
**Gesellschaft für
Versuchstierkunde**

 Society for Laboratory
Animal Science

GV-SOLAS
**Tierärztliche Vereinigung
für Tierschutz**

TVT

Hinweise zur Anwendung von Propofol bei Mäusen

Eine Empfehlung des Ausschusses für Anästhesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe der GV-SOLAS in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. vet. Klaus Otto, Institut für Versuchstierkunde, Medizinische Hochschule Hannover und mit Beiträgen von Prof. Dr. med. Beatrice Beck Schimmer, Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, und Dr. med. vet. Rüdiger Hack, TVT, Frankfurt.

Propofol: Eigenschaften, Präparate

Propofol ist ein Alkylphenolderivat, das als intravenöse Bolus-Injektion oder Dauertropfinfusion zur Einleitung und zum Erhalten einer Allgemeinanästhesie bei Mensch und Tier eingesetzt wird. Die Substanz wirkt vor allem hypnotisch, wobei der schnelle Bewusstseinsverlust und die kurze Wirkdauer eine sehr gute Steuerbarkeit der Anästhesie bedingen. Propofol wirkt kaum analgetisch, deshalb wird es bei Anästhesien, die chirurgische Toleranz erfordern, mit Opioiden oder anderen analgetisch wirkenden Substanzen kombiniert (z.B. bei total intravenöser Anästhesie). Propofol ist schlecht wasserlöslich. Die meisten kommerziell erhältlichen Präparate enthalten neben Lezithin und Glycerol auch einen relativ hohen Anteil an Sojaöl (~10%), was das milchig-weiße Aussehen der Lösung erklärt. Die Zusammensetzung der Lösung fördert das Wachstum von Bakterien. Deshalb sollen Propofol-Lösungen nach der ersten Entnahme aus der Flasche/Ampulle am selben Arbeitstag (innert 6 Stunden) aufgebraucht oder – falls nicht benötigt – verworfen werden. Dies wird auch empfohlen, wenn entsprechende Additive, die das Bakterienwachstum hemmen, bei einigen Präparaten zugesetzt sind (Tranquilli et al. 2007, Gaertner et al. 2008, Meyer & Fish 2008). Propofol-Lösungen mit reduziertem Lipidgehalt oder lipidfreie Präparate sowie (wasserlösliche) Pro-Pharmaka (z.B. Fospropofol, Lusedra®) sind in der Entwicklung oder sind in einigen Ländern zugelassen. Inwieweit diese sich durchsetzen können ist derzeit nicht absehbar, da sich bisher keine wesentlichen Vorteile gegenüber den herkömmlichen Präparaten gezeigt haben, die pharmakokinetischen Eigenschaften und Nebenwirkungen jedoch im Vergleich zu den bekannten Präparaten (mit hohem Sojaölanteil) differieren könnten (Egan 2010). Im Handel sind derzeit vor allem Emulsionen erhältlich, die neben Sojaöl, Glycerol, Lezithin und einigen anderen Zusätzen Propofol in Konzentrationen von 1% (entsprechend 10 mg/ml), 2% und 5% enthalten (Quelle: Pharmavista Datenbanken).

Anwendung in Human- und Tiermedizin

Propofol wird grundsätzlich nur intravenös angewendet. Bei der intravenösen Injektion treten Schmerzen auf. Dieser lange bekannten Nebenwirkung wird beim Menschen durch verschiedene Massnahmen wie Injektion von Lidocain und Anlegen eines venösen Tourniquet vor der Propofol-Injektion entgegengewirkt (z.B. Tan & Onsiong 1998, Auerswald et al. 2005). Bei Tieren wird dem Injektionsschmerz keine bedeutende Rolle beigemessen, obwohl er als vorhanden angenommen werden kann (Brammer et al. 1993, Tranquilli et al. 2007, Meyer & Fish 2008). Es wird bei Tieren neben der vorgängigen Injektion von Lidocain empfohlen, ein Opioid, α_2 -Agonist oder sedierende Substanz als Prämedikation und/oder Injektion in grössere Venen zur Minimierung des Injektionsschmerzes anzuwenden (Brammer et al. 1993, Tranquilli et al. 2007, Meyer & Fish 2008, Gaertner et al. 2008). Auch die paravenöse Injektion ist schmerzhaft. Lokale Gewebereaktionen, v. a. Nekrosen, nach paravenöser Infusion beim Menschen sind dokumentiert (Tokumine et al. 2002, Dubey & Kumar 2005, Abdelmalak et al. 2008).

Propofol zur Allgemeinanästhesie bei der Maus

1. Aktuelle Lehrbüchern zufolge wird Propofol bei der Maus – wie bei allen anderen Spezies – intravenös verabreicht. In der Regel wird in die laterale Schwanzvene (Gaertner et al. 2008) injiziert oder über einen Katheter in die Vena jugularis infundiert.

Flecknell P. Laboratory Animal Anaesthesia. 3rd edn. Amsterdam, Academic Press, 2009, Seite 71-72, 193.

- because of its rapid redistribution and metabolism, propofol is best given by intravenous injection to be effective; otherwise, the rapid redistribution to body tissue that occurs will prevent anaesthetic concentrations being achieved in the brain.

Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, Batchelder MA. Anesthesia and analgesia for laboratory rodents. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2nd edn. American College of Laboratory Animal Medicine Series. Amsterdam, Academic Press, 2008, Seite 239-297.

- propofol is administered IV, with smooth induction, and is rapidly metabolized
- the major advantage of propofol is the lack of residual effects following administration
- premedication with other agents may be necessary to sedate rodents prior to IV cannulation for propofol infusion

In Original-Arbeiten und Lehrbüchern werden Dosierungen von 20-30 mg/kg Körpergewicht vorgeschlagen (Jurd et al. 2003, Flecknell 2009, Gaertner et al. 2008). Es wird berichtet, dass die intravenöse Injektion von 40 mg/kg Propofol bei mehr als der Hälfte (58%) der Mäuse zum Tode führen kann (Jurd et al. 2003).

2. Die Durchsicht der Empfehlungen mehrerer Institutional Animal Care and Use Committees (z.B. University of California, San Francisco; Mississippi State University; University of Missouri; University of Michigan Medical School; University of Maryland, Baltimore) hat ebenfalls ergeben, dass Propofol zur Anästhesie von Mäusen in einer Dosierung von 12-26 mg/kg ausschließlich intravenös appliziert werden soll. Nähere Angaben zur Formulierung von Propofol werden nicht gemacht.

3. Über die intraperitoneale Anwendung von Propofol als Monoanästhetikum und in Kombination mit Fentanyl, Sufentanil oder Remifentanyl bei Mäusen wurden äusserst unbefriedigende Ergebnisse berichtet.

Alves HC, Valentin AM, Olsson IA, Antunes LM. Intraperitoneal propofol and propofol fentanyl, sufentanil and remifentanyl combinations for mouse anaesthesia. Laboratory Animals 2007;41:329-336.

- i.p. injections of 50, 75, 100 or 200 mg/kg of propofol were generally insufficient to achieve surgical anaesthesia
- the propofol-opioid combinations were associated with inconsistent effects between individuals receiving the same dose
- higher doses did not result in the expected predictable induction of surgical anaesthesia and were associated with high mortality rates
- in conclusion, our results demonstrate the difficulty in finding and proposing an appropriate dose combination for propofol and fentanyl, sufentanil or remifentanyl administered by the i.p. route for anaesthesia in mice.
- the i.p. route is not appropriate for mouse anaesthesia using propofol alone or in combination with fentanyl, sufentanil or remifentanyl.

4. In einer zweiten Studie konnten die Autoren der o. g. Studie bei 8 Mäusen zeigen, dass eine intraperitoneal verabreichte Kombination von Propofol mit Medetomidin und Fentanyl eine kurze Anästhesie mit schneller Erholung induziert. Bei 5 Mäusen, die während der ersten Phase der Studie nach intraperitonealer Injektion starben, wurden Lymphangiectasien und Chyloperitoneum bei der Sektion festgestellt.

Alves HC, Valentin AM, Olsson IA, Antunes LM. Intraperitoneal anaesthesia with propofol, medetomidine and fentanyl in mice. Laboratory Animals 2009;43:27-33.

- the authors conclude that a freshly prepared combination of 75/1/0.2 mg/kg of propofol, medetomidine and fentanyl is a safe, easy and reversible technique to anaesthetized mice via the i.p. route
- lymphangiectasis and chyloperitoneum observed at necropsy may be associated with the administration of propofol by the i.p. route

Zusammenfassung

Propofol wird, ungeachtet der Formulierung, aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften in der Human- und Tiermedizin grundsätzlich nur intravenös angewendet. Es verursacht Schmerzen bei der Injektion, die so stark sind, dass beim Menschen entsprechende Vorkehrungen (z.B. vorgängige Injektion eines Lokalanästhetikums) üblich sind. In der Tiermedizin wird die Injektion in möglichst große Venen sowie Prämedikation nach analgetischen und sedierenden Substanzen vorgeschlagen. Eine paravenöse Injektion ist schmerzhaft und kann erhebliche Gewebereaktionen auslösen.

Die intraperitoneale Injektion von Propofol bei Mäusen hat keine zufriedenstellende Anästhesie induzieren können. Die Kombination von Propofol mit Medetomidin und Fentanyl scheint nach intraperitonealer Injektion eine Anästhesie bei Mäusen zu induzieren. Für die Beurteilung der Sicherheit der Anästhesie und insbesondere der Nebenwirkungen wie Injektionsschmerz und Gewebereaktion bedarf es weitergehender Studien.

Empfehlung

Die intraperitoneale Injektion von Propofol als Monoanästhetikum bei Mäusen ist abzulehnen, da eine zuverlässige Anästhesie nicht zu erwarten ist und mit Nebenwirkungen wie Injektionsschmerz und lokalen Gewebereaktionen gerechnet werden muss.

Eine intraperitoneale Injektion von Propofol kann ausnahmsweise indiziert sein, wenn das Versuchsziel und spezifische Bedingungen (z. B. Untersuchungen über die Eigenschaften von Propofol bei neugeborenen Mäusen) dies nach Abwägung aller Alternativen und Begleitumstände (z.B. keine schmerzhaften Eingriffe unter Propofol-Monoanästhesie) unumgänglich erscheinen lassen.

Die intraperitoneale Injektion von Propofol in Kombination mit anderen Substanzen ist beim aktuellen Kenntnisstand nicht empfehlenswert, da die genannten Nebeneffekte nicht ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus liegen für das publizierte Protokoll (Propofol + Medetomidin + Fentanyl) derzeit keine ausreichenden Erkenntnisse über die Qualität und Sicherheit der Anästhesie vor. Vorbehaltlich zukünftiger neuer Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit der Anästhesie, des Auftretens von Injektionsschmerz und Gewebereaktion sollte die intraperitoneale Anwendung einer Kombination von Propofol mit Medetomidin und Fentanyl auf Akutexperimente (d.h. ohne Erwachen aus der Anästhesie) beschränkt werden. Vor dem Einsatz in Akutexperimenten sollten Alternativen zu Propofol + Medetomidin + Fentanyl geprüft werden, da das Auftreten von Injektionsschmerz bei der intraperitonealen Verabreichung von Propofol bei Mäusen zum aktuellen Kenntnisstand nicht ausgeschlossen werden kann. Es stehen einige etablierte Anästhesie-Protokolle für Mäuse zur Verfügung (z. B. Inhalationsanästhesien, Injektionsanästhesie-Protokolle ohne Propofol), so dass die intraperitoneale Anwendung von Propofol + Medetomidin + Fentanyl auch im Akutexperiment nur ausnahmsweise begründet ist.

Bei der Injektion von Propofol in den retrobulbären Venenplexus kommen zu den genannten Nebenwirkungen noch die Nachteile und Unwägbarkeiten der mittlerweile als veraltet anzusehenden Applikationstechnik hinzu. Diese ist insbesondere auch deshalb inadäquat, da die Injektion blind in das retrobulbäre Gewebe erfolgt. Es ist davon auszugehen, dass nach retrobulbärer Applikation von Propofol ähnliche oder schlimmere lokale Veränderungen auftreten wie sie für die retrobulbäre Blutentnahme beschrieben wurden (Diehl et al. 2001). Die Injektion von Propofol in den retrobulbären Venenplexus ist aus den genannten Gründen abzulehnen.

Literatur

Abdelmalak, BB, Bashour, CA, Yared, JP. Skin infection and necrosis after subcutaneous infiltration of propofol in the intensive care unit. *Canadian Journal of Anesthesia*; 2008, 55(7):471-472

Alves HC, Valentin AM, Olsson IA, Antunes LM. Intraperitoneal propofol and propofol fentanyl, sufentanil and remifentanil combinations for mouse anaesthesia. *Laboratory Animals*; 2007; 41:329-336

Alves HC, Valentin AM, Olsson IA, Antunes LM. Intraperitoneal anaesthesia with propofol, medetomidine and fentanyl in mice. *Laboratory Animals*; 2009; 43:27-33

Auerswald, K, Pfeiffer, F, Behrends, K, Burkhardt, U, Olthoff, D. Injektionsschmerzen nach Propofolgabe [Pain on injection with propofol]. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*; 2005; 40:259-266

Brammer, A, West, CD, Allen, SL. A comparison of propofol with other injectable anaesthetics in a rat model for measuring cardiovascular parameters. *Laboratory Animals*; 1993; 27:250-257

Diehl, KH, Hull, R, Morton, D, Pfister, R, Rabemampianina, Y, Smith, D, Vidal, JM, Vorstenbosch, C. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology*; 2001; 21:15-23

Dubey PK, Kumar, A. Vascular complication following lipid free propofol injection. *Journal of Postgraduate Medicine*; 2005; 51(1):73-74

Egan, TD. Exploring the frontiers of propofol formulations strategy: is there life beyond the milky way? *British Journal of Anaesthesia*; 2010; 104(5):533-535

Flecknell P. *Laboratory Animal Anaesthesia*. 3rd edn. Amsterdam, Academic Press; 2009

Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, Batchelder MA. Anesthesia and analgesia for laboratory rodents. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2nd edn. American College of Laboratory Animal Medicine Series . Amsterdam, Academic Press; 2008; 239-297

Jurd, R, Arras, M, Lambert, S, Drexler, B, Siegwart, R, Crestani, F, Zaugg, M, Vogt, KE, Ledermann, B, Antkowiak, B, Rudolph, U
General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor $\beta 3$ subunit, *FASEB Journal*; 2003; 17(2):250-2

Meyer RE, Fish, RE. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ (eds.). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2nd edn. American College of Laboratory Animal Medicine Series . Amsterdam, Academic Press; 2008; 27-82

Tan, CH, Onsiong, MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*; 1998; 53:468-476

Tokumine, J, Sugahara, K, Tomori, T, Nagasawa, Y, Takaesu, Y, Hokama, A. Tissue necrosis caused by extravasated propofol. *Journal of Anesthesia*; 2002, 16:358-359

Tranquilli, WJ, Thurmon, JC, Grimm, KA. III Pharmacology. In: Tranquilli, WJ, Thurmon, JC, Grimm, KA (eds.). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th edn. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, 2008; 183-452

Ausschuss für Anästhesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS

Margarete Arras, PD Dr. med. vet. DipECLAM, UniversitätsSpital Zürich, Abteilung Forschung Chirurgie, und Universität Zürich, Institut für Labortierkunde, Zürich, Schweiz

Kristianna Becker, Dr. med. vet. Fachtierärztin für Versuchstierkunde, Fachtierärztin für Chirurgie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Interfakultäre Biomedizinische Forschungseinrichtung, Heidelberg, Deutschland

Eva Eberspächer, PD Dr. med. vet. Dipl. ACVA, Fachtierärztin für Versuchstierkunde, Veterinärmedizinische Universität Wien, Klinik für Anästhesiologie und Perioperative Intensivmedizin, Wien, Österreich

Jörg Haberstroh, Prof. Dr. med. vet. DipECVAA, DipECLAM, Fachtierarzt für Chirurgie, University Medical Center Freiburg, BioMed Center, Experimental Surgery, Freiburg/Breisgau, Deutschland

Julia Henke, PD Dr. med. vet. Fachtierärztin für Anästhesiologie, Fachtierärztin für Versuchstierkunde, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biological Laboratory Service, Nonclinical Drug Safety, Biberach, Deutschland

Martin Sager, PD Dr. med. vet. Fachtierarzt für Chirurgie, Fachtierarzt für Versuchstierkunde, Fachtierarzt für Radiologie, Heinrich-Heine-Universität, Central Animal Research Facility, Düsseldorf, Deutschland