

Tierärztliche Vereinigung
für **Tierschutz** e.V.



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Fachinformation

**aus dem Ausschuss für Anästhesie und Analgesie
und dem Arbeitskreis 4 der TVT**

Nahrungsentzug im Rahmen der Anästhesie bei Versuchstieren

Stand Juli 2012

verfasst von:

**Julia Henke, Jörg Haberstroh, Martin Sager,
Kristianna Becker, Eva Eberspächer, Alessandra Bergadano,
Daniel Zahner, Margarete Arras**

Inhaltsverzeichnis

1. Gründe für Nahrungsentzug bei Versuchstieren	2
2. Vor- und Nachteile des Nüchternsetzens vor der Anästhesie	2
3. Tierartspezifische Angaben zum Nüchternsetzen vor der Anästhesie	3
4. Herstellung, Lagerung, Eigenschaften der Injektionslösung, Applikationsroute	4
5. Charakterisierung des Anästhetikums:.....	5
6. Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie	5
7. Zusammenfassung und Stellungnahme	5
8. Literatur	7

1. Gründe für Nahrungsentzug bei Versuchstieren

Beim Nahrungsentzug - häufig als Nüchternsetzen bezeichnet - wird die Aufnahme von Nahrung über einen bestimmten Zeitraum unterbunden. Es ist zu unterscheiden zwischen dem Entzug von Futter und/oder Wasserentzug. Die Nahrungsaufnahme kann vollständig unterbunden oder auch nur eingeschränkt werden, indem geringere Mengen des üblichen Wasser-/Futtermittelangebotes, oder nur ausgewählte Nahrungsbestandteile, Futtermittel, oder Darreichungsformen verfüttert werden. Als Vorbereitung auf eine Anästhesie oder einen Eingriff können auch Sonderdiäten und Medikationen (z. B. Umstellung auf Flüssignahrung, kombiniert mit einem Laxans) für kurze Zeit (i. d. R. ≤ 3 Tage) angebracht sein.

Bei Versuchstieren kann der Entzug von Futter oder Wasser aufgrund des Versuchs per se erforderlich sein (Versuchsbedingungen), ohne dass dies im Zusammenhang mit einer Anästhesie steht. Beispiele für versuchsspezifisches Nüchternsetzen sind die Wasserdeprivation bei neurowissenschaftlichen Untersuchungen und der Futterentzug zwecks Standardisierung bei der Durchführung von stoffwechselrelevanten Messungen (z. B. Glukosetoleranztest, Insulinresistenztest).

Die Art und Zeitdauer des Nüchternsetzens aus versuchsspezifischen Gründen können mit den Anforderungen an die Anästhesievorbereitung einhergehen oder kumulieren. Beispiele sind Versuche, die in Anästhesie durchgeführt werden (z. B. Experimente und Messungen am Magen-Darm-Trakt oder Stoffwechselversuche in Anästhesie) oder Operationen, die eine möglichst weitgehende Entleerung des Darmes erfordern (z. B. chirurgische Eingriffe mit Eröffnen des Darmes). Die Rahmenbedingungen und Anforderungen für den versuchsspezifischen Entzug von Futter als auch von Flüssigkeit/Wasser, der nicht mit einer Anästhesie im Zusammenhang steht, sind vielfältig und können hier nicht ausgeführt werden. Sie sind jedoch in die Planung des Nüchternsetzens aufgrund von Anästhesie mit einzubeziehen.

Nähere Informationen über den Entzug von Futter als auch von Flüssigkeit/Wasser, soweit dieser nicht im Zusammenhang mit der Anästhesie steht sondern aufgrund des Versuchsziels per se vorgenommen wird sind in der Fachinformation Futter- und Wasserdeprivation bei Versuchstieren des Ausschuss für Tierschutzbeauftragte der GV-SOLAS zu finden.

Im Weiteren wird auf den Entzug von Futter und Wasser im Zusammenhang mit der Anästhesie bei Versuchstieren fokussiert.

2. Vor- und Nachteile des Nüchternsetzens vor der Anästhesie

Tieren wird vor einer Anästhesie das Futter entzogen, um zu erreichen, dass Magen oder Vormägen keinen oder nur mehr eine möglichst geringe Menge an Nahrungsbrei enthalten. Vor allem bei der Anästhesieeinleitung und beim Erwachen aus der Anästhesie kommt es bei einigen Tierarten, v. a. bei Fleischfressern (z. B. Hund, Katze, Frettchen), Insektenfressern (z. B. Fledermäusen), seltener bei Primaten und Schweinen, zu Erbrechen. Wiederkäuer regurgitieren häufig in allen Anästhesiestadien größere Mengen Futterbrei aus den Vormägen. Gelangt Mageninhalt bei anästhesierten Tieren in die Mundhöhle oder den Rachenraum, kann es aufgrund der Erschlaffung der Kehlmuskulatur und Ausschaltung der Schutzreflexe (Schlucken, Husten) zur trachealen, bronchialen oder pulmonalen Aspiration kommen. Falls die Atemwege nicht mittels Intubation gesichert sind, kann dies zum Ersticken führen. Fließt der Mageninhalt in die tieferen Atemwege, sind schwer therapierbare, meist tödlich verlaufende Infektionen (Aspirationspneumonie) die Folge.

