKNELL 1996). Der Einfluss der Dämpfung hängt allerdings von der Dosierung und der individuellen Antwort des Patienten ab (ERHARDT und HENKE 2004). Die Anfangs geringgradige Verminderung der Atemfrequenz dürfte demnach auf der nicht sehr starken Depression durch Xylazin bzw. der eher stimulierenden als dämpfenden Wirkung des Ketamin beruhen. Der zum Schluss auftretende Abfall der Atemfrequenz ist durch ein Nachlassen der stimulierenden Funktion des Ketamin und dadurch einer überwiegenden atemdepressiven Xylazin-Wirkung zu erklären.

Zu bedenken ist, dass die Reduktion der Atemfrequenz bei allen Gruppen möglicherweise durch die Sauerstoffzufuhr während der Versuchsphase beeinflusst wurde. Nach SPÖRRI und WITTKKE (1987) kommt es bei einer Substitution mit 100% Sauerstoff zu einem starken

Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Den peripheren Chemorezeptoren an der Aorta und der A. carotis wird daher eine mehr als ausreichende Atmung vorgetäuscht und der periphere Atemantrieb kommt zum Erliegen. Dies führt zu einer Erhöhung des Kohlendioxid-Partialdruckes und somit zur respiratorischen Azidose. Trotzdem sollte auf die Sauerstoffgabe an spontan atmenden Mäusen keinesfalls verzichtet werden, um eine Störung der Organfunktion durch eine Hypoxie zu vermeiden.

Die Narkosewerte der KX-Gruppen zeigen, dass es im Gegensatz zur MMF-Anästhesie generell nicht zu einer gravierenden Atemdepression kommt. Die Atemfrequenzwerte haben allerdings ohne Angaben über das Atemzug- oder Atemminutenvolumen nur wenig Aussagekraft bzgl. der Effektivität der Atmung (HASKINS 1992). Daher müssen zu deren Beurteilung zusätzliche Parameter, wie z. B. die Blutgaswerte herangezogen werden.

### **4.10 Blutgase und Säure-Basen Haushalt**

Bei der Beurteilung dieser Parameter muss bedacht werden, dass die initialen Veränderungen nicht erkannt werden, da die Messung erst 60 Minuten nach Narkosebeginn möglich ist. Der Grund ist der Entzug von 0,1 ml Blut für die Blutentnahme, der in Anbetracht des Gesamtblutvolumens der Maus nicht unerheblich ist und die Herz-Kreislaufparameter maßgeblich verfälschen kann. Von insgesamt 10 Tieren pro Gruppe wurde lediglich bei neun Mäusen arterielles Blut zur Untersuchung entnommen.

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

Wie aus dem Ergebnisteil zu entnehmen, streuen die Werte des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes sehr. Sie liegen in den drei Versuchsgruppen zwischen 110 mmHg und 527 mmHg. Es besteht nach LARSEN (2001) bei einem paO<sub>2</sub> von 150 mmHg eine Sauerstoffsättigung von 99%. Daher kann darauf geschlossen werden, dass die Tiere in der eigenen Studie mit über 150 mmHg eine ausreichende Sauerstoffversorgung hatten. Sieben Mäuse zeigten Sauerstoff-Partialdruck-Werte zwischen 100 und 150 mmHg und somit keine ausreichende Sauerstoff-Substitution. Die Ursache dafür könnte ein Verrutschen der Nase aus der Sauerstoffmaske, bzw. ein ungenügendes Aufdrehen der Sauerstoffflasche sein. Bei keiner dieser Mäuse lässt sich eine Aussage darüber machen, ob diese Veränderungen auf eventuelle Schädigungen der Lungen zurückzuführen sind, da die Tiere bei der präanästhetischen Untersuchung unauffällig waren. Eine histologische Untersuchung fand postmortal nicht statt.

### 4.10.2 Arterieller pH-Wert (pH)

In der Literatur variieren die Angaben über den physiologischen pH-Wert bei Mäusen stark. Die Werte reichen von 7,29 bis 7,5 (WOLFE 1959, GREEN 1982, ERHARDT et al. 1984, RUSSEL 1994, ARRAS et al. 2001).

Ein Anstieg des  $\text{paCO}_2$  aufgrund einer Hypoventilation oder Störung im Abtransport von  $\text{CO}_2$  aus dem peripheren Gewebe mit einer Anreicherung von Lactat führt zu einer Azidose. Tritt eine atmungsbedingte, nicht ausgeglichene Veränderung des arteriellen Kohlendioxid-Partialdrucks auf, so wirkt sich diese auf pH,  $\text{HCO}_3^-$  und BEa aus (LARSEN 2001). Nach eigenen Ergebnissen ist festzustellen, dass alle Tiere der MMF-Gruppe und nahezu alle Tiere aus der Gruppe K100+X20 einen zu niedrigen pH-Wert aufweisen. Dies korreliert mit den erhöhten  $\text{paCO}_2$ -Werten (siehe 4.3.8.3.). Bei K80+X10 ist die Azidose am geringsten. Hier liegen drei Tiere mit einem pH-Wert von 7,43, 7,44 und 7,45 deutlich im physiologischen Bereich.

Trotz der Präoxygenierung und der Sauerstoffsubstitution während des Versuchs kann die Entwicklung einer Azidose aufgrund der atemdepressiv wirkenden Narkotika-Kombinationen nicht verhindert werden. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass diese Maßnahmen die Entwicklung und das Ausmaß einer Übersäuerung des Körpers milder erscheinen lassen. Laut NIMMAGADDA et al. (2000) kommt es durch eine Präoxygenierung zu einem Anstieg der Sauerstoff-Reserven im Körper. Dadurch und über eine zusätzliche  $\text{O}_2$ -Zufuhr während der Anästhesie kann die Hypoxie, die bei längerer Dauer eine Azidose verstärkt, hinausgezögert werden (WHELAN und FLECKNELL 1994).

### 4.10.3 Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck ( $\text{paCO}_2$ )

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck der Maus mit einem Normwert (Wachwert) von 24 bis 26 mmHg (ERHARDT et al. 1984, KUWAKI et al. 1996) liegt v.a. in der MMF-Gruppe deutlich höher. Von den drei Anästhesie-Gruppen ist der  $\text{CO}_2$ -Wert bei K80+ X10 am wenigsten betroffen, bei der K100+X20-Gruppe liegen die Kohlendioxidpartialdrucke bei einer starken Streuung der Werte zwischen denen der anderen Gruppen. Die massive Hyperkapnie entsteht aufgrund einer narkosebedingten Atemdepression und bewirkt eine Abnahme der pH-Werte und damit das Zustandekommen einer respiratorischen Azidose. Die Hyperkapnie mit einer respiratorischen Azidose wird unter KX und MMF auch bei den meisten anderen Nagern wie Kaninchen (ASTNER 1998), Ratte (MANTEL 1999), Hamster (NEFF 2000) und Gerbil (SCHNEIDER 2000) beobachtet.

Die im Vergleich zu K80+X10 stärkere Auswirkung der MMF- und K100+X20-Narkose auf den arteriellen  $\text{paCO}_2$  dürfte hauptsächlich im tieferen Narkosestadium der K80+X10 Tiere an einer stärkeren Depression des ZNS liegen.

#### **4.10.4 Aktuelles arterielles Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ )**

Für wache Mäuse geben ERHARDT et al. (1984) einen physiologischen Bikarbonatwert von 11,6 mmol/l und ARRAS et al. (2001) einen Bereich von 14,5 bis 19 mmol/l an. So liegen die  $\text{HCO}_3^-$ -Werte aller Gruppen der vorliegenden Studie höher als die oben angegebenen. Diese Veränderung ist kompensatorisch bedingt, da die arteriellen pH-Werte im azidotischen Bereich liegen und der Organismus versucht, mit Bikarbonat die überschüssigen Protonen abzupuffern.

