

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zemědělská fakulta

Studijní program: Zemědělská specializace

Studijní obor: Biologie a ochrana zájmových chovů

Katedra: Zootechnických věd

Vedoucí katedry: prof. Ing. Václav Matoušek, CSc.

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Bezpečná anestezie potkana pro náročné výkony

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Roman Konečný, Ph.D.

Externí konzultant bakalářské práce: Ing. Pavel Klein, Ph.D.

Autor bakalářské práce: Nikola Novotná

České Budějovice, 2019

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
Zemědělská fakulta

Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Nikola NOVOTNÁ
Osobní číslo: Z16538
Studijní program: B4106 Zemědělská specializace
Studijní obor: Biologie a ochrana zájmových organismů
Téma práce: Bezpečná anestezie potkana pro náročné výkony
Zadávající katedra: Katedra zootechnických věd

Zásady pro vypracování

Experimentální chirurgické výkony na laboratorních potkanech vyžadují kvalitní celkovou anestézii, která by měla mít dostatečnou délku, hloubku, a měla by umožňovat bezproblémovou reverzi zvířete.

V současné době je nejběžnějším postupem aplikace ketaminu v kombinaci se sedativy.

Aplikace ketaminu je však spojena s riziky jako je respirační deprese či hypotermie a pro některé náročnější výkony tak není příliš bezpečná.

Cílem práce je na pokusně uspávaných zvířatech ověřit nový způsob bezpečné anestézie potkana pro náročné a déletrvající chirurgické výkony. Budou testovány kombinace látek, jako jsou např. propofol, medetomidin, xylazin, nalbufin, aj.

Zpracujete literární přehled o biologii laboratorního potkana a anestezii.

V průběhu experimentu budete zaznamenávat účinky různých kombinací anestetik na fyziologické parametry a funkce experimentálních zvířat. Získané výsledky porovnáte s dostupnými literárními zdroji a určíte, jaká kombinace anestetik je nejvhodnější.

Rozsah pracovní zprávy: 30 – 40 stran
Rozsah grafických prací: 2 tabulky, 2 grafy
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam doporučené literatury:

Campagna JA, Miller KW, Forman SA: *Mechanisms of actions of inhaled anesthetics*. N Engl J Med. 2003;348(21):2110-24.
Diven K: *Inhalation anesthetics in rodents*. Lab Anim (NY). 2003;32(3):44-7
Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, Vesce G. *Rat anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research*. ILAR J. 2012;53(1):E55-69.
Hanusch C, Hoeger S, Beck GC: *Anaesthesia of small rodents during magnetic resonance imaging*. Methods. 2007;43(1):68-78.
Knotek, Z., Mišek, L., Červený, Č., Rajtová, V.: *Choo a využití pokusných zvířat, II. díl*. 1. vydání Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno: 1999, 140 s. ISBN 80-85114-69-0.
Lukasik VM, Gillies RJ: *Animal anaesthesia for in vivo magnetic resonance*. NMR Biomed. 2003;16(8):459-67
Elektronické informační zdroje Akademické knihovny JU v Č. Budějovicích (internetové databáze): ISI Web of Knowledge (Web of Science), Pubmed, příslušné odborné a vědecké časopisy.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Roman Konečný, Ph.D.
Katedra zootechnických věd
Konzultant bakalářské práce: Ing. Pavel Klein, Ph.D.
Biomedicínské centrum Lékařské fakulty UK v Plzni
Datum zadání bakalářské práce: 27. března 2018
Termín odevzdání bakalářské práce: 15. dubna 2019

V Českých Budějovicích dne 27. února 2019



prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA
studijní oddělení
Čudimská 1868, 370 08 Česka Budějovice

LS.



prof. Ing. Václav Matoušek, CSc.
vedoucí katedry

Prohlašuji, že v souladu s §47 b zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění, souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby tutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

.....
Nikola Novotná

V Českých Budějovicích dne.....

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Romanu Konečnému, Ph. D. za pomoc a rady při zpracování této práce. Dále děkuji Ing. Pavlu Kleinovi, Ph.D. za poskytnuté materiály a informace a také všem, kteří mi byli při psaní této práce, jakkoliv nápomocni.