Bei einigen Tierarten werden auch bei länger dauerndem Futterentzug der Magen respektive die Vormägen nicht vollständig entleert (z. B. Wiederkäuer). Durch die Reduktion des Magen-respektive Vormageninhaltes wird jedoch die Wahrscheinlichkeit des Erbrechens und insbesondere des passiven Regurgitierens bei Wiederkäuern vermindert. Das Nüchternsetzen reduziert darüber hinaus die Gärvorgänge und verhindert, dass es im Verdauungstrakt,

insbesondere in Vormägen und Magen aufgrund der durch die Anästhesie ausgelösten Stase zu starken Aufgasungen kommt. Dadurch werden nicht nur Eingriffe im Bauchraum und Thorax erschwert, es kommt auch durch Zwerchfellhochstand und Druck auf große Gefäße zur Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf. Neben der rein mechanisch bedingten Inspirationshemmung können die Kompression zwerchfellnaher Lungenareale und die Reduktion des Herzzeitvolumens über Störungen des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zu lebensbedrohlicher Hypoxämie und Hyperkarbie führen.

Gegenüber dem unbestreitbaren Nutzen des Nüchternsetzens sind folgende mögliche Nebenwirkungen bei Futter- oder Wasserentzug über längere Zeiträume und insbesondere im Zusammenwirken mit der Anästhesie zu berücksichtigen: metabolische Entgleisung, Elektrolytentgleisung, Hypovolämie, Hypotonie/Hypertonie, sowie postoperative Stase des Gastrointestinaltraktes. Bei kleinen Versuchstieren kann es durch präoperativen Nahrungsentzug zu Hypoglykämie kommen. Bei Fleischfressern kann lang dauernder Futterentzug zu Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes (metabolische Azidose) führen. Die Auswirkungen des präoperativen Nahrungsentzuges werden durch Schmerzen, Stress und Hypothermie (Auskühlung) noch verstärkt. Vorkehrungen zur Überwachung (z. B. im Rahmen des Anästhesie-Monitorings) und Therapie (z. B. intraoperative Applikation polyionischer Infusionslösungen) der Nebenwirkungen sind zu treffen.

Bezüglich der Belastung im Sinne der Beeinträchtigung des Wohlbefindens durch das Nüchternsetzen bei Tieren gibt es kaum zuverlässige Angaben in der Literatur, die Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben könnten. Dennoch ist anzunehmen, dass das länger dauernde Nüchternsetzen bei manchen Spezies zu Belastung führen kann (Erhardt, Henke & Haberstroh 2004). Dabei hängt das Ausmaß der Belastung davon ab, wie lange (z. B. 8 Stunden vs. 24 Stunden) und zu welchem Zeitpunkt bezüglich der spezies-spezifischen Futteraufnahmezeiten (z. B. größer bei Entzug abends/nachts bei nachtaktiven Nagetieren) das Nüchternsetzen erfolgt. Auch die Tierart (z. B. Fleischfresser vs. Kaninchen), das Alter (z. B. Neugeborene vs. Erwachsene) und das Körpergewicht/Stoffwechselrate (z. B. 50 kg vs. 50 g) beeinflussen das Ausmaß der Belastung durch Nüchternsetzen.

In Anbetracht der Vor- und Nachteile des Nahrungsentzuges werden kleine Säugetiere, die nicht in der Lage sind zu erbrechen oder zu regurgitieren (Mäuse, Ratten, Hamster, Meerschweinchen, Kaninchen), im Rahmen der Vorbereitung auf eine Anästhesie ohne weitere versuchsbedingte Gründe nicht nüchtern gesetzt.

Bei vielen Tierarten überwiegen die Vorteile, so dass auf einen maßvollen präoperativen Nahrungsentzug nicht verzichtet werden sollte. Dabei sollten die Art und Dauer des Nüchternsetzens vor einer Anästhesie den Eigenschaften der Tierart, dem Allgemeinzustand des Tieres und dem Versuchsvorhaben angepasst sein; die Zeitdauer sollte generell so kurz wie möglich gehalten werden.