#### **4.10.5 Arterieller Basenüberschuss (BEa)**

Der physiologische Wert für den arteriellen Basenüberschuss beträgt laut ERHARDT et al. (1984) 1,4 mmol/l. Eine respiratorische Azidose ist dadurch gekennzeichnet, dass der arterielle Basenüberschuss nahezu unverändert bleibt, während der  $\text{HCO}_3^-$ -Wert erhöht ist (LARSEN 2001). In der eigenen Studie liegt der BE-Wert bei allen Gruppen jedoch im negativen Bereich. Dieser negative Basenüberschuss entsteht aufgrund der narkosebedingten Reduktion sauerstoffabhängiger Stoffwechselfvorgänge, die einen Anstieg des Lactat bewirkt. Verglichen mit der Studie von HEBESTEDT (1982), die bei Mäusen von einem starken Absinken des Basenüberschusses bis zu  $-15$  mmol/l berichtet, liegen die Werte in der eigenen Studie weit höher. Dies liegt mit Sicherheit an der Präoxygenierung und der fortgesetzten Sauerstoffsubstitution der Tiere, die wie oben beschrieben, (4.3.8.2) die narkosebedingte Hypoxie hinauszögert.

#### **4.11 Körpertemperatur**

In jeder Anästhesiegruppe tendieren alle Tiere zum Absinken der Körpertemperatur. Selbst eine dauerhafte exogene Wärmezufuhr durch eine Wärmematte reicht allein nicht aus, um die Temperatur zwischen  $36,5$  und  $37,5^\circ\text{C}$  aufrecht zu erhalten. Da die Wärmeplatte Wärme nur von unten vermittelt und die restliche Körperoberfläche immer noch über Konduktion Wärme verliert, ist dies nicht überraschend. Daher wird zusätzlich eine Wärmelampe benutzt. Die strenge und ständige Temperaturkontrolle mit einem rechtzeitigen Abschalten der exogenen Wärmequellen ist bei jedem Tier unerlässlich, da das Einschalten der Matte bzw. Lampe schnell zu einer Überhitzung des Tieres führen kann.

### 5 SCHLUSSBETRACHTUNG UND AUSBLICK

Mit der in dieser Studie angewandten MMF-Narkose wird eine Anästhesie für mittelgradig schmerzhaft Eingriffe wie die Kanülierung der A. carotis oder eine Laparotomie erreicht. Mit der viel in der Forschung und Praxis eingesetzten Dosierung 100 mg/kg Ketamin + 5 mg/kg Xylazin, die als eine chirurgisch belastbare Anästhesie angewandt wird, kann keine ausreichende Schmerzausschaltung erreicht werden. Dahingegen zeigen sich die weiteren KX-Dosierungen als ausreichend analgetisch. Allerdings ist die Dosierung K100+X5 aufgrund des schnellen Aufwachens und dem nach der Antagonisierung rasch erreichten guten Allgemeinbefinden als sehr vorteilhaft anzusehen. Daher ist diese Dosierung für kurze Anästhesien ohne schmerzhaft Eingriffe ratsam.

Eine vor der Einleitung der Anästhesie durchgeführte Präoxygenierung der Mäuse, sowie eine Sauerstoffsubstitution während der Narkose sind unbedingt zu empfehlen. Aufgrund der, vor allem bei der MMF- aber auch der KX-Narkose auftretenden Atemdepression, ist die ständige Überwachung der Vitalparameter von großer Bedeutung. Auch die Lagerung auf einem Wärmekissen bzw. das Benutzen einer Wärmelampe ist unbedingt einzuhalten. So können die durch Hypoxie und Hypothermie gegebenen Narkoserisiken minimiert werden.

Als ungünstig zu betrachten ist das Auftreten der „Resedation“ nach der Antagonisierung von MMF. Dies ist v.a. bei klinisch inapparent erkrankten Tieren von Bedeutung und kann zweifellos zu schwerwiegenden postoperativen Komplikationen führen, wie z.B. Atem- und Herzstillstand. Aufgrund dessen sollte das Tier unmittelbar nach der Antagonisierung weiterhin überwacht werden v.a. auch, weil eine zweimalige Antagonisierung der MMF-Narkose bei der Maus nicht das erwartete Aufheben der auftretenden „Resedation“ bewirkt. Der Grund dieses nach bisherigen Untersuchungen (HENKE und ERHARDT 2004) bei der Maus vorkommenden Phänomens ist noch unbekannt und bedarf daher weiterführender pharmakologischer Studien.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die eingesetzte Kombination mit Medetomidin, Midazolam und Fentanyl ebenso wie die Kombination aus Ketamin und Xylazin die kardiale Hämodynamik und Leistung bei Mäusen negativ beeinflussen. Dies äußert sich in einer Reduktion der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdruckes, der linksventrikulären Verkürzungsfraktion und der Drucken- und -abfallsgeschwindigkeit des linken Ventrikels. Hierbei zeigen sich die unter der KX-Kombination erhobenen Daten allerdings stabiler und physiologischer als die unter der MMF-Narkose. Auch die Atemfrequenz, die Blutgase und der Säure-Basen-Haushalt werden unter KX weniger negativ beeinflusst als die unter MMF. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die MMF Narkose bei der

## DISKUSSION

---

Maus als eine der KX-Narkose unterlegene Anästhesie zu betrachten. Das Erfassen der Auswirkung der MMF-Anästhesie auf den Herz-Kreislauf-Apparat in der Einschlaf- und Aufwachphase bedarf weiteren Untersuchungen um die vorliegende Studie zu ergänzen. Dies könnte anhand einer telemetrischen Untersuchung erfolgen. Auch wäre die Untersuchung der Kontraktilitätsparameter FS und  $dp/dt_{max}$  über eine längere Zeit von besonderem Interesse, um die Dauer der Auswirkung der MMF-Anästhesie und deren Ausmaß auf die Kontraktilität festzustellen.

Aufgrund der an verschiedenen Tagen durchgeführten echokardiographischen Untersuchung und Tip-Katheter-Messung, sind individuelle Schwankungen der erhobenen Werte zu erwarten. Daher ist für weiterführende Untersuchungen eine parallel durchgeführte Messung zu empfehlen, um die Daten genauer und zuverlässiger interpretieren zu können. Auch sind zukünftige Untersuchungen an einer noch größeren Anzahl von Mäusen empfehlenswert, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern.

### 6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wird die vollständig antagonisierbare Injektionsnarkose mit Medetomidin, Midazolam und Fentanyl hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Hämodynamik bei der Maus untersucht und mit der klinisch vielfach eingesetzten Ketamin/Xylazin-Narkose verglichen.

Für die Gewährleistung einer ausreichenden Schmerzausschaltung für einen im Hauptversuch durchgeführten invasiven Eingriff, wird in Vorversuchen die Narkosetiefe der MMF-Narkose und drei verschiedener Ketamin/Xylazin-Kombinationen (100 mg/kg K + 5 mg/kg X, 80 mg/kg K + 10 mg/kg X, 100 mg/kg K + 20 mg/kg X) überprüft. Dazu wird eine Laparotomie durchgeführt, verschiedene Körperreflexe und begleitend die Herzfrequenz ermittelt. Auch die Einschlafdauer, die Atemfrequenz, die Aufwachdauer und das Verhalten des Tieres bis zur Erholung werden erfasst.

In den Hauptversuchen werden 30 männliche Mäuse mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 27 g im Alter von 6 bis 9 Wochen eingesetzt. Es erfolgt einerseits die Ermittlung der Herz-Kreislauf-Parameter anhand einer echokardiographischen Untersuchung des linken Ventrikels. Andererseits wird eine invasive Tip-Katheter-Messung in der Aorta und im linken Ventrikel durchgeführt. Die Auswertung erfolgt anhand von Kreislauf-Parametern (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck) und Funktionsparametern des linken Ventrikels (Druckanstiegs- und -abfallsgeschwindigkeit, linksventrikuläre Verkürzungsfraktion). Außerdem werden die Atemfrequenz, die arteriellen Blutgase und der arterielle Säure-Basen-Haushalt erfasst. Alle Mäuse werden vor der Anästhesie präoxygeniert und während der Anästhesie mit Sauerstoff substituiert.

Eine ausreichende Analgesie für die Durchführung eines invasiven Eingriffes und eine geforderte Schlafdauer von 60 Minuten ist außer unter der Kombination Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (5 mg/kg) bei allen anderen Narkosekombinationen gegeben.

Nach der Injektion der Anästhetika-Kombinationen kommt es zu einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Bradykardie. Im weiteren Verlauf steigt unter der MMF-Narkose die Herzfrequenz stark an, wohingegen sie unter der KX-Narkose weniger stark ansteigt bzw. bei Ketamin (100 mg/kg) + Xylazin (20 mg/kg) sogar ein wenig sinkt. Der aortale Blutdruck ist bei MMF geringgradig herabgesetzt. Dagegen erzeugen die Ketamin/Xylazin-Kombinationen einen stabilen, im physiologischen Bereich liegenden Blutdruck. Eine ähnliche Abnahme in der Kontraktilität des linken Ventrikels ist bei den drei Kombinationen festzustellen. Die Anästhesien wirken alle atemdepressiv, am stärksten in der MMF-Gruppe. Hinsichtlich der

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Beeinflussung der Blutgase und Säure-Basen-Parameter schneiden die KX-Kombinationen besser ab, vor allem die niedriger dosierte K80+X10.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Kombination Medetomidin/Midazolam/Fentanyl hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Herz-Kreislauf-Apparat bei Mäusen der Anästhesie mit Ketamin und Xylazin unterlegen ist. Trotz des großen Vorteils der gezielten vollständigen Antagonisierung liefert die MMF-Anästhesie keine ausreichend stabilen Parameter, um der herkömmlichen KX-Narkose überlegen zu sein und somit eine ausreichend schonende Narkose und Aufwachphase zu gewährleisten.

### **7 HEMODYNAMIC ANALYSIS OF THE COMPLETELY REVERSIBLE ANAESTHESIA USING MEDETOMIDINE, MIDAZOLAME AND FENTANYL IN COMPARISON TO KETAMINE/XYLAZINE COMBINATIONS IN MICE**

The study in hand compares the complete reversible injection-anaesthesia using Medetomidine, Midazolame and Fentanyl as well as its effects on the hemodynamic of mice with the clinical frequently used Ketamine/Xylazine anaesthesia.

To ensure sufficient painlessness for the invasive operation for the main experiment, the depth of the MMF anaesthesia is contrasted by three Ketamine/Xylazine combinations (100 mg/kg K + 5 mg/kg X, 80 mg/kg K + 10 mg/kg X, 100 mg/kg K + 20 mg/kg X). For this various reflex activities a laparotomy as well as the heart frequency is determined. The falling asleep time and the breathing frequency and the behaviour of the animals until recovery are registered.

For the main experiment 30 male mice with an average weight of 27 gr. and an age of 6 to 9 weeks are required. On one hand the cardiovascular parameters are determined by echocardiographic analysis of the left ventricle. On the other hand, measurements in the aorta and in the left ventricle are taken using a tip-catheter. The analysis results by circulation parameters (heart frequency, arterial blood pressure) and parameters of the left ventricular function (maximum rate of pressure rise/fall, fractional shortening). The breathing rate, the arterial blood gases and the arterial acid-base-balance are measured. All mice are preoxygenated before the anaesthesia and are substituted with oxygen during the anaesthesia.

A sufficient analgesia for the invasive operation and the required sleeping time of 60 minutes is given with all combinations except the combination 100 mg/kg Ketamine + 5 mg /kg Xylazine.

After application of the anaesthetic combinations a more or less distinctive bradycardia occurs. In the following phase the heart frequency rises more rapidly under the MMF anaesthesia, compared to the KX anaesthesia and even drops a little with the 100 mg/kg Ketamine + 20 mg/kg Xylazine combination. Using the MMF the aortal blood pressure drops slightly, whereas the blood pressure using the Ketamine/Xylazine combinations remains stable and lies within the physiological range. A similar decrease in contractility of the left ventricle is noticeable with all three combinations. The anaesthetics all induce respiratory depression, especially in the MMF group. With regard to the influence on blood gases and acid-base-parameters the KX combinations achieve better results, especially with lower dosed K80 + X10.

## SUMMARY

---

The study shows that the combination Medetomidine/Midazolame/Fentanyl regarding its effects on the cardiovascular system of mice is inferior to the anaesthetic with Ketamine and Xylazine. In spite of the great advantages of the aimed antagonisation, the MMF-anaesthesia does not provide sufficient and stable parameters to be superior to the conventional KX-anaesthesia combination and does not guarantee a sufficient gentle anaesthesia and recovering time.

### 8 LITERATURVERZEICHNIS

ASTNER S.

Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen – Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam.  
Vet.Med.Diss., München (1998)

ARRAS M., P. AUTENRIED, A. RETTICH, D. SPAENI, T. RÜLICHE

Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth.

Comp. Med.; 51: 443-456 (2001)

BAGSHAW R. J., E. VEIT, R. H. COX

Why direct blood pressure measurements vary when read at peripheral sites.

Vet. Med.: 46-48 (1985)

BERTENS A. P. M. G., L. H. D. J. BOOIJ, P. A. FLECKNELL, E. LAGERWEIJ

Anästhesie, Analgesie und Euthanasie.

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

Grundlagen der Versuchstierkunde;

Gustav Fischer; Stuttgart, Jena, New York: 239-268 (1995)

BETTSCHART-WOLFENSBERGER R., R. BETTSCHART, K. W. CLARK

Pharmakokinetics and cardiopulmonary side effects of medetomidine in ponies.

Proc. 6<sup>th</sup> Internat. Congr. Vet. Anaesth., Thessaloniki: 118 (1997)

BIRMELIN I.

Verhalten von Heimtieren.

Dtsch. Tierärztl. Wschr.; 97: 243-247 (1990)

BLAIR E.

Hypothermia

In: Soma L.R. (Hrsg.):Textbook of Veterinary Anaesthesia;

Williams & Wilkins; Baltimore: 555-579 (1971)

BROBERG C.S., G.A. PANTELY, B.J. BARBER, G.K. MACK, K. LEE, T. THIGPEN, L.E. DAVIS, D. SAHN

Validation of the myocardial performance index by echocardiography in mice: A noninvasive measure of left ventricular function.

J. Am. Soc. Echocardiogr.; 16: 814-823 (2003)

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

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

J. Appl. Physiol.; 81 (2): 1012-1018 (1996)

BROUGHTON A., P.I. KORNER

Steady-state effects of preload and afterload on isovolumic phase measures of contractility in autonomically blocked dogs.

Cardiovasc. Res.; 14: 245-253 (1980)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

BUTZ G. M., R. L. DAVISSON

Long-term telemetric measurement of cardiovascular parameters in awake mice: a physiological genomics tool.

Physiol. Genomics; 5: 89-97 (2001)

CALDERONE L., P. GRIMES, M. SHALEV

Acute reversible cataract induced by xylazine and by ketamine-xylazine anesthesia in rats and mice.

Exp. Eye Res.; 42: 443-451 (1986)

CARLSON S.H., J.M. WYSS

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

Hypertension; 35: e1-e5 (2000)

CARR A.

Blood pressure measurement in clinical practice.

Proceedings CVC, Kansas, USA (1999)

CHAVES A. A., D. M. WEINSTEIN, J. A. BAUER

Non-invasive echocardiographic studies in mice. Influence of anesthetic regimen.

Life Sci.; 69: 213-222 (2001)

CLARKE K.W., G.C.W. ENGLAND

Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole.

J. Small Anim. Pract.; 30: 343-348 (1989)

COLLINS K. A., C. E. KORCARZ, R. M. LANG

Use of echocardiography for the phenotypic assessment of genetically altered mice.

Physiol. Genomics.; 13: 227-239 (2003)

CULLEN L.K.

Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully.

Austr. Vet. J.; 77: 722-723 (1999)

DANNEMAN P.J.

Monitoring of analgesia

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

Academic press; New York, London: 83-99 (1997)

DAVIS W.M.

Day-night periodicity in pentobarbital response of mice and the influence of socio-physiological conditions.

Experientia; 18: 235-237 (1962)

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

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

Am. J. Physiol.; 272: H1053-H1061 (1997)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

DEUSE U.

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

Vet.Med.Diss., München (2004)

DOEVENDANS P. A., M. J. DAEMON, E. D. de MUINCK, J. F. SMITS

Cardiovascular phenotyping in mice.

Cardiovasc. Res.; 39: 34-49 (1998)

EGNER B., W. ERHARDT, J. HENKE

Indikationen für die Blutdruckmessung.

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

Parey Buchverlag; Berlin: 73-90 (2002)

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

A comparative study with various anesthetics in mice (Pentobarbitone, Ketamine-Xylazine, Carfentanyl-Etomidate).

Res. Exp. Med.; 184: 159-169 (1984)

ERHARDT W., M. STEPHAN, U. SCHATZMANN, R. WESTERMAYR, M. SCHINDELE, N. MURISIER, B. BLÜMEL

Immediate and complete reversal of anaesthesia by simultaneously administered benzodiazepine and opioid antagonists in the dog.

J. Ass. Vet. Anaesth.; 14: 90-99 (1986)

ERHARDT W.

Anästhesie beim Versuchstier.

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

Gustav Fischer Verlag; Stuttgart, New York: 218-247 (1989)

ERHARDT W., J. HENKE

Technik.

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

Parey Buchverlag; Berlin: 125-144 (2002)

ERHARDT W.

Anästhesieregime.

In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J.(Hrsg.): Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen;

Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 318-328 (2004)

ERHARDT W., J. HENKE, R. KROCKER

Allgemeinanästhetika.

In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J.(Hrsg.): Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen;

Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 16-88 (2004)

ERHARDT W., J. HENKE

Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion.

In: Erhardt W., Henke J., Haberstroh J. (Hrsg.): Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen;  
Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 454-466 (2004)

EVANS A. T., D. C. SAWYER, D. J. KRAHWINKEL

Effect of warm-water blanket on development of hypothermia during small animal surgery.  
JAVMA; 163: 147-148 (1973)

EWART S., R. LEWITT, W. MITZNER

Respiratory system mechanics in mice measured by end-inflation occlusion.  
J. Appl. Physiol.; 79: 560-566 (1995)

FENTZKE R.C., C.E. KORCARZ, S.G. SHROFF, H. LIN, J. SANDELSKI, J.M. LEIDEN,  
R.M. LANG

Evaluation of ventricular and arterial hemodynamics in anesthetized closed-chest mice.  
J. Am. Soc. Echocardiogr.; 10: 915-925 (1997)

FISCHER H.G.

Klinische Erfahrungen mit Ketanest.  
Anästh. Inform.; 6: 191-193 (1971)

FLECKNELL P.A.

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: 150-171  
(1996)

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

Pharmakologie des zentralen Nervensystems.

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

Ferdinand Enke Verlag; Stuttgart: 139-203 (1996)

FREYE E.

Opioide in der Medizin, 4. Aufl.;

Springer Verlag; Berlin: 3-36 (1999)

FURAKAWA S., M.J. MACLENNAN, B.B. KELLER

Hemodynamic response to anesthesia in pregnant and nonpregnant ICR mice.

Lab. Anim. Sci.; 48: 357-363 (1998)

GAO X.-M., A.M. DART, E. DEWAR, G. JENNINGS, X.-J. DU

Serial echocardiographic assessment of left ventricular dimensions and function after  
myocardial infarction in mice.

Card. Res.; 45: 330-338 (2000)

GARDIN J. M., M. F. S. SIRI, R. N. KITSIS, J. G. EDWARDS, L. A. LEINWAND

Echocardiographic assessment of left ventricular mass and systolic function in mice.

Circ. Res.; 76: 907-914 (1995)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

GÄRTNER K.

Verhalten von Heimtieren.

Dtsch. Tierärztl. Wschr.; 94: 100-102 (1987)

GÄRTNER K., K. MILITZER

Zur Bewertung von Schmerzen, Leiden und Schäden bei Versuchstieren.

Schriftreihe Versuchstierkunde;

Paul Parey Verlag; Berlin und Hamburg: 18-23 (1993)

GAUER O.H., E. GINEAPP

A miniature pressure-recording device.

Science; 112: 404-405 (1950)

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

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

Am. J. Physiol.; 274: H1416-H1422 (1998)

GOODYER A.V.N.

Effects of hypothermia and pyrexia on left ventricular function in the intact animal.

Am. J. Card.; 15: 206-212 (1965)

GOLDBERG M.J., C.F. ROE

Temperature changes during anesthesia and operations.

Arch. Surg.; 93: 365-369 (1966)

GREEN C. J.

Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals.

Lab. Anim.; 9: 161-178 (1975)

GREEN C. J.

Orders lagomorpha, rodentia, insectivora and chiroptera.

In: Green C. J. (Hrsg.): Animal anaesthesia;

Laboratory animals Ltd.; London: 9-16, 53-84, 131-161 (1982)

GREEN C. J.

Anaesthesia and Analgesia.

In: Tuffery A. A. (Hrsg.): Laboratory animals: an introduction for new experimenters;

John Wiley & Sons Ltd.; Chicheser, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: 261-299 (1987)

GREENE S.A., THURMON J.C.

Xylazine- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine.

J. Vet. Pharmacol. Therap.; 11: 295-313 (1988)

GUO Y., W.J. WU, Y. QUI, X. TANG, Z. YANG, R. BOLLI

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

Am. J. Physiol.; 275: H1375-H1387 (1998)

HALL L. W., K. W. CLARKE

Anaesthesia of birds, laboratory animals and wild animals.

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: 463-487 (2001)

HAMLIN R. L., L. S. BEDNARSKI

Studies to determine the optimal dose of medetomidine for the dog.

*Acta Vet. Scand.*; 85 (Suppl.): 89-95 (1989)

HAN F., S. SUBRAMANIAN, T.E. DICK, I.A. DRESHAJ, K.P. STROHL

Ventilatory behavior after hypoxia in C57BL/6J and A/J mice.

*J. Appl. Physiol.*; 91: 1962-1970 (2001)

HART Y.T.H., J.C. BURNETT, Jr., M.M. REDFELD

Effects of avertin versus xylazin-ketamin anesthesia on cardiac function in normal mice.

*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*; 281: 1938-1945 (2001)

HARTLEY C.J., L.H. MICHAEL, M.L. ENTMANN

Noninvasive measurement of ascending aortic blood velocity in mice.

*Am. J. Physiol.*; 268: H499-H505 (1995)

HASKINS S.C.

Monitoring the anesthetized patient.

In: Short c.e. (ed.): *Principles & Practice of Veterinary Anesthesia*;

Williams & Wilkins; Baltimore, London. Los Angeles, Sydney: 455-477 (1987)

HASKINS S.C.

Die Überwachung des anästhesierten Patienten.

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

Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 157-188 (1992)

HEARD D.J.

Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice.

*J. Vet. Pharmac. Therap.*; 11 (4): 295-313 (1988)

HEBESTEDT A.

Vergleichsuntersuchung verschiedener Anaesthesiemethoden bei der Maus.

*Vet.Med.Diss.*, München (1982)

HENKE J., U. ROBERTS, K. OTTO, C. LENDL, U. MATIS, T. BRILL, W. ERHARDT

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

*Tierärztl. Prax.*; 24: 85-87 (1996)

HENKE J., C. MATBURGER, S. ASTNER, K. HUBER, W. ERHARDT

Anästhesie und Analgesie bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern.

In: *Anästhesie*;

Skriptenverein der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Hrsg.): 103-107 (1998)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

HENKE J., E. SCHNEIDER, W. ERHARDT

Medetomidine combination anaesthesia with and without antagonisation-influence on vital parameters in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*).  
Proceedings, Bern (2000a)

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

Vergleich der oszillometrischen (MEMOPRINT S + BmedVET) mit der intra-arteriellen (SIEMENS SIRECUST) Blutdruckmessung am anästhesierten Hund.  
Kleintierprax.; 45, 9: 661-666 (2000b)

HENKE J., W. ERHARDT

Welche Analgetika stehen zur Verfügung.  
In: Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren;  
Enke Verlag Stuttgart: 32-66 (2001)

HENKE J., W. ERHARDT

Notfälle unter Anästhesie bei Kleinsäugetern.  
In: Erhardt W., Henke J., Lendl C.: Narkosenotfälle;  
Enke Verlag; Stuttgart: 195-218 (2002)

HENKE J., W. ERHARDT

Nager.  
In: Erhardt W., J. Henke, J. Haberstroh (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen;  
Schattauer Verlag; Stuttgart: 642-663 (2004)

HENSEL I., U. BRAUN, D. KETTLER, D. KNOLL, J. MARTEL, K. PASCHEN

Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamin-Narkose.  
Anästhesist; 21, 2: 44-48 (1971)

HEPP A.

Untersuchungen zur Antagonisierung der Ketamin-Xylazin-Anästhesie durch Tolazolin oder Yohimbin/4-Aminopyridin bei der Ratte.  
Vet.Med.Diss., München (1990)

HOIT B. D., S. F. KHOURY, E. G. KRANIAS, N. BALL, R. A. WALSH

In vivo echocardiographic detection of enhanced left ventricular function in gene-targeted mice with phospholamban deficiency.  
Circ. Res.; 77: 632-637 (1995)

HOIT B.D., N. BALL, R.A. WALSH

Invasive hemodynamics and force-frequency relationships in open- versus closed-chest mice.  
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 42: H2528-H2533 (1997)

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

Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamezole and either nalbuphine or butorphanol.  
Lab. Anim.; 26: 15-22 (1992)

HUG C. C., D. B. MCCLAIN

Ventilatory depression by fentanyl in anesthetized patients.  
Anesthesiology; 53: 56 (1980)

HUNKELER W., H. MÖHLER, L. PIERL, P. POLC, E. P. BONETTI, R. M. CUMIN, R. SCHAFFNER, W. HAEFELY

Selective antagonists of benzodiazepines.  
Nature; 290: 514-516 (1981)

ISHIZAKA S., R.E. SIEVERS, B. ZHU, M.C. RODRIGO, S. JOHO, E. FOSTER, P.C. SIMPSON, W. GROSSMAN

New technique for measurement of left ventricular pressure in conscious mice.  
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 286: H1208-H1215 (2004)

JAMES J. F., E. T. HEWETT, J. ROBBINS

Cardiac Physiology in Transgenic Mice.  
Circ. Res.; 82: 407-415 (1998)

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

Short-term and long-term blood pressure and heart rate variability in the mouse.  
Am. J. Physiol.; 278: R215-R225 (2000)

JURNA I.

Analgetika, Schmerzbekämpfung.

In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Aufl.;

BI Wissenschaftsverlag; Mannheim, Leipzig: 200-224 (1992)

KAMPHOVEN J.H.J., R. STUBENITSKY, A.J.J. REUSER

Cardiac remodeling and contractile function in acid  $\alpha$ -glucosidase knockout mice.  
Physiol. Genomics; 5: 171-179 (2001)

KASS D. A., J. M. HARE, D. GEORGAKOPOULOS

Murine cardiac function: a cautionary tail.  
Circ. Res.; 82: 519-522 (1998)

KIATCHOOSAKUN S., D. KIRKPATRICK, B. D. HOIT

Effects of tribromoethanol anesthesia on echocardiographic assessment of left ventricular function in mice.

Comp. Med.; 51 (1): 26-29 (2001)

KLIDE A.

Anesthetic depth: the undefinable.

Vet. Clin. North. Am. (Small Anim. Pract.); 22: 435-437 (1992)

KLOTZ U.

Wirkungen und Nebenwirkungen der Benzodiazepine.

Anästh. Intensivther. Notfallmed.; 23: 122-126 (1988)

KNIGHT A.P.

Xylazine.

JAVMA; 176: 454-455 (1980)

KRAMER S., I. NOLTE, B. PÖTTMANN, W. JÖCHLE

Zur sedativen Wirkung des neuen  $\alpha_2$ -Sympathomimetikums Medetomidin und der Antagonisierung durch Atipamezol beim Hund.

Kleintierpraxis; 37: 827-836 (1992)

KRAMER S., I. NOLTE, B. PÖTTMANN, W. JÖCHLE

Zur analgetischen Wirkung des  $\alpha_2$ -Sympathomimetikums Medetomidin beim Hund.

Kleintierpraxis; 38: 5-14 (1993)

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

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

Lab. Anim.; 34: 272-280 (2000)

KREGE J. H., J. B. HODGIN, J. R. HAGAMAN, O. SMITHIES

A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice.

Hypertension; 25: 1111-1115 (1995)

KURIHARA Y., H. KURIHARA, H. SUZUKI, T. KODAMA, K. MAEMURA, R. NAGAI, H. ODA, T. KUWAKI, W. H. CAO, N. KAMADA, K. JISHAGE, Y. OUCHI, S. AZUMA, Y. TOYODA, T. ISHIKAWA, M. KUMADA, Y. YAZAKI

Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1.

Nature; 368: 703-710 (1994)

KUWAKI T., W.H. CAO, Y. KURIHARA, H. KURIHARA, G.Y. LING, M. ONODERA, K.H. JU, Y. YAZAKI, M. KUMADA

Impaired ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in mutant mice deficient in endothelin-1.

Am. J. Physiol.; 270: R1279-R1286 (1996)

LAHIRI S.

Blood oxygen affinity and alveolar ventilation in relation to body weight in mammals.

Am. J. Physiol.; 229: 529-536 (1975)

LARSEN R.

Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika / Abdominal-chirurgie.

In: Larsen R. (Hrsg.): Anästhesie, 6. Aufl.;

Urban und Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore: 61-85, 1219-1232 (2001)

LAUVEN P. M., P. J. KULKA

Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung mit Flumazenil (Ro 15-1788).

Anästh. Intensivther. Notfallmed.; 23: 153-158 (1988)

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

Circadian blood pressure and heart rate rhythms in mice.

Am. J. Physiol.; 276: R500-R504 (1999)

LIN M.T., C.F. CHEN, I.H. PANG

Effect of ketamine on thermoregulation in rats.  
Can. J. Physiol. Pharmacol.; 56: 963-967 (1978)

LITTLE W.C.

Assessment of normal and abnormal cardiac function  
In: BRAUNWALD E., ZIPES D. P., LIBBY P. (Hrsg.): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th Ed.;  
W.B. Saunders Company; Philadelphia, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: 479-502 (2001)

LÖSCHER W.

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.  
In: Krocke W., Löscher W., Ungemach F. R. (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 4. Aufl.;  
Parey Buchverlag; Berlin: 69-117 (1999)

LORENZ J.N., J. ROBBINS

Measurement of intraventricular pressure and cardiac performance in the intact closed-chest anesthetized mouse.  
Am. J. Physiol.; 272: H1137-H1146 (1997)

LUMB W., E. W. JONES

Anesthesia of wild, exotic and laboratory animals.  
In: Thurmon J. C., Tranquilli W. J., Benson G. J. (eds): Lumb & Jones Veterinary Anesthesia; Williams & Wilkins; Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław: 686-735 (1996)

MAHLER F., J. ROSS, O. ROURKE, J.W. COWELL

Effects of changes in preload, afterload, and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in conscious dog.  
Am. J. Cardiol.; 35: 626-633 (1975)

MANTEL R.

Zur Anästhesie bei der Ratte mit den vollständig antagonisierbaren Anästhetika Medetomidin/Midazolam/Fentanyl.  
Vet.Med.Diss., München (1999)

MASON D.E., M.J. BROWN

Monitoring of anesthesia.  
In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., and Benson G.J. (ed.): Anesthesia and analgesia in laboratory animals;  
Academic Press; New York: 73-81 (1997)

MATTSON D. L.

Long-term measurement of arterial blood pressure in conscious mice.  
Am. J. Physiol.; 274: R564-R570 (1998)

MATTSON D.L.

Comparison of arterial blood pressure in different strains of mice.  
Am. J. Hypertens.; 14: 405-408 (2001)

MERIN R.G.

Effects of anesthetics on the heart.

Surg. Clin. North Am.; 55: 759-774 (1975)

MERKENSCHLAGER M. und H. HILLER

Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.; 88: 289-295 (1975)

MILLAR INSTRUMENTS 2004

Millar Mikro-Tip® Catheters.

www.millarinstruments.com, www.ADInstruments.com

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

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

J. Appl. Physiol.; 88: 1537-1544 (2000)

MIYAMOTO M.I., C.S. KIM, J.L. GUERRERO, A. ROSENZWEIG, J.K. GWATHMEY, R.J. HAJJAR

Ventricular pressure and dimensions measurements in mice.

Lab. Anim. Sci.; 49: 305-307 (1999)

MORTON D. B., P. H. GRIFFITHS

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

Vet. Rec.; 116: 431-436 (1985)

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

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

Mosby; St. Louis, Baltimore, Boston: 154-182, 232-250, 284-301, 394-408 (2000)

MULDER K.J., J.B. MULDER

Ketamine and xylazine anesthesia in the mouse.

Exotic practice: 569-570 (1979)

NEFF U.

Vergleichende Untersuchungen zu subcutan verabreichten Kombinations-anästhesien beim Syrischen Goldhamster mit Medetomidin/ Midazolam/ Fentanyl, Medetomidin/Ketamin und Xylazin/Ketamin.

Vet.Med.Diss., München (2000)

NEMOTO S., G. DEFREITAS, D.L. MANN, B.A. CARABELLO

Effects of changes in left ventricular contractility on indexes of contractility in mice.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 283: H2504-H2510 (2002)

NIMMAGADDA U., M.R. SALEM, N.J. JOSEPH, G. LOPEZ, M. MEGALLY, D.J. LANG, Y. WAFAI

Efficacy of preoxygenation with tidal volume breathing.

Anesthesiology; 93: 693-698 (2000)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

OGILVIE D.M.

In vivo heart function in two species of mice during hypothermia.  
Life sci.; 10: 1299-1308 (1971)

PADDLEFORD R.R., ERHARDT W.

Anästhesie bei Reptilien, Vögeln, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern.  
In: Paddleford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie beim Kleintier;  
Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 59, 60, 375 (1992)

PADDLEFORD R. R., R. C. HARVEY

Alpha2 agonists and antagonists.  
Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.); 29, 3: 737-745 (1999)

PALAKODETI V., S. OH, B-H. OH, L. MAO, M. HONGO, K.L. PETERSON, J. ROSS  
Force-frequency effects is a powerful determinant of myocardial contractility in the mouse.  
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 273: H1283-H1290 (1997)

PATTEN R. D., M. J. ARONOVITZ, P. BRIDGMAN, N. G. PANDIAN

Use of pulse wave and color flow doppler echocardiography in mouse models of human disease.  
Am. Soc. Echocardiogr.; 15: 708-714 (2002)

POLLICK C., S. L. HALE, R. A. KLONER

Echocardiographic and cardiac Doppler assessment of mice.  
Am. Soc. Echocardiogr.; 8: 602-610 (1995)

PONDER S.W., W.G. CLARK

Prolonged depression of thermoregulation after xylazine administration to cats.  
J. Vet. Pharmacol. Therap.; 3: 203-207 (1980)

POULSEN NAUTRUP C., R. TOBIAS

Herz.

In: Poulsen Nautrup C., Tobias R. (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschall Diagnostik bei Hund und Katze, 2. Aufl.;  
Schlütersche Verlag; Hannover: 127-164 (1998)

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

Inbred strain variation in lung function.  
Mamm. Genome; 13: 429-437 (2002)

ROBERTS U.

Zur Anästhesie beim Meerschweinchen mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin.  
Vet. Med. Diss., München (1993)

ROBERTSON S.A.

Oxygenation and ventilation.

In: Green S.A. (Hrsg.): Veterinary anesthesia and pain management secrets; Hanley & Belfus Inc.; Philadelphia: 15-19 (2002)

### RÖLTGEN I.

Zur Anästhesie beim Chinchilla mit Medetomidin, Midazolam, Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Atipamezol, Flumazenil und Naloxon.  
Vet. Med. Diss., München (2002)

ROTH D.M., J.S. SWANEY, N.D. DALTON, E.A. GILPIN, J.ROSS, Jr.  
Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice.  
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 282: H2134-2140 (2002)

ROTTMANN J.N., G. NI, M. KHOO, Z. WANG, W. ZHANG, M.E. ANDERSON, E.C. MADU  
Temporal changes in ventricular function assessed echocardiographically in conscious and anesthetized mice.  
Am. Soc. Echocardiogr.; 16: 1150-1157 (2003)

RUSSEL D.A., R.H. POTTIER, D.P. VALENZENO  
Continuous noninvasive measurement of in vivo pH in conscious mice.  
Photochem. Photobiol.; 59: 309-313 (1994)

SAVOLA J.M., H. RUSKOAHO, J. PUURULNEN, J.S. SALONEN  
Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at 2-adrenoceptors.  
J. Auton. Pharmacol.; 3: 275-284 (1986)

SAVOLA J.-M.  
Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole.  
Acta Vet. Scand.; 85 (Supl.): 39-47 (1989)

SCABELL P., J. HENKE, H. DEPPE, M. ULLRICH, W. ERHARDT  
Vergleichsuntersuchungen zur Medetomidin-Kombinationsanästhesie beim Hund.  
Tierärztl. Prax.; 27: K231-238 (1999)

SCHLENKER E.H., S.N. HANSEN, D.W. PFAFF  
Gender comparison of control of breathing and metabolism in conscious mice exposed to cold.  
Neuroendocrinology; 76: 381-389 (2002)

SCHMIDT-OECHTERING G. U., K. BECKER  
Alte und neue  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten.  
Tierärztl. Prax.; 20: 447-458 (1992)

### SCHNEIDER E.

Zur Anästhesie beim Gerbil (*Meriones unguiculatus*) mit Midazolam, Medetomidin und Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Sarmazenil, Atipamezol und Naloxon im Vergleich zur Anästhesie mit Ketamin und Medetomidin.  
Vet. Med. Diss., München (2000)

SCHULZ H., C. JOHNER, G. EDER, A. ZIESENSIS, P. REITMEIER, J. HEYDER, R. BALLING  
Respiratory mechanics in mice: strain and sex specific differences.  
Acta Physiol. Scand.; 174: 367-375 (2002)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

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

Mechanical ventilation in mice.

Basis Res. Cardiol.; 95: 510-520 (2000)

SEGWICK C.J., W. ERHARDT, R. KORBEL, C. LENDL

Reptilien, Vögel, Primaten, Kaninchen und kleine Nager

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

Schattauer Verlag; Stuttgart, New York: 374-383 (1992)

SILVERMAN J., L. INGRAM

Ketamine and xylazine anesthesia of the deer mouse.

Lab. Anim. Sci.; 36 (5): 539-540 (1986)

SMILER K.L., S. STEIN, K.L. HRAPKIEWICZ, J.R. HIBEN

Tissue response to intramuscular and intraperitoneal injection of ketamine and xylazine in rats.

Lab. Anim. Sci.; 40: 60-64 (1990)

SMITH W.

Responses of laboratory animals to some injectable anaesthetics.

Lab. Anim.; 27: 30-39 (1993)

SPÄNI D., M. ARRAS, B. KÖNIG, T. RÜLICHE

Higher heart rate of laboratory mice housed individually vs in pairs.

Lab. Anim.; 37: 54-62 (2002)

SPÖRRI H., G. WITTKÉ

Atmung.

In: Scheunert A. und Trautmann A. (Hrsg.): Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, 7. Aufl.;

Paul Parey Verlag; Berlin, Hamburg: 302-358 (1987)

STEFFEY E.P.

Concepts of general anesthesia and assessment of adequacy of anesthesia for animal surgery.

In: Kitchell R.L., Erickson H.H., Carstens E., Davis L.E. (ed.): Animal pain, perception and alleviation;

Am. Physiol. Soc., Bethesda, Md.: 133-150 (1983)

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

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

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 39: H2204-H2209 (1996)

TAKUMA S., K. SUEHIRO, C. CARKINALE, T. HOZUMI, H. YANO, J. SHIMIZU, S. MULLIS-JANSSON, R. SCIACCA, J. WANG, D. BURKHOFF, M.R. DI TULLIO, S. HOMMA

Anesthetic inhibition in ischemic and nonischemic murine heart: comparison with conscious echocardiographic approach.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 280: H2364-H2370 (2001)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- TAN T. P., X. GAO, M. KRAWCZYSYN, X. FENG, H. KIRIAZIS, A. M. DART, X. DU  
Assessment of cardiac function by echocardiography in conscious and anesthetized mice: importance of the autonomic nervous system and disease state.  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.*; 42: 182-190 (2003)
- TANAKA N., N. DALTON, L. MAO, H. A. ROCKMANN, K. L. PETERSON, K. R. GOTTSCHALL, J. J. HUNTER, K. R. CHIEN, J. ROSS  
Transthoracic echocardiography in models of cardiac disease in the mouse.  
*Circulation*; 94: 1109-1117 (1996)
- TANKERSLEY C.G., R. IRIZARRY, S. FLANDERS, R. RABOLD  
Functional genomics of sleep and circadian rhythm selected contribution: circadian rhythm variation in activity, body temperature, and heart rate between C3H/HeJ and C57BL/6J inbred strains.  
*J. Appl. Physiol.*; 92: 870-877 (2002)
- VAINIO O.  
Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine.  
*Acta Vet. Scand.*; 85 (Suppl.): 85-88 (1989)
- VALE R.J.  
Normothermia: its place in operative and postoperative care.  
*Anesthesia*; 28: 241-245 (1973)
- VAN VLIET B. N., L. L. CHAFE, V. ANTIC, S. SCHNYDER-CANDRIAN, J-P. MONTANI  
Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure.  
*J. Pharmacol. Toxic. Me.*; 44: 361-373 (2000)
- VANZUPTHEN L.F.M., V. BAUMANN, A.C. BEYNEN  
Anästhesie, Analgesie und Euthanasie  
In: vanZupthen L.F.M, Baumans V., Beynen A.C. (Hrsg.): *Grundlagen der Versuchstier-Kunde*;  
Fischer Verlag; Stuttgart, Jena, New York: 239-258 (1995)
- VERSTEGEN J., X. FARGETTON, F. ECTORS  
Medetomidine/Ketamine anaesthesia in cats.  
*Acta Vet. Scand.*; 85 (Suppl.): 117-123 (1989)
- VIRTANEN R.  
Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezol.  
*Acta Vet. Scand.*; 85 (Suppl.): 29-47 (1989)
- WANG J-F., T.G. HAMPTON, J. DEANGELIS, K TRAVERS, J.P. MORGAN  
Differential depressant effects of general anesthetics on the cardiovascular response to cocaine in mice.  
*P. S. E. B. M.*; 221: 253-259 (1999)
- WANG Q., H.R. BRUNNER, M. BURNIER  
Determination of cardiac contractility in awake unsedated mice with a fluid-filled catheter.  
*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*; 286: H806-H814 (2004)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

WEISKE A.

Untersuchungen zu einer Injektionsnarkose bei der Taube (*Columa livia*, var. Dom., gmel 1789) mit Medetomidin, Midazolam und Fentanyl und ihrer vollständigen Antagonisierung mit Atipamezol, Sarmazenil und Naloxon.

Vet. Med. Diss., München (2001)

WHELAN G., P.A. FLECKNELL

The use of etorphine/methotrimeprazine and midazolam as an anaesthetic technique in laboratory rats and mice.

Lab. Anim.; 28: 70-77 (1994)

WHITWAM J.G.

Resedation.

Acta Anaesthesiol. Scand.; 34, (Suppl.) 92: 70-74 (1990)

WHITWAM J. G.

Midazolam-Flumazenil: Der neueste Stand.

Minim. Inv. Ther.; 4 (Suppl. 2): 31-38 (1995)

WILLIAMS R.V., J.N. LORENZ, S.A. WITT, D.T. HELLARD, P.R. KHOURY, T.R. KIMBALL

End-systolic stress velocity and pressure-dimensions relationships by transthoracic echocardiography in mice.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 174: H1828-H1835 (1998)

WIXSON S.K., J.W. WILLIAM, H.C. HUGHES, C.M. LANG, W.K. MARSHALL

The effects of Pentobarbital, Fentanyl-Droperidol, Ketamine-Xylazine and Ketamine-Diazepam on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure and heart rate in adult male rats.

Lab. Anim. Sci.; 37, 6: 736-742 (1987)

WIXSON S.K.

Rabbits and rodents: anesthesia and analgesia.

In: Smith A.C., Swindle M.M. (Hrsg.): Reserch animal anesthesia, analgesia and surgery;

The Scientists Center for Animal Welfare, Maryland: 59-92 (1994)

WIXSON S.K., K.L. SMILER

Anesthesia and analgesia in rodents.

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

Academic press; New York, London: 165-200 (1997)

WOLFE H.G.

Blood-pH differences in two inbred strains of mice.

J. Hered., 50: 155-158 (1959)

WRIGHT M.

Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

JAVMA; 180: 1462-1469 (1982)

## LITERATURVERZEICHNIS

---

YANG XP., Y.H. LIU, N.E. RHALEB, N. KURIHARA, H.E. KIM, O.A. CARRETERO  
Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice.  
Am. J. Physiol.; 277: H1967-1974 (1999)

YOUN H-J., G. ROKOSH, S. J. LESTER, P. SIMPSON, N. B. SCHILLER, E. FOSTER  
Two-Dimensional echocardiography with a 15-MHz transducer is a promising alternative for  
in vivo measurement of left ventricular mass in mice.  
J. Am. Soc. Echocardiogr.; 12: 70-75 (1999)

ZIMMER H.G., H.D. MILLAR  
Technology and application of ultraminiature catheter pressure transducer.  
Can. J. Cardiol.; 14: 1259-1266 (1998)

ZUURBIER C.J., V.M. EMONS, C. INCE  
Hemodynamics of anesthetized ventilated mouse models: aspects of anesthetics, fluid support,  
and strain.  
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 282: H2099-H2105 (2002)

**9 TABELLENVERZEICHNIS**

<i>Tabelle 1: Wach- und Narkosewerte verschiedener physiologischer Parameter bei der Maus.</i>	7
<i>Tabelle 2: Übersicht über die durchgeführten Versuche.</i>	28
<i>Tabelle 3: Eingesetzte Anästhetika.</i>	29
<i>Tabelle 4: Eingesetzte Antagonisten.</i>	30
<i>Tabelle 5: Sonstige verwendete Arzneimittel.</i>	30
<i>Tabelle 6: Dosierungen der verwendeten Anästhetika.</i>	31
<i>Tabelle 7: Versuchsablauf zu den Vorversuchen.</i>	34
<i>Tabelle 8: Versuchsablauf zur echokardiographischen Untersuchung im Hauptversuch.</i>	36
<i>Tabelle 9: Versuchsablauf zur Blutdruck- und Blutgasuntersuchung.</i>	38
<i>Tabelle 10: Die Einschlafzeit (min) der vier Anästhesiegruppen.</i>	45
<i>Tabelle 11: Übersicht zum zeitabhängigen Reflexstatus der Tiere in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen. Aufgeführt ist die Anzahl der Tiere, die zum gegebenen Zeitpunkt A-, Hypo- oder Normoreflexie aufzeigen.</i>	48
<i>Tabelle 12: Die durchschnittliche Herzfrequenz (Schläge/min) der vier Anästhesie-Gruppen 20 Minuten nach Einleitung der Anästhesie und unmittelbar nach der darauf folgenden Laparotomie.</i>	49
<i>Tabelle 13: Zeitabhängige mittlere Atemfrequenzen (Züge/min) in den vier Anästhesie-Gruppen.</i>	51
<i>Tabelle 14: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) in den vier Anästhesie-Gruppen.</i>	55
<i>Tabelle 15: Aufwachzeiten (min) nach Antagonisierung der vier Anästhesie-kombinationen.</i>	58
<i>Tabelle 16: Anzahl der Tiere in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen, die zum angegebenen Zeitpunkt nach der Narkose ein gutes, reduziertes oder ein schlechtes Allgemeinbefinden zeigen.</i>	61
<i>Tabelle 17: Zeitabhängige mittlere Atemfrequenz (Züge/min) in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.</i>	63
<i>Tabelle 18: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) in den drei Anästhesie-Gruppen.</i>	66
<i>Tabelle 19: Zeitabhängige mittlere Verkürzungsfraction (%) des linken Ventrikels in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.</i>	69
<i>Tabelle 20: Zeitabhängige mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) der drei Anästhesie-Gruppen.</i>	71
<i>Tabelle 21: Zeitabhängiger mittlerer Systolischer Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.</i>	73
<i>Tabelle 22: Zeitabhängiger mittlerer Diastolischer Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.</i>	75
<i>Tabelle 23: Zeitabhängiger mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) der drei Anästhesie-Gruppen.</i>	77
<i>Tabelle 24: Maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.</i>	79
<i>Tabelle 25: Maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit (mmHg) der drei Anästhesiegruppen.</i>	81
<i>Tabelle 26: Der arterielle pH-Wert (<math>-\log(H^+)</math>) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.</i>	82
<i>Tabelle 27: Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (mmHg) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.</i>	84
<i>Tabelle 28: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (mmHg) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen.</i>	85

## TABELLENVERZEICHNIS

---

<i>Tabelle 29: Arterielltes Bikarbonat (mmol/l) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen. ....</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 30: Arterieller Basenexzess (mmol/l) nach 60-minütiger Anästhesie bei den Mäusen der drei Anästhesiegruppen. ....</i>	<i>88</i>

**10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<i>Abbildung 1: Lagerung der Maus für die echokardiographische Untersuchung .....</i>	35
<i>Abbildung 2: Position des Tip-Katheters in der Aorta ascendens (A) und im linken Ventrikel (B).....</i>	37
<i>Abbildung 3: Zeitabhängige graphische Darstellung des mit dem Tip-Katheter erfassten arteriellen Blutdruckes.....</i>	39
<i>Abbildung 4: Zeitabhängige graphische Darstellung des mit dem Tip-Katheter erfassten linksventrikulären Blutdruckes.....</i>	40
<i>Abbildung 5: Kurzachsenansicht eines Mäuseherzens im B-Mode (A) mit Skizze (B) und im M-Mode (C) mit Skizze (D).....</i>	41
<i>Abbildung 6: Graphische Darstellung der mittleren Einschlafzeit der vier Anästhesie-Gruppen.....</i>	46
<i>Abbildung 7: Graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz der vier verschiedenen Anästhesiegruppen, unmittelbar vor und nach Laparotomie.....</i>	49
<i>Abbildung 8: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Atemfrequenz in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	52
<i>Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der vier Anästhesiegruppen.....</i>	53
<i>Abbildung 10: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den vier verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	56
<i>Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der vier verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	57
<i>Abbildung 12: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Aufwachzeit nach Antagonisierung der vier verschiedenen Anästhesiekombinationen.....</i>	58
<i>Abbildung 13: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Atemfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	64
<i>Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der mittleren Atemfrequenz innerhalb der drei Anästhesiegruppen.....</i>	65
<i>Abbildung 15: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	67
<i>Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenz innerhalb der drei Anästhesiegruppen.....</i>	68
<i>Abbildung 17: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren linksventrikulären Verkürzungsfraktion in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	70
<i>Abbildung 18: Zeitabhängige graphische Darstellung der mittleren Herzfrequenz in den drei verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	72
<i>Abbildung 19: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren Systolischen Blutdruckes der drei verschiedenen Anästhesiegruppen.....</i>	74
<i>Abbildung 20: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren diastolischen Blutdruckes der drei Anästhesiegruppen.....</i>	76
<i>Abbildung 21: Zeitabhängige graphische Darstellung des mittleren arteriellen Blut-Druckes der drei Anästhesiegruppen.....</i>	78
<i>Abbildung 22: Graphische Darstellung der mittleren maximalen Drückanstiegs-Geschwindigkeit des linken Ventrikels bei den drei Anästhesiegruppen.....</i>	80
<i>Abbildung 23: Graphische Darstellung der Maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit des linken Ventrikels bei den drei Anästhesiegruppen.....</i>	81
<i>Abbildung 24: Graphische Darstellung der pHa-Werte bei den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.....</i>	83
<i>Abbildung 25: Graphische Darstellung der paCO<sub>2</sub>-Werte in den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.....</i>	84

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

<i>Abbildung 26: Graphische Darstellung der <math>paO_2</math>-Werte in den drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose.....</i>	<i>86</i>
<i>Abbildung 27: Graphische Darstellung der <math>HCO_3^-</math>-Werte in den drei Anästhesie-Gruppen nach 60-minütiger Narkose.....</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung 28: Graphische Darstellung der BEa-Werte der drei Anästhesiegruppen nach 60-minütiger Narkose. ....</i>	<i>89</i>
<i>Abbildung 29: EKG-Sequenz der MMF-Gruppe mit Sinusarrhythmien.....</i>	<i>97</i>

## 11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
aBPs	arterieller systolischer Blutdruck
aBPd	arterieller diastolischer Blutdruck
aHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	arterielles Bikarbonat
apCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
apH	arterieller pH-Wert
apO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
aBE	arterieller Basenüberschuss
B-Mode	Helligkeits-Modulation
bpm	beats per minute
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
cm	Zentimeter
D	Deutschland
d.h.	das heißt
dp/dt <sub>max</sub>	maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
dp/dt <sub>min</sub>	maximale linksventrikuläre Druckabstiegsgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et al..ii
F	French
FS	linksventrikuläre Verkürzungsfraction
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
°	Grad
h	Stunde(n)
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
K100+X5	100 mg/kg Ketamin + 5 mg/kg Xylazin
K80+X10	80 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg Xylazin
K100+X20	100 mg/kg Ketamin + 20 mg/kg Xylazin
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
kHz	Kiloherz
l	Liter
LVDs	endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVDD	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVPs	systolischer linksventrikulärer Blutdruck
M.	Muskulus
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

mm	Millimeter
MMF	Medetomidin/Midazolam/Fentanyl
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	eindimensionale Bewegungs-Modulation
Mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Anzahl
o.g.	oben genannt
p	Signifikanter Unterschied
%	Prozent
s	Sekunde(n)
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
t	Zeit
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VAA	Vollständig antagonistisierbare Anästhesie
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
2D	zweidimensional

### 12 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.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. B. Gänsbacher danke ich, dass ich die Arbeit an dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München durchführen konnte.

Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Themenstellung, die jederzeit gewährte freundliche und fachliche Unterstützung bei allen praktischen und theoretischen Fragestellungen und die mehrmalige Durchsicht des Manuskriptes bedanken.

Genauso möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. J. Henke für die große Hilfeleistung und ebenfalls jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, bedanken.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. vet. C. Städele, für seine wertvolle Hilfeleistung bei der Durchführung der echokardiographischen und Tip-Katheter-Untersuchung, seine jederzeit geleistete freundliche Beratung und konstruktive Kritik, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Zudem ein Dankeschön an alle Mitarbeiter des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, insbesondere Frau Pichotka, Frau Hertel, Frau Polheimer, Frau Leuz, sowie allen Tierpflegern.

Zuletzt geht ein herzliches Dankeschön an meinen Verlobten Andreas Schmid, der mir stets liebevoll zur Seite stand und mir die Kraft dazu gab, die Anfertigung dieser Arbeit zu bewältigen.

## 13 LEBENS LAUF

### 1) Persönliche Daten

Name, Vorname: Hjálmarsdóttir, Berglind  
Geburtsdatum: 07.05.1973  
Geburtsort: Hvammstangi in Island  
Eltern: Hjálmar Pálmason  
Gudlaug Pálína Sigurdardóttir

Staatsangehörigkeit: isländisch

### 2) Schule

Grundschule: Okt. 1979 bis Mai 1989: Laugarbakkaskóli, 531 Hvammstangi, Island  
Gymnasium: Sept. 1989 bis Juni 1993: Menntaskólinn in Akureyri, Island  
Abitur: 17.06.1993  
Hochschule: Nov. 1995/96 bis Feb. 2003: Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

### 3) Studium

Staatsexamen: 15. Januar 2003  
Approbation: 04. Februar 2003  
Dissertation: Seit Mai 2003: Doktorandin am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München