Podpis:

Abstrakt

Potkan je významné laboratorní zvíře, které se využívá především ve farmakologii, experimentální chirurgii, onkologii a v experimentech v oblasti reprodukce a výživy. Proto je velmi důležité znát dávkování anestetik i k delším a náročnějším operacím. Tato bakalářská práce se zabývá především optimalizací dávek anestetik pro náročné výkony a porovnáním vlivů jednotlivých anestetik na fyziologii potkana.

Při pokusu byli laboratorní potkani rozděleni do pěti experimentálních skupin, kterým byla podána různá dávka a kombinace anestetik. První skupině byla podána kombinace ketaminu a xylazinu celkem 3x, kde dávkování první dávky bylo u ketaminu 100 mg/kg a u xylazinu 10 mg/kg; dávkování druhé a třetí dávky bylo u ketaminu 50 mg/kg a u xylazinu 0,5 mg/kg. Druhé skupině byla podána kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu také 3x, kde dávkování první dávky bylo u propofolu 100 mg/kg, u medetomidinu 0,1 mg/kg a u nalbufinu 10 mg/kg; následující dávkování anestetik bylo 50 % z iniciační dávky. Třetí skupině byla podána kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu opět 3x, kde dávkování první dávky bylo u propofolu 100 mg/kg, u medetomidinu 0,1 mg/kg a u nalbufinu 10 mg/kg; následující dávkování anestetik bylo 25 % z iniciační dávky. Čtvrté skupině byla podána kombinace ketaminu a xylazinu pouze 1x, kde dávkování bylo u ketaminu 100 mg/kg a u xylazinu 10 mg/kg. Poslední páté skupině byla podána kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu opět pouze 1x, kde dávkování bylo u propofolu 100 mg/kg, u medetomidinu 0,1 mg/kg a u nalbufinu 10 mg/kg. Po inhalačním podáním izofluranu, byla laboratornímu potkanovi podána intraperitoneálně anestetika. Z výsledků je patrné, že z použitých pokusných skupin byla dlouhodobá anestezie (3 dávky anestetik) nejpříznivější pro laboratorní potkany při použití kombinace propofolu (100 mg/kg), medetomidinu (0,1 mg/kg) a nalbufinu (0,1 mg/kg), kde byly následující dávky 25 % z iniciační dávky. Dále jsme zjistili, že délka anestezie ketaminem a xylazinem je nedostatečná pro dlouhodobé operační zákroky. Prodloužení chirurgické fáze anestezie opakovaným podáním redukované dávky anestetik je možné, ale tato anestezie je charakterizována častějším výskytem komplikací a celkově ji proto nelze doporučit.

Klíčová slova: potkan, anestetika

Abstract

Rat is a significant laboratory animal that is used especially in pharmacology, experimental surgery, oncology and in reproduction and nutrition experiments. Therefore, it is very important to know the dosage of anesthetics even for longer and more demanding operations. This bachelor thesis deals mainly with optimization of anesthetic doses for demanding procedures and comparison of effects of individual anesthetics on rat physiology.

In the experiment, rats were divided into five experimental groups. The first group was given a combination of ketamine and xylazine totaling 3 times, where the first dose was for ketamine 100 mg/kg and 10 mg/kg for xylazine; the second and third doses were dosed for ketamine 50 mg/kg and 0.5 mg/kg for xylazine. The second group was also administered 3 times with propofol, medetomidine and nalbuphine, where the first dose was for propofol 100 mg/kg, 0.1 mg/kg for medetomidine and 10 mg/kg for nalbuphine; the subsequent anesthetic dosing was 50 % of the initiation dose. The third group was given a combination of propofol, medetomidine and nalbuphine again 3 times, where the first dose was 100 mg/kg for propofol, 0.1 mg/kg for medetomidine and 10 mg/kg for nalbuphine; the subsequent anesthetic dosing was 25 % of the initiation dose. The fourth group was given a combination of ketamine and xylazine only once, where ketamine was 100 mg/kg and 10 mg/kg for xylazine. The last fifth group was given a combination of medetomidine and nalbuphine only once, where the dosage was 100 mg/kg for propofol, 0.1 mg/kg for medetomidine and 10 mg/kg for nalbuphine. After inhalation of isoflurane, the rats were given intraperitoneal anesthetics. The results show that the experimental groups used, long-term anesthesia (3 doses of anesthetics) was most beneficial for rats using a combination of propofol (100 mg/kg), medetomidine (0.1 mg/kg) and nalbuphine (0.1 mg/kg), where the subsequent doses were 25 % of the initial dose. Furthermore, we found that ketamine and xylazine anesthesia is insufficient for long-term surgery. The prolongation of the surgical phase of anesthesia by repeated administration of a reduced dose of anesthetics is possible, but this anesthesia is characterized by a more frequent occurrence of complications and therefore generally not recommended.

Key words: rat, anesthetics

Obsah

1. ÚVOD A CÍL.....	10
2. LITERÁRNÍ PŘEHLED	11
2.1 Charakteristika biologického modelu	11
2.2 Základní biologické údaje	13
2.2.1 Kosterní a svalová soustava	13
2.2.2 Trávicí soustava	13
2.2.3 Dýchací soustava	14
2.2.4 Kardiovaskulární soustava.....	16
2.2.5 Lymfatické orgány	17
2.2.6 Endokrinní žlázy	18
2.2.7 Močová soustava	19
2.2.8 Pohlavní soustava.....	20
2.2.9 Nervová soustava.....	22
2.2.10 Smyslové orgány.....	23
2.2.11 Kožní soustava.....	23
2.3 Anestezie laboratorních zvířat	25
2.3.1 Celková anestezie	25
2.3.2 Typy celkové anestezie.....	26
2.3.3 Délka injekční anestezie.....	28
2.3.4 Použitá farmaka	29
2.3.5 Postup anestezie.....	34
2.3.6 Příprava zvířete před anestézií	35
2.3.7 Premedikace	36
2.3.8 Monitoring anestezie.....	38
3. METODIKA	44
3.1 Charakteristika pokusných zvířat	44
3.2 Experimentální skupiny	44
3.3. Průběh pokusu	45
3.3.1 Sledované parametry v průběhu anestezie	46
3.3.2 Sledované parametry po reverzi	46
3.4 Zpracování dat	47
3.5 Statistické zpracování dat	47
4. VÝSLEDKY A DISKUZE	48
4.1 Kombinace ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)	48
4.1.1 Tepová frekvence	48
4.1.2 Dechová frekvence	48

4.2 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)	49
.....	49
4.2.1 Tepová frekvence	49
4.2.2 Dechová frekvence	49
4.3 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)	50
.....	50
4.3.1 Tepová frekvence	50
4.3.2 Dechová frekvence	50
4.4 Kombinace ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)	50
.....	50
4.4.1 Tepová frekvence	50
4.4.2 Dechová frekvence	51
4.5 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)	51
.....	51
4.5.1 Tepová frekvence	51
4.5.2 Dechová frekvence	51
4.6 Porovnání pokusných skupin	51
.....	51
4.6.1 Tepová frekvence	51
4.6.2 Dechová frekvence	52
4.7 Skórové hodnocení pokusných skupin potkanů po reverzi	53
.....	53
5. ZÁVĚR	56
.....	56
6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	57
.....	57
7. SEZNAM OBRÁZKŮ	58
.....	58
8. SEZNAM TABULEK	58
.....	58
9. SEZNAM GRAFŮ	59
.....	59
10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	61
.....	61
11. PŘÍLOHY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	65
.....	65

1. ÚVOD A CÍL

Laboratorní potkan (*rattus norvegicus*) je dnes po myši druhým nejčastěji využívaným modelovým zvířetem v různých oblastech výzkumu, jako je fyziologie, imunologie, genetika, embryologie, farmakologie, neurologické vědy, toxikologie a také experimentální chirurgie (MAYO *et al.*, 1992; MÍŠEK *et al.*, 1999). V experimentální chirurgii se tento zvířecí model využívá zejména kvůli jeho velikosti. Pro bezpečné chirurgické výkony je nutné navodit reverzibilní útlum centrální nervového systému (CNS), anestézií (KASAL *et al.*, 2004). Anestezie se dělí na lokální a celkovou. Dlouhodobé chirurgické výkony se provádí v celkové anestezii, která musí mít dostatečnou délku, hloubku a bezproblémovou reverzi zvířete. Hloubka anestezie představuje pokles činnosti CNS a pokles schopnosti reakce na podněty. Reverze je období po operačním zákroku, kdy se zvíře vrací do stavu před anestézií (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

K navození celkové anestezie se používají různá farmaka, která se podávají buď injekčně, nebo inhalačně. Jednotlivé látky jsou charakterizovány různými anestetickými a analgetickými vlastnostmi. Proto se při plánování chirurgických výkonů musí najít vhodná kombinace a dávka anestetik (farmak), která umožní bezpečné provedení chirurgického zákroku a zároveň nebude mít negativní dopad na modelové zvíře.

Cílem bakalářské práce bylo optimalizovat dávky anestetik pro náročné, déle trávající zákroky a porovnat vlivy jednotlivých anestetik na vybrané fyziologické parametry potkana.

2. LITERÁRNÍ PŘEHLED

2.1 Charakteristika biologického modelu

Laboratorní potkan (*rattus norvegicus*) vznikl na základně domestikace divokého potkana a jeho dalším šlechtěním (KNOTEK *et al.*, 1999). KURAMOTO *et al.* (2012) uvádí, že potkan byl domestikován (1850) jako vůbec první savec určený pro vědecké účely.

Mezi divokou a laboratorní formou potkana existuje rozdíl ve velikosti a funkci některých orgánů, reprodukci a behaviorálním chování. Laboratorní potkan se oproti divoké formě dožívá nižšího věku, dříve pohlavně dospívá a u samic se nevyskytuje sezonní reprodukční cyklus. Rozdíly mezi orgány jsou patrné na nadledvinách a prepuciálních žlázách, kdy laboratorní potkani mají oba typy žláz výrazně menší (SUCKOW *et al.*, 2005, SHARP *et al.*, 2012).

Laboratorní potkan je jedním z nejlépe fyziologicky charakterizovaným zvířecím modelem a oproti myši je jeho hlavní předností velikost těla a vyšší odolnost vůči onemocnění. Průměrná hmotnost samice se pohybuje v rozmezí 200-350 g a samců 200-500 g. Tělo potkana je při pohybu protáhlé a v klidu shrbené. Hlavu má potkan relativně malou s rostrálním zúžením. Ušní boltce jsou u potkana tenké, průsvitné, téměř bez chlupů. Oči jsou u albinotických potkanů bez pigmentu (růžové) u dalších pigmentované (černé). Na hlavě potkanů se v oblasti ústní štěrbin, brady a víček nacházejí hmatové chlupy. Typickým orgánem potkana je dlouhý, šupinatý, téměř bezsrstý ocas, který tvoří až 85 % délky těla. Ventrálně pod ocasem má potkan řitní otvor a u samců šourek. Vulva samic je nevýrazná a pod ventrální komisurou se nachází předkožkový vak s klitorisem. Končetiny potkana nemají stejnou velikost, hrudní končetiny jsou kratší a tenčí (KNOTEK *et al.*, 1999). Na obou končetinách se nachází 5 prstů a bezchlupé nášlapové polštáře, opět s většími rozměry na pánevní končetině. Na prvním prstu hrudní končetiny se nevyskytuje dráp (SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012).

Potkan je inteligentní, ochočitelne, přizpůsobivé, zvědavé a neagresivní noční zvíře, které ke své orientaci využívá čich. Je velice citlivý na zvukové vjemy a je schopen přijímat i ultrazvukové signály. Zrak nemá dobře vyvinut, vidí rozmazaně dichromaticky. Podobně jako králík a morče je u něho vyvinuta cékotrofie. Potkan

špatně snáší vysoké teploty, jeho hlavním termoregulačním orgánem je ocas (SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012).