3. Tierartspezifische Angaben zum Nüchternsetzen vor der Anästhesie

Die folgenden Angaben (siehe Tabelle, insbesondere Spalte 2) beziehen sich auf den vollständigen Entzug von Futter und Wasser vor einer Anästhesie. Bei einigen Tierarten ist zunächst der Entzug von Futter und bei Heranrücken des Anästhesiebeginns auch zusätzlich der Entzug von Wasser empfohlen.

Versuchsspezifische Anforderungen müssen zusätzlich berücksichtigt werden, weshalb die Angaben und Empfehlungen an die Bedingungen des jeweiligen Experimentes und auch an die Haltungsbedingungen (z. B. hygienische Anforderungen an Futtermittel) angepasst werden müssen.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass bei einigen Tierarten (Hamster, Meerschweinchen, Wiederkäuer) vor dem Einleiten der Anästhesie eine Exploration (und gegebenenfalls Entleerung) der Maulhöhle beziehungsweise der Backentaschen erfolgen sollte.

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Zeiten für Nüchternsetzen sind Mindestzeiten, die dem gewohnten Fütterungsrhythmus angepasst werden sollten.

Tabelle 1: Nüchternsetzen vor der Anästhesie bei Versuchstieren

Tierarten	präoperativer Futterentzug	Wasserentzug	Besonderheiten
Kleine Nagetiere (z. B. Mäuse, Ratten, Hamster)	∅	∅	Pica-Verhalten nach der Anästhesie, v. a. bei Ratten möglich (siehe unten)
Meerschweinchen und Meerschweinchenartige	∅	∅	wenn möglich keine gärenden Futtermittel vor Anästhesie verfüttern
Kaninchen	∅	∅	wenn möglich keine gärenden Futtermittel vor Anästhesie verfüttern
Hunde	6 h	0-2 h	Erwachsene Hunde: Wasserentzug in der Regel nicht erforderlich. Welpen bis zum Alter von acht Wochen: kein Wasserentzug, festes Futter für 6 h entziehen, kein Entzug der Muttermilch
Katzen	6h	∅	Welpen bis zum Alter von acht Wochen: kein Wasserentzug, festes Futter für 6 h entziehen, kein Entzug der Muttermilch
Frettchen	12 h	∅	

4. Herstellung, Lagerung, Eigenschaften der Injektionslösung, Applikationsroute

- Trockensubstanz
- Farblose, lichtdurchlässige Kristalle, verdampft bei Luftexposition, wasser- und fettlöslich
- Bitterer Geschmack
- Ätzend: Reizung von Haut, Subkutis und Schleimhäuten
- Konzentrationen der Injektionslösung: 7-12%.
- Reduktion in der Leber zu Trichloroessigsäure und Trichloroethanol (aktive Komponente, Wirkung am GABA Rezeptor)
- Ausscheidung über Niere
- Langsamer Übertritt in Bluthirnschranke bedingt verzögerten Wirkungseintritt.

Chloralhydrat wird derzeit beim Menschen PO oder rektal angewendet.

Bei Tieren wird Chloralhydrat vorwiegend IV verabreicht, wobei auch die Titration bis zum Effekt praktiziert wird (z.B. Pferd). Die PO-Anwendung kann anscheinend vor allem bei Fleisch- und Allesfressern zu Erbrechen führen (Branson 2001).

Bei kleinen Versuchstieren wurde Chloralhydrat auch intraperitoneal (IP) injiziert.

5. Charakterisierung des Anästhetikums:

6. Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie

- Depression des Großhirns mit Verlust der Erregbarkeit
- Hypnose für einige Stunden
- Schwache analgetische Eigenschaften
- Kardiovaskuläre Depression
- Sub-anästhetische/hypnotische Dosierung:
- Wirkung ähnlich der des natürlichen Schlafs
- Anästhetische Dosierung: ähnlich wie Barbiturate (Pentobarbital), dosisabhängige
- Verminderung von Blutdruck und Cardiac Output, „potenziert“ vagale Aktivität (fraglicher Crossover mit α_2 -Medikamenten)
- Depression des Atemzentrums:
- Sub-anästhetische/hypnotische Dosierung: Wirkung ähnlich der des natürlichen Schlafs.
- Anästhetische Dosierung: ähnlich wie Barbiturate (Pentobarbital), dosisabhängige Verminderung des Minutenvolumens, Erhöhung von PaCO₂

7. Zusammenfassung und Stellungnahme

Chloralhydrat ist ein Hypnotikum (Schlafmittel) ohne (oder eventuell mit schwacher) analgetische Wirkung.

Fehlende gebrauchsfertige Formulierungen bedingen das Herstellen der Injektionslösungen im Labor und stellen ein erhöhtes Risiko im Einsatz dar. Neben dem Gefährdungspotential für Personal können durch Fehler oder Unachtsamkeit bei der Herstellung der Injektionslösung (z.B. betreffend Konzentration, Lösungsmittel, Kontaminationen, etc.) Unsicherheiten für die Anästhesie und eventuell Gefährdung des Versuchstieres entstehen.

Die therapeutische Breite ist gering, d.h. die Dosierung, um tiefe Anästhesie zu erzielen, ist relativ nahe an der letalen Dosis. Als Monoanästhetikum eignet es sich nur, wenn eine mittellang dauernde Hypnose und Immobilisierung angestrebt wird und andere Methoden versuchsbedingt ausgeschlossen sind.

Für chirurgische und andere schmerzhaft Eingriffe ist es mit einer analgetisch wirkenden Substanz zu kombinieren, insbesondere, wenn es sich um einen Versuch mit Wiedererwachen aus der Anästhesie handelt (recovery, Erwachen nach Anästhesie/Eingriff, Erlangen des Bewusstseins nach Anästhesie, chronischer Versuch).

Bekannte Hauptkritikpunkte an Chloralhydrat sind die bei nicht strikt intravenöser Injektion (IV) zu erwartenden Gewebnekrosen sowie Ileus und lokale Entzündungsreaktionen nach intraperitonealer Injektion (IP). Diese Komplikationen sind vermutlich der bekannten gewebe-

reizenden Wirkung von Chloralhydrat zuzuschreiben. Da Chloralhydrat als Schlaf- und Beruhigungsmittel für die perorale oder rektale Verabreichung für den Menschen zugelassen ist, sind diese Komplikationen wahrscheinlich primär im Zusammenhang mit der Applikationsart zu sehen. Deshalb sollte Chloralhydrat bei Versuchstieren nur intravenös verabreicht werden. Dafür muss gewährleistet sein, dass die methodischen Voraussetzungen für die sichere intravenöse Verabreichung (Beherrschen der Applikationstechnik, gegebenenfalls venöse Linie/Katheter etc.) gegeben sind.

Grundsätzlich sollte Chloralhydrat nur bei Versuchen zum Einsatz kommen, bei denen andere, neuere Substanzen ausgeschlossen sind oder bei denen nach sorgfältiger und gewissenhafter Abwägung alle Alternativen als weniger geeignet angesehen werden.

8. Literatur

- Branson KR. Injectable anesthetics. 2001. In: Adams HR (Hrsg.). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 8th edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA.
- Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S (Hrsg.). 2012. *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart, Germany
- Field KJ, White WJ, Lang M. 1993. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim* 27:258-26
- Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (Hrsg.). 2008. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2nd edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam Boston, USA.
- Flecknell P (Hrsg.). 2009. *Laboratory Animal Anaesthesia*, 3rd edition, Elsevier Academic Press, London, UK.
- Frey HH, Löscher W. 2009. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Auflage, Enke Verlag.
- Petrault M, Ouk T, Lachaud C, Bastide M, Berezowski V, Petrault O, Bordet R. 2014. Evidence for the use of isoflurane as a replacement for chloral hydrate anesthesia in experimental stroke: an ethical issue. *Biomed Res Int* 802539.
- Silverman J, Muir WW 3rd. 1993. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci* 43(3):210-216.
- Vachon P, Faubert S, Blais D, Comtois A, Bienvenu JG. 2000. A pathophysiological study of abdominal organs following intraperitoneal injections of chloral hydrate in rats: comparison between two anaesthesia protocols. *Lab Anim*. 34(1):84-90.
- Yu J, Sun X, Sang G. 2015. Effects of repeated high dosage of chloral hydrate and pentobarbital sodium anesthesia on hepatocellular system in rats. *Int J Clin Exp Med* 8(7):10568-10576.

Haftungsausschluss

Die Nutzung und Verwendung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen und Inhalte erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer*innen oder Verwender*innen.

Die GV-SOLAS und auch die Autor*innen können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben, keine Haftung übernehmen.

Die GV-SOLAS übernimmt keine Haftung für Schäden jeglicher Art, die durch die Nutzung der Webseite und das Herunterladen der Vorlagen entstehen. Ebenfalls haftet die GV-SOLAS nicht für unmittelbare oder mittelbare Folgeschäden, Datenverlust, entgangenen Gewinn, System- oder Produktionsausfälle.

Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autor*innen für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen.

Schadenersatzansprüche sind daher sowohl gegen die Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS wie auch gegen die Autor*innen ausgeschlossen.

Die Werke inklusive aller Inhalte wurden unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt erarbeitet. Gleichwohl übernehmen die GV-SOLAS und die Autor*innen keinerlei Gewähr und keine Haftung für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen, ebenso nicht für Druckfehler.

Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen von der GV-SOLAS und den Autor*innen übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind überdies ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich.

Die GV-SOLAS und die Autor*innen haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten.