



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Stellungnahme

**aus dem Ausschuss für Anästhesie und
Analgesie**

**Einsatz von Tribromethanol (TBE,
Avertin®, E107, Renarcol®, Byk 250)
bei Labortieren**

Stand Dezember 2007

**verfasst von:
Margarethe Arras**

Geschichtlicher Hintergrund und Einsatzgebiet

Die Methode der Anästhesie mit Tribromethanol (TBE, Avertin®, E107, Renarcol®, Byk 250) stammt aus den Anfängen des letzten Jahrhunderts, als wenige Anästhetika für Mensch und Tier zur Verfügung standen. Die Substanz wurde 1923 von Willstätter und Duisberg beschrieben, Fritz Eichholtz studierte die anästhetische Wirkung an Tieren (u.a. nach Veal et al. 1931). Der Chirurg Otto Butzengeiger führte Avertin® 1926 für klinische Zwecke beim Menschen ein, wobei die Lösung rektal instilliert wurde. Avertin® wurde hauptsächlich als sogenannte Rektalnarkose appliziert, aber auch intravenös verabreicht (Lundy 1929). Es wurde als Basisnarkose bezeichnet (Lundy 1929, Eichholtz 1930), da es zu einer ruhigen Einleitung führte, die wegen der relativ kurzen Wirkdauer oder bei ungenügender Anästhesietiefe nach Erreichen der Bewusstlosigkeit vor allem mit Äther supplementiert wurde (Schildbach 1930, Behrend 1931).

Avertin® war von Beginn an umstritten (Killian 1926, Lundy 1929, Goerig & Schulte am Esch 2003), zunächst vor allem wegen der atemdepressiven Eigenschaften (Kotzoglou 1929, Ranft & Kochs 2004). Bald wurde zunehmend über relativ hohe Mortalitätsraten berichtet, bei denen eine direkte Toxizität des Anästhetikums angenommen wurde (Killian 1926, Kotzoglou 1929, Lundy 1929, Eichholtz 1930, Veal et al. 1931). Als weitere Nebenwirkung kam es besonders in den Anfangsjahren zur Entzündung der Darmschleimhaut, die nach 2–6 Tagen im Allgemeinen abheilte, aber auch Todesfälle, beispielsweise durch Diarrhoe, Darmatonie, Ileus und Darmperforation, zur Folge hatte. Die Ursache für die lokale Reaktion wurde in einer Zersetzung der Avertin®-Lösung gesehen (Killian 1927, Kotzoglou 1929, Eichholtz 1930). Als Injektionsnarkotikum wurde Avertin® schnell durch das 1933 in den Handel gebrachte, kurzwirksame Hexobarbital verdrängt, da letzteres ein wesentlich überzeugenderes klinisches Wirkprofil zeigte (Ranft & Kochs 2004). Mit zunehmender Erfahrung in der Herstellung und im Umgang mit der Substanz sowie bei der Dosierung und in der Vorbereitung auf mögliche Nebenwirkungen wurde die rektale Narkose-Einleitung mit Avertin® sicherer (Behrend 1931). Ihr Gebrauch ging ab den späten 1940er Jahren stark zurück (Meyer & Fish 2005) aber noch bis in die 1960er Jahre wurde sie gelegentlich bei Kindern eingesetzt. Mittlerweile ist Avertin® der Medizingeschichte zuzurechnen (Ranft & Kochs 2004).

In der Veterinärmedizin wurde Avertin® resp. TBE rektal und peroral bei Katzen, Hunden und anderen Säugetierarten sowie bei Reptilien und Vögeln eingesetzt (Meyer & Fish 2005). Durch perorale Verabreichung, zum Teil mit dem gewohnten Futter, wurde es zum Einfangen, Immobilisieren und Anästhesieren von Wildtieren (Wildtruthuhn, Opossum, Murmeltier, Eichhörnchen, Schlangen, Schildkröten) verwendet (Lumb & Jones 1973a). Anfangs der 1970er Jahre wurde Avertin® noch in veterinärmedizinischen Lehrbüchern erwähnt, wobei für die perorale und rektale Anwendung bei Hund und Katze eine Einleitungszeit von 2 bis 3 Minuten, der maximale Effekt nach 15 Minuten und eine Anästhesiedauer von 2 Stunden angegeben wird. Toxische Effekte und eine Mortalitätsrate von 2% bei der Katze werden erwähnt, über die Qualität und Tiefe der Anästhesie werden keine näheren Angaben gemacht (Lumb & Jones 1973b).

Über die parenterale Verabreichung wird bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen (Nicol et al. 1965), sowie bei Gerbils (Norris & Turner 1983) berichtet. Derzeit wird TBE intra-peritoneal bei Nagern für Vorhaben im Bereich der biomedizinischen Forschung angewendet.

Es ist verbreitet als Mono-Anästhetikum für chirurgische Eingriffe in der Erstellung von genetisch modifizierten Mauslinien, beispielsweise für Embryotransfer und Vasektomie (Mann 1993, Hogan et al. 1994, Fish 1997, Wixson et al. 1997, Weiss & Zimmermann 1999, Nagy et al. 2003). Darüber hinaus wird TBE gelegentlich für die Anästhesie, Immobilisation oder Sedation in diversen Modellen bei Nagern eingesetzt, beispielsweise für kardiologische Untersuchungen bei Mäusen (Patel et al. 2005, Lin et al. 2007), insbesondere für die Echokardiographie (Huang & Linask 1998, Hart et al. 2001, Kiatchosakkoon et al. 2001, Schäfer et al. 2005, Chu et al. 2006). Daneben findet TBE auch bei Ratten Verwendung (Gopalan et al. 2005).

Auch bei der parenteralen Anwendung in Tieren wurde schon in den frühen Veröffentlichungen auf Probleme und Nebenwirkungen hingewiesen (Nicol et al. 1965, Tarin & Sturdee 1972, Green 1975, Mann 1993), die ebenso in späteren Jahren noch gefunden wurden. Dies führte über die Jahrzehnte zu einer Reihe von Publikationen mit sich widersprechenden Ergebnissen und Schlussfolgerungen. Vor dem Hintergrund langjähriger, guter Erfahrungen aus der klinischen Anwendung in vielen Labors geben die Berichte von gezielten Untersuchungen bis heute immer wieder Anlass zu kontroversen Diskussionen (Silverman 2003).

Herstellung, Lagerung, Eigenschaften der Injektionslösung

Da Avertin® und Renarcol® nicht mehr im Handel erhältlich sind, muss seit einigen Jahren eine injizierbare Lösung des Anästhetikums aus der chemischen Reinsubstanz Tribromethanol vom Anwender eigenverantwortlich hergestellt werden. Folglich handelt es sich bei der injizierten Flüssigkeit nicht um ein Fertigarzneimittel, sondern es wird eine pharmakologisch und toxikologisch nicht geprüfte Lösung angewendet.

Die Ausgangssubstanz, Tribromethanol-Pulver, wird in unterschiedlichen Reinheitsgraden von den Anbietern geliefert (Lieggi et al. 2005a). Für die Präparation der Lösungen existieren verschiedenste Protokolle, die sich in der Zusammensetzung sowohl der Stammlösung als auch der Gebrauchslösung unterscheiden. Die injizierten Volumina und Konzentrationen können ebenfalls unterschiedlich sein (Kuhlmann 2004, Lieggi et al. 2005a). Eine - bei diesem Vorgehen vorstellbare - mikrobielle Kontamination der Lösungen sollte durch Sterilfiltration vor der Injektion ins Tier beseitigt werden (Weiss & Zimmermann 1999).

Schon früh wurde erkannt, dass Avertin®, resp. gelöstes TBE nicht unbegrenzt stabil bleibt. Deshalb wurde empfohlen, die Gebrauchslösung vor Injektion auf pH-Wert und toxische Degradationsprodukte zu prüfen, z.B. durch Kongo-Rot-Reaktion, Nachweis von Brom mit Silbernitratlösung und andere, einfache Verfahren (Killian 1926, Lundy 1929, Schildbach 1930, Nicol et al. 1965). Auch ist seit langem bekannt, dass Stammlösung und Gebrauchslösung bei +4°C und vor Licht geschützt gelagert werden sollten (Papaioannou & Fox 1993, Hogan et al. 1994, Weiss & Zimmermann 1999, Nagy et al. 2003). Dabei gehen die Meinungen über die Haltbarkeit der Gebrauchslösung auseinander, einerseits werden Lagerzeiten von einigen Monaten für vertretbar gehalten (Nagy et al. 2003), andererseits wird geraten, die Gebrauchslösung für jeden Arbeitstag frisch zu präparieren (Weiss & Zimmermann 1999).

Die fehlende Standardisierung in der Zusammensetzung, Herstellung und Lagerung der TBE-Lösung sowie möglicherweise mangelnde Sorgfalt wurden häufig als Ursache von fatalen Nebenwirkungen (Peritonitis, hohe Mortalität, s.u.) angesehen.

Es wurde deshalb vor Kurzem versucht, eine Richtlinie für die Präparation, Lagerung und Anwendung von TBE aufzustellen. Dazu wurde eine zweiteilige Studie in mehreren Aspekten durchgeführt. Untersucht wurde mit modernen Analysemethoden zunächst:

1. Reinheitsgrad des ungelösten TBE-Pulvers von drei kommerziellen Anbietern,
2. Degradationsprodukte (Dibromoacetaldehyd) in Gebrauchslösungen, die nach neun verschiedenen, publizierten Protokollen hergestellt wurden,
3. Degradationsprodukte und pH-Wert-Änderungen unter vier verschiedenen Lagerbedingungen für Stammlösung und Gebrauchslösung,
4. Untersuchung einer Stammlösung und Gebrauchslösung, die unbeabsichtigt Todesfälle auslöste.

Es zeigten sich relevante Unterschiede in der Reinheit beziehungsweise der Kontamination des TBE-Pulvers. Alle neun Protokolle für die Herstellung einer Gebrauchslösung unterschieden sich nicht bezüglich Degradation. Nur bei Lagerung in +4°C und in Dunkelheit blieb der pH-Wert stabil. Eine korrekt gelagerte und hergestellte Stamm- und Gebrauchslösung löste hohe Mortalität aus, zeigte jedoch keine Veränderungen des pH-Wertes und des Degradationsproduktes Dibromoacetaldehyd. Es wurde in diesen Lösungen eine nicht genau charakterisierte Substanz (in ^1H *nuclear magnetic resonance spectra*) gefunden, die vermuten ließ, dass eine Kontamination oder Degradation bereits während der Lagerung des TBE-Pulvers beim Hersteller oder Zwischenhändler erfolgt sein könnte (Lieggi et al. 2005a, Meyer & Fish 2005).

Aus den neueren Untersuchungen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

Die Injektionslösungen können toxische Substanzen enthalten, wobei nur ein Teil von ihnen identifiziert ist. Eine Prüfung der Injektionslösung mit einfachen chemischen Methoden scheint nicht in der Lage zu sein, verlässliche Hinweise auf das toxische Potential zu geben. Ob toxische Verbindungen durch Kontamination und/oder durch chemische Prozesse während der Lagerung in der Ausgangssubstanz (TBE-Pulver) vorhanden sind, ist derzeit nicht bewiesen, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Es ist somit immer noch weitgehend unklar, wie toxisch wirkende Anteile in die Injektionslösung gelangen und wie dies zuverlässig verhindert werden kann.

Die Probleme mit der Standardisierung der Injektionslösungen sind bekannt. Es wurde deshalb vorgeschlagen, ein Austesten bei jeder neuen Präparation der Stammlösung vorzunehmen. Dazu soll bei einigen Mäusen die Dosis anhand der Anästhesietiefe titriert werden und der Allgemeinzustand und das Überleben der Tiere soll für 3-4 Tage nach intraperitonealer Injektion kontrolliert werden (Hogan et al. 1994, Nagy et al. 2003). Die Kritik an diesem Vorgehen (Kuhlmann 2004) ist nicht von der Hand zu weisen, da hierdurch nicht nur die gebrauchte Tierzahl erhöht wird, sondern auch in Kauf genommen wird, dass die Tiere möglicherweise unter Schmerzen sterben.

Charakterisierung des Anästhetikums

Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie

Die intraperitoneale Injektion von TBE wurde als zuverlässige Methode zur schnellen Induktion einer Anästhesie mit chirurgischer Toleranz und kurzer Nachschlafzeit bei Mäusen

(Papaioannou & Fox 1993, Wixson et al. 1997), Gerbils (Norris & Turner 1983) und Ratten (Gopalan 2005) beschrieben. Es ist eine relativ kurze Anästhesie zu erwarten, für die Zeitdauer des Stadiums der chirurgischen Toleranz werden bei ICR Mäusen 4-15 Minuten (Mittelwert 7) (Gardner et al. 1995) und 18.5 Minuten (Lieggi et al. 2005b) angegeben; bei NMRI Mäusen werden 20-30 Minuten (Weiss & Zimmermann 1999) erreicht. Genauere, wissenschaftliche Untersuchungen über die Eigenschaften von TBE als Mono-Anästhetikum für chirurgische Eingriffe bei Nagern scheinen nicht vorzuliegen.

Über pathologische Veränderungen im Abdomen nach intraperitonealer Injektion von TBE bei Mäusen berichteten Tarin und Sturdee im Jahr 1972: aufgrund von Ileus kam es zu einer Mortalität von 40% (Tarin & Sturdee 1972). Intestinale Komplikationen bei Mäusen wurden von Green 1975 bestätigt (Green 1975), sowie von Norris und Turner auch bei Gerbils gefunden (Norris & Turner 1983). Bei Ratten wurden fibröse Adhäsionen im Abdomen, Peritonitis, Fibrose der Leberkapsel und Ileus dokumentiert, wobei die Tiere auch klinische Symptome wie Apathie, Dehydrierung, aufgekrümmten Rücken und Porphyrinverfärbungen zeigten (Reid et al. 1999).

Im Gegensatz dazu berichteten Papaioannou und Fox in einer 2.5 Jahre dauernden, retrospektiven Studie mit über 300 Mäusen über eine Mortalität von <1%. Die pathohistologische Untersuchung von Abdominalgewebe zeigte keine bedeutenden Veränderungen, wobei die Sektion bei 10 Ammenmüttern 1 Woche nach einer Wiederholungs-Injektion von TBE vorgenommen wurde. Weitere 29 Mäuse wurden 2 Wochen bis 10 Monate nach einer Erstinjektion von TBE untersucht (Papaioannou & Fox 1993).

Auch Weiss und Zimmermann fanden bei über 5000 Mäusen, die innerhalb von 10 Jahren mit intraperitonealer Injektion von TBE anästhesiert wurden, keine Todesfälle. Die Sektion ergab bei 250 Tieren keine pathologischen Befunde, wobei der Zeitpunkt nach Injektion nicht ersichtlich ist (Weiss & Zimmermann 1999).

Zeller und Co-Autoren untersuchten 30 Ammenmütter 24 Stunden nach Injektion von TBE und fanden bei 28 Tieren nekrotische Veränderungen in der muskulösen Bauchwand und auf der Oberfläche von Abdominalorganen, sowie akute Entzündungserscheinungen des Peritoneums und fibrinöse Serositis der Abdominalorgane. Das Ausmaß der Veränderungen war abhängig von der Konzentration der Injektionslösung, eine 1.2%ige Lösung induzierte schwächere Entzündungszeichen verglichen mit einer 2.5%igen Lösung (Zeller et al. 1998). Dabei konnte der Einfluss der nicht standardisierten Herstellungsbedingungen der TBE-Injektionslösung auf das Ausmaß der toxischen Wirkung nicht in allen Aspekten (Sterilfiltration) ausgeschlossen werden (Weiss & Zimmermann 1999, Zeller et al. 1999).

Pathologische Veränderungen, vergleichbar den Befunden von Zeller und Co-Autoren, fanden Lieggi und Co-Autoren ebenfalls 24 Stunden nach Injektion, wobei die Entzündungszeichen nach 4 und 10 Tagen deutlich abnahmen (Lieggi et al. 2005b).

Im zweiten Teil der oben erwähnten Studie zur Erstellung einer Richtlinie für die Präparation, Lagerung und Anwendung von TBE wurden verschiedene Serien von Experimenten mit ICR Mäusen durchgeführt. Es zeigte sich, dass auch eine bei Licht und Raumtemperatur gelagerte, im pH-Wert erniedrigte TBE-Gebrauchslösung eine gute anästhetische Wirkung hatte und sich diesbezüglich und in der Induktion von intraabdominalen pathologischen Veränderungen nicht

von TBE-Lösung unterschied, die unter optimalen Bedingungen hergestellt und gelagert worden war.

Es musste festgestellt werden, dass auch unter optimalen Bedingungen und bei genauester Einhaltung der Arbeitsabläufe, die Wirkungen und Nebenwirkungen der Anästhesie mit TBE nicht reproduzierbar waren. So variierte die Zeitdauer der chirurgischen Toleranz bei identischen Ausgangsubstanzen und Protokoll in drei Serien von 18 zu 37 und 46 Minuten. In der letzten Serie wurden 17 Mäuse mit frisch präparierter TBE-Stamm- und -Gebrauchslösung aus einem TBE-Pulver mit höchstmöglicher Reinheit injiziert. Nach 2 Tagen erschienen alle Tiere ungeputzt und apathisch, nach 4 Tagen waren 5 Mäuse tot. Vier weitere Tiere, die moribund waren, wurden getötet. Die Sektion zeigte Peritonitis, Ileus und eine fragliche bakterielle Infektion, die vom Darmtrakt auszugehen schien. Nach 10 Tagen war ein weiteres Tier verstorben. Die Wiederholungen des Versuchs ergaben eine Mortalität von 30-58% (Lieggi et al. 2005b).

Zusammenfassung und Stellungnahme

Die seit Jahrzehnten aus der Anwendung beim Menschen bekannten Eigenschaften und Nebenwirkungen der Anästhesie mit Avertin® sind mittlerweile auch bei Kleinnagern, insbesondere bei Mäusen, festgestellt und hinreichend dokumentiert worden. In der Human- und Veterinärmedizin ist Avertin® obsolet, es wurde schon seit langem durch wesentlich vorteilhaftere, moderne Anästhetika ersetzt. Diese stehen auch für Mäuse zur Verfügung und einige dieser Substanzen werden bei Mäusen mit Vorteil appliziert. Es können sowohl Injektionsanästhesien als auch Inhalationsanästhesien eingesetzt werden, wobei den letzteren aufgrund der größeren Sicherheit der Vorzug zu geben ist. Alternative Anästhesie-Protokolle, die keine Interferenz mit dem Versuchsziel gezeigt haben, sind insbesondere für die Anwendung in der Erstellung von genetisch modifizierten Mauslinien (Zeller et al. 1998, Rüllicke 2004, u.a.), transgenen Rattenlinien (Smith et al. 2004) und für die Echokardiographie bei Mäusen (Chu et al. 2006) publiziert.

Der weitere Einsatz von TBE sollte auf die Fortsetzung von laufenden Versuchen beschränkt sein, bei denen eine Änderung der Anästhesie-Methode die Versuchsergebnisse nachweislich beeinflusst.

In diesen Fällen muss aufgrund der Risiken für den Einsatz von TBE die größtmögliche Sorgfalt, Zuverlässigkeit und Fachkenntnis sowie Erfahrung beim Herstellen und beim Umgang mit der Injektionslösung gefordert werden. Ist diese nicht gegeben, sollte eine moderne, standardisierte Anästhesie-Methode angewendet werden.

Literatur

- Behrend CM. 1931. Weitere Erfahrungen mit der Rectalnarkose. *Chirurg* 3:156-162.
- Chu DK, Jordan MC, Kim JK, Couto MA, Roos KP. 2006. Comparing isoflurane with tribromoethanol anesthesia for echocardiographic phenotyping of transgenic mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 45(4):8-13
- Eichholtz F. 1930. Avertin-Todesfälle. In: Fühner H. (Hrsg) Sammlung von Vergiftungsfällen, (Band 1, Lieferung 11, Kap. C. Sammelberichte), FCW Vogel, Leipzig, S. 7-18.
- Fish RE. 1997. Pharmacology of injectable anesthetics. In Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ (Hrsg). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*, Academic Press, New York. S. 1-28.
- Gardner DJ, Davis JA, Weina PJ, Theune B. 1995. Comparison of tribromoethanol, ketamine/acetylpromazine, Telazol/xylazine, pentobarbital, and methoxy-flurane anesthesia in HSD:ICR mice. *Lab Anim Sci* 45(2):199-204.
- Goerig M, Schulte am Esch J. 2003. Die Anästhesie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. In: Schüttler J (Hrsg), 50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin – Tradition & Innovation. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 27-65.
- Gopalan C, Hegade GM, Bay TN, Brown SR, Talcott MR. 2005. Tribromoethanol-medetomidine combination provides a safe and reversible anesthetic effect in Sprague-Dawley rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 44(1):7-10.
- Green CJ. 1975. Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals. *Lab Anim* 9(3):161-178.
- Hart CYT, Burnett JC, Redfield MM. 2001. Effects of avertin versus xylazine-ketamine anesthesia on cardiac function in normal mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H1938-H1945.
- Hogan B, Beddington R, Costantini F, Lacy E. 1994. Buffers and Solutions. In Hogan B, Beddington R, Costantini F, Lacy E, *Manipulating the mouse embryo*, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York. S. 415-422.
- Huang G, Linask KK. 1998. Doppler echocardiographic analysis of effects of tribromoethanol anesthesia on cardiac function in the mouse embryo: a comparison with pentobarbital. *Lab Anim Sci* 48:206-209.
- Kiatchosakun S, Kirkpatrick D, Hoit BD. 2001. Effects of tribromoethanol anesthesia on echocardiographic assessment of left ventricular function in mice. *Comp Med* 51(1):26-29.
- Kilian H. 1926. Die bisherigen Ergebnisse mit der Avertinrektalnarkose. *Narkose und Anaesthesie* 1:16-42.
- Kotzoglu P. 1929. Über die Todesfälle in Avertinnarkose. *Zentralblatt für Chirurgie* 35:2206-2213.
- Kuhlmann I. 2004. Tierschutzrelevanz der Avertin-Narkose bei Versuchstieren. *Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle* 11(1):25-26.
- Lieggi CC, Fortman JD, Kleps RA, Sethi V, Anderson JA, Brown CE, Artwohl JE. 2005a. An evaluation of preparation methods and storage conditions of tribromoethanol. *Contemp Top Lab Anim Sci* 44(1):11-16.
- Lieggi CC, Artwohl JE, Leszczynski JK, Rodriguez NA, Fickbohm BL, Fortman JD. 2005b. Efficacy and safety of stored and newly prepared tribromoethanol in ICR mice. *Contemp Top Lab Anim Sci* 44(1):17-22.

- Lin M, Liu R, Gozal D, Wead WB, Chapleau MW, Wurster R, Cheng ZJ. 2007. Chronic intermittent hypoxia impairs baroreflex control of heart rate but enhances heart rate responses to vagal efferent stimulation in anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H997–H1006.
- Lundy JS. 1929. The general anesthetic tribromethyl alcohol (Avertin; E-107): Review of the literature on its rectal and intravenous use. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 370-380.
- Lumb WV, Jones EW. 1973a. Anesthesia of laboratory and zoo animals. In: Lumb WV, Jones EW, *Veterinary Anesthesia*, Lea & Febinger Philadelphia, USA. S. 427-508.
- Lumb WV, Jones EW. 1973b, Other methods for producing general anesthesia. In: Lumb WV, Jones EW, *Veterinary Anesthesia*, Lea & Febinger Philadelphia, USA. S. 319-342.
- Mann JR. 1993. Surgical techniques in production of transgenic mice. *Methods Enzymol* 225:782-793.
- Meyer RE, Fish RE. 2005. A review of tribromoethanol for production of genetically engineered mice and rats. *Lab Animal* 34(10):47-52.
- Nagy A, Gertsenstein M, Vintersten K, Behringer R. 2003. Buffers and Solutions. In: Nagy A, Gertsenstein M, Vintersten K, Behringer R, *Manipulating the mouse embryo*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York. S. 725-733.
- Nicol T, Vernon-Roberts B, Quantock DC. 1965. Protective effect of oestrogens against the toxic decomposition products of tribromoethanol. *Nature* 208:1098-1099
- Norris ML, Turner WD. 1983. An evaluation of tribromoethanol (TBE) as an anaesthetic agent in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Lab Anim* 17(4):324-329.
- Papaioannou VE, Fox JG. 1993. Efficacy of tribromoethanol anesthesia in mice. *Lab Anim Sci* 43(2):189-192.
- Patel JP, Valencik ML, Pritchett AM, Burnett JC Jr, McDonald JA, Redfield MM. 2005. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodelling and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H777–H784.
- Ranft A, Kochs E. 2004. Rektale Prämedikation von Kindern. *Chirurg* 75:1224-1228.
- Reid WC, Carmichael KP, Srinivas S, Bryant JL. 1999. Pathologic changes associated with use of tribromoethanol (Avertin) in the Sprague Dawley rat. *Lab Anim Sci* 49(6):665-667.
- Rülicke T. 2004. Pronuclear microinjection of mouse zygotes. In: Schatten H (Hrsg), *Germ Cell Protocols, Volume 2: Molecular embryo analysis, live imaging, transgenesis, and cloning*, Humana Press, Totowa, New Jersey. S. 165-194.
- Schäfer A, Meyer GP, Brand B, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, Klein G. 2005. Effects of anesthesia on diastolic function in mice assessed by echocardiography. *Echocardiography* 22(8):665-670.
- Schildbach O. 1930. Erfahrungen bei 500 Avertinnarkosen. *Zentralblatt für Chirurgie* 8:456-459.
- Smith JC, Corbin TJ, McCabe JG, Bolon B. 2004. Isoflurane with morphine is a suitable anaesthetic regimen for embryo transfer in the production of transgenic rats. *Lab Anim* 38(1):38-43.
- Silverman J. 2003. Anesthetics in GEM: Does TBE make the grade? *Lab Animal* 32(2):19-21.
- Tarin D, Sturdee A. 1972. Surgical anaesthesia of mice: evaluation of tribromo-ethanol, ether, halothane and methoxyflurane and development of a reliable technique. *Lab Anim* 6(1):79-84.
- Veal RJ, Philipps JR, Brooks C. 1931. Avertin anesthesia in experimental nephritis. *J Pharmacol Exp Ther* 43(4):637-44.
- Weiss J, Zimmermann F. 1999. Letters to the editor: Tribromoethanol (Avertin) as an anesthetic in mice. *Lab Anim* 33:192-193.

- Wixson SK, Smiler KL. 1997. Anesthesia and analgesia in rodents. In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ, Anesthesia and analgesia in laboratory animals, Academic Press, New York. S. 165-204.
- Zeller W, Meier G, Bürki K, Panoussis B. 1998. Adverse effects of tribromoethanol as used in the production of transgenic mice. *Lab Anim* 32(4):407-413.
- Zeller W, Bürki K, Meier G. 1999. Letters to the editor: Tribromoethanol (Avertin) as an anesthetic in mice: The author's reply. *Lab Anim* 33:193.

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.