2.2 Základní biologické údaje

2.2.1 Kosterní a svalová soustava

Dlouhá a úzká lebka potkana je spojena s trupem pomocí 7 krčních obratlů, na které navazuje 13 hrudních, 6 bederních, 4 křížové a 27-30 ocasních obratlů (KNOTEK *et al.*, 1999; SUCKOW *et al.*, 2005). Potkan má 6 párů pravých žeber, 3 páry nepravých a 3 páry volných žeber (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Hrudní kost je tvořena ze 6 článků hrudní kosti, s výraznou rukojetí (KNOTEK *et al.*, 1999). Kostru hrudní končetiny tvoří pletenec sestávající se z lopatky a klíční kosti, pažní kosti, vřetenní a loketní kosti (výrazně mohutnější). Zápěstí je tvořeno z 9 kostí uložených ve dvou řadách, záprstí z 5 nestejně velkých záprstních kostí. Na hrudní končetině má potkan vyvinuto 5 prstů, které jsou kromě prvního prstu (2 články), tvořeny ze tří článků. Pletenec pánevní končetiny tvoří relativně úzká pánev, která se v kyčelním kloubu kloubí se stehenní kostí s výrazným třetím chohlíkem (KNOTEK *et al.*, 1999). Menisky, které jsou součástí kolenního kloubu u potkana zpravidla osifikují (SUCKOW *et al.*, 2005; SHAPR *et al.*, 2012). Kostru bérce tvoří výrazná holenní kost a výrazně menší lýtková kost, obě tyto kosti distálně srůstají. Hlezno je formováno z 8 kostí ve třech řadách. Distální úsek končetiny má shodné poměry jako u hrudní končetiny (Knotek *et al.*, 1999). Na rozdíl od člověka, u potkana a některých dalších hlodavců přetrvává epifyzální růstová ploténka po celý život. Osifikace kostí potkana je výrazně pomalejší oproti dalším druhů zvířat. V kompaktní kostní tkáni převládají pláštěvé lamely, osteony jsou zastoupeny ojediněle (KNOTEK *et al.*, 1999; SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012).

Uspořádání svalové soustavy potkana se příliš neliší od poměrů u ostatních druhů laboratorních zvířat. Potkan má však výrazně vyvinuty žvýkací svaly a svaly končetin (KNOTEK *et al.*, 1999). Jádra ve svalových vláknech nejsou rovnoměrně rozložena, mohou se také vyskytovat ve středu (JELÍNEK, 1992).

2.2.2 Trávicí soustava

Trávicí soustava potkana má podobnou stavbu, jako u ostatních hlodavců. Dutina ústní je relativně úzká, laterálně ohraničena horním a dolním zubním obloukem, ve kterém jsou uloženy hypselodontní řezáky a semihypselodontní stoličky. Oba typy zubů jsou monofyodontní. Na dně dutiny ústní se nachází, protáhly

jazyk, na jehož hřbetu je vyvinut výrazný jazykový val. Ve sliznici jazyka má potkan smyslové (houbovité, listovité, hrazená) i mechanické papily (nitkovité). Do dutiny ústní ústí vývody tří velkých slinných žláz (příušní, podčelistní, podjazyková), které jsou však o něco menší nežli u myši (JEBAVÝ, 2011). Jícen potkana měří 7-8 cm a v celém svém rozsahu je z příčně pruhované svalové tkáně, bez přítomných žláz. Jednokomorový, složený žaludek potkana je uložen převážně vlevo a jeho fundus vybíhá ve výrazný slepý vak, jehož objem je větší než objem žláznaté části žaludku (Jelínek, 1992). Tenké střevo tvoří dvanáctník (10 cm), lačník (100 cm) a kyčelník (3 cm), který má u svého ústí formovaný *sacullus rotundus*. Slepé střevo potkana má srpovitý tvar, na jehož hrotu se nachází agregovaná lymfatická tkáň (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999). Z široké báze slepého střeva odstupuje vzestupný tračník, který přechází v příčný tračník, na který navazuje sestupný tračník. Sestupný tračník je zavěšen na relativně dlouhém závěsu a jsou v něm již přítomny formované výkaly. Posledním úsekem trávicího traktu je úzký konečník, který přechází v řitní kanál. Konečnicková výduť u potkana není vytvořena, rovněž anální žlázy nejsou přítomny (KNOTEK *et al.*, 1999).

Játra potkana jsou mezi lalokovými zářezy rozdělena na mediální a laterální levý lalok a mediální a laterální pravý lalok, malý čtyřhranný lalok a ocaseý lalok. Na játrech potkana není vytvořen žlučový měchýř. Žlučovod (*ductus choledochus*) ústí na konické dvanáctníkové papile (CHIASSON *et al.*, 1988; KNOTEK *et al.*, 1999).

Slinivka břišní je laločnatý orgán tvořený difuzně rozptýlenou tkání v mesoduodenu. Sekret slinivky břišní je odveden pomocí 5-8 hlavních vývodů do žlučovodu, který ústí na konické dvanáctníkové papile (KNOTEK *et al.*, 1999).

2.2.3 Dýchací soustava

Dýchací soustava začíná štěrbinovitými nozdrami. Ve vlastní dutině nosní jsou u potkana přítomny relativně velké nosní a čichové skořepy a na dně párový, funkční, radličně nosní orgán. Radličně nosní orgán se u potkana významně podílí na čichu, jako jednoho z nejdůležitějších smyslů (KNOTEK *et al.*, 1999). V kaudovětrální části nosních průchodů se nacházejí agregáty lymfatické tkáně, které představují NALT, tedy lymfoidní tkáň asociovanou s nosní sliznicí (CESTA, 2006). Anatomické uspořádání měkkého patra a hrtanové příklopky znemožňuje

potkanům dýchat ústní dutinou (tlamou). Potkan je tedy obligátní nosodýchač podobně jako další druhy laboratorních hlodavců (HARKEMA *et al.*, 2006). Průdušnice je tvořena 24-30 (18-24) neúplně uzavřenými chrupavčitými prstenci ve tvaru písmene C. U dospělých a starých jedinců tyto chrupavky mohou kalcifikovat. Průdušnicový sval se upíná na chrupavčité prstence ze zevní strany. Průdušnice se dělí na dvě hlavní průdušky, které vstupují do plic, kde se dále monopodiálně dělí. V plicích však již nenesou chrupavčité prstence (KNOTEK *et al.*, 1999). Plíce potkana jsou párový orgán. Levá plíce je menší bez lobace, pravá plíce je rozdělena zářezy na kraniální, kaudální, mediální a přídatný lalok. Respiratorní bronchioly nemá v plicích potkan vyvinuty, na terminální bronchioly navazují přímo alveolární chodbičky a plicní alveoly (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999). Na rozdíl od jiných druhů zvířat plicní tepny potkana mají oproti plicním žilám tenčí stěnu. Bronchiální konstriktory je pod vlivem bloudivého nervu, nikoliv adrenergní. Základní fyziologické parametry dýchací soustavy jsou zobrazeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Referenční hodnoty respiratorní soustavy

Parametr	Hodnota
Dechový objem (ml)	0,6-2,0
Dechová frekvence (dechy/ minutu)	70-115
Průměr trachey (mm)	1,6-7,7
Minutová výměna (ml/minutu)	75-130
Alveolární průměr (průměr)	57-112 (70)
Celková povrchová oblast plic (400 g zvíře, m ²)	7,5
Délka alveol (μm)	288-624
Větvení alveolárního kanálku	2-5
Průměr atria (μm)	15-262
Celková kapacita plic (ml)	11,3 ± 1,4
Vitální kapacita plic (ml)	8,4 ± 1,7
Reziduální kapacita plic (ml)	3,9 ± 0,8
Reziduální objem plic (ml)	2,9 ± 1,0

Převzato: SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.* 2012

2.2.4 Kardiovaskulární soustava

2.2.4.1 Srdce

Srdce potkana má oválný (sférický) tvar a je uloženo na úrovni 3.–7. žebra (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Délka srdce je 2 cm a šířka 1 cm (KNOTEK *et al.*, 1999). Průměrná hmotnost srdce potkana se pohybuje v rozmezí 0,5-2,5 g, představuje tedy 0,2-0,5 % tělesné hmotnosti. Krevní zásobením srdce potkana není zajištěna pouze věnčitými tepnami, ale také větvemi vnitřních mamárních tepen nebo podklíčkovými tepnami (SHARP *et al.*, 2012, TREUTING *et al.*, 2017). Věnčité tepny se vyskytují intramyokardiálně (TREUTING *et al.*, 2017). Základní funkční parametry kardiovaskulární soustavy jsou zobrazeny v tabulce 2. SHARP *et al.* (2012) uvádí, že srdeční frekvence a tlak jsou významně ovlivněny stresory, jako jsou sepse, manipulace nebo experimentální postupy.

Tabulka 2: Referenční hodnoty kardiovaskulární soustavy

Parametr	Hodnota
Tepová frekvence (tep/minuta)	250-450
pO ₂ (mmHg)	82-94
pCO ₂ (mmHg)	39,9
H ⁺ (nM)	38,6 ± 0,6
Přebytek bázi (BE)	+1,8 ± 0,4
Arteriální systolický tlak (mmHg)	88-184 (116)
Arteriální diastolický tlak (mmHg)	58-145 (90)
Srdeční výdej (ml/minuta)	10-80

* Hodnoty se mohou lišit mezi pohlavími.

Převzato: SUCKOW *et al.* 2005; SHARP *et al.*, 2012

2.2.4.2 Krev

Složení a funkce krve se u potkana neliší od dalších druhů laboratorních zvířat. Krev se skládá z krevní plazmy a krevních elementů (tabulka 3). Objem krve u potkana představuje 5-8 % z tělesné hmotnosti (28–35 ml/500 g). Barva krve se mění od světle červené (tepenná) až po tmavě červenou (žilná). Hodnota pH se pak pohybuje v rozmezí 7,35-7,45. Zastoupení krevních elementů je u laboratorního potkana značně variabilní. Tato variabilita je dána stářím a predispozicí ke stresu (SANDERSON *et al.*, 1981; KNOTEK *et al.*, 1999; JELÍNEK *et al.*, 2003).

Průměrné zastoupení jednotlivých typů krevních buněk je zobrazeno v tabulce 3. Oproti člověku se v periferní krvi vyskytuje větší podíl lymfocytů a menší podíl neutrofilních granulocytů. Bazofilní granulocyty se u potkana vyskytují v minimálním množství.

Tabulka 3: Referenční rozmezí krevních parametrů

Parametr	Hodnota
Počet erytrocytů (mil./ μ l)	5,8-10,0
Hematokrit	36-69
Množství hemoglobinu (mg/dl)	13-23
Krevní destičky (mil./ μ l)	0,8-2,6
Počet leukocytů (tis./ μ l)	4,0-18,0
Lymfocyty (%)	38-79
Neutrofilní granulocyty (%)	16-54
Eozinofilní granulocyty (%)	0,1-4,3
Bazofilní granulocyty (%)	0 – 1,7
Monocyty (%)	3-11

Převzato: KNOTEK *et al.*, 1999; SHARP *et al.*, 2012; TREUTING *et al.*, 2017

2.2.5 Lymfatické orgány

Thymus potkana má podobnou stavbu a uložení jako u myši. Skládá se z pravého a levého laloku, které se nacházejí ventrálně od průdušnice v kraniální části dutiny hrudní (KNOTEK *et al.*, 1999; SUCKOW *et al.* 2005; SHARP *et al.*, 2012; TREUTING *et al.*, 2017). Nejvyššího rozvoje tento orgán dosahuje ve 3-6 týdnech (4-8% tělesné hmotnosti), poté dochází k jeho involuci. Thymus tvoří kůra a dřen. Ve dřeni jsou relativně méně zastoupena Hassalova tělíska (TREUTING *et al.*, 2017).

Mízní uzliny jsou malé lymfatické orgány, našedlé barvy, protáhlého až oválného tvaru. Největších rozměrů dosahují mandibulární a mezenteriální mízní uzliny. Histologická stavba mízních uzlin, se neliší od jiných druhů laboratorních zvířat (TREUTING *et al.*, 2017).

Slezina se u potkana nachází na levé straně dutiny břišní u velkého zakřivení žaludku. Má hnědočervenou barvu, plochý a protáhlý tvar. Slezinná branka se táhne přes celou délku sleziny. Průměrná délka sleziny se pohybuje v rozmezí 3-5 cm

a hmotnost u dospělých jedinců mezi 500-750 g (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Díky nízkému zastoupení hladkosvalových buněk a velké přítomnosti lymfatické tkáně se slezina potkana řadí mezi takzvaný obranný typ, podobně jako je tomu u králíka (TREUTING *et al.*, 2017). Histologicky je slezina charakterizována výraznou marginální zónou a v červené pulpě probíhá postnatálně extramedulární hematopoéza (SUCKOW *et al.* 2005; SHARP *et al.*, 2012).

U potkana nejsou vyvinuty mandle. Na rozdíl od myši má potkan v oblasti bronchů přítomny agregované lymfatické noduly (BALT). V tenkém střevě *cryptopatches*, izolované lymfatické noduly, Peyerovy plaky a *sacculus rotundus*. Při porovnání s myši jsou Peyerovy plaky potkan větší a četnější v oblasti kyčelníku. Další agregovaná lymfatická tkáň se u potkana nachází v zestupném a sestupném tračníku (lymfoglandulární komplex) a na hrotu slepého střeva (CESTA, 2006; TREUTING *et al.*, 2017).

2.2.6 Endokrinní žlázy

Endokrinní žlázy jsou u potkana zastoupeny štítnou žlázou, příštítnými tělísky, nadledvinami, hypofýzou a šišinkou. Štítná žláza má červenohnědou barvu a je uložena ventrolaterálně v úrovni 1.-4. (5.) průdušnicového prstence. Skládá se ze dvou laloků, které jsou ventrálně spojeny můstkem. Průměrnou hmotnost štítné žlázy uvádí KNOTEK *et al.* (1999) mezi 13-28 mg. Na kraniálním pólu obou laloků štítné žlázy, ojediněle ve středu kaudálního pólu se u potkana subkapsulárně nacházejí příštítná tělíska (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Příštítná tělíska mají bílou barvu a jejich velikost závisí na pohlaví. U samic mohou být až o 50 % větší (TREUTING *et al.*, 2017).

Nadledviny jsou párové žlázy uložené kraniálně od kraniálního pólu ledvin. Potkan má nadledviny dlouhé 0,5 cm a široké 0,4 cm. Hmotnost nadledvin se pohybuje v rozmezí 21-32 gramů. Hmotnost nadledvin je podobně jako příštítných tělísek u samic o něco vyšší nežli u samců. Kůra nadledvin je rozdělena na *zónu glomerulosu*, *fasciculatu*, *zónu reticularis* a *X zónu*, která se věkem ztrácí (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017).

Šišinka potkana má nepravidelně kulovitý tvar, světlou barvu a nachází se mezi hemisférami a mozečkem. Hmotnost šišinky je u samců vyšší, průměrná

hmotnost se pohybuje v rozmezí 0,5-1,0 mg (TREUTING *et al.*, 2017). Délka tohoto orgánu je 20 mm a šířka 10 mm (KNOTEK *et al.*, 1999).

Hypofýza potkana má lichoběžníkový tvar a je uložena volně pod bází mozku, proto při vyjmutí mozku zůstává v prohlubni kosti klínové zvané turecké sedlo (*sella turcica*), a to v její nejhlubší části, tedy *fossa hypophysialis*. Velikostně a hmotnostně je hypofýza potkana přibližně dvakrát větší než u myši (rozměry 6 x 5,5 x 3 mm a hmotnost 7–16 mg) (TREUTING *et al.*, 2017). Podobně jako u jiných druhů zvířat se hypofýza skládá ze tří oddílů neurohypofýzy, střední části adenohypofýzy (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999; MARVAN, 2017).

2.2.7 Močová soustava

Močová soustava je tvořena ledvinami, močovody, močovým měchýřem a močovou trubicí. Ledviny potkana jsou uloženy retroperitoneálně na úrovni 1.-3. bederního obratle, přičemž pravá ledvina je posunuta kraniálněji (1.-2. obratel). Ledviny jsou hladké unipapilární, mají tmavě hnědou barvu a fazolovitý, dorzoventrálně oploštěný tvar (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999; SUCKOW *et al.*, 2005; MARVAN, 2017). Průměrná délka ledvin je 150 mm (KNOTEK *et al.*, 1999). Ve velikosti ledvin a histologické struktuře existuje u potkanů pohlavní dimorfismus. Samci mají zpravidla větší ledviny nežli samice. U samic se naopak vyskytují četnější glomeruly o menší velikosti (TREUTING *et al.*, 2017). Dřeňová papila ledvin zasahuje hluboko do ledvinové pánvičky, na kterou navazuje močovod. Močovod potkana má podobný průběh jako u myši s nepatrně větším průměrem (0,3 mm). Značně roztažitelný močový měchýř hruškovitého tvaru má potkan uložen v břišní (tělo, vrchol) i pánevní dutině (krček). Močová trubice samců se dělí podobně jako u jiných druhů zvířat na prostatickou, pánevní a penisovou část zakončenou na žaludu penisu. V prostatické části se vyskytují četné mukózní žlázy. Močová trubice samic probíhá ventrálně pod pochvou a ústí do předkožkového vaku při kořeni klitorisu. V moči potkanů obzvláště samců se běžně vyskytují proteiny (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Základní hodnoty močové soustavy jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Referenční hodnoty moči

Parametr	Hodnota
Specifická hmotnost moči (kg/m ³)	1,040-1,070
pH moči	7,3-8,5
Osmolalita (mOsm/kg H ₂ O)	1659

Převzato: SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012

2.2.8 Pohlavní soustava

2.2.8.1 Samčí pohlavní soustava

Potkan má relativně velká varlata, která jsou uložena v šourku, případně v dutině břišní nebo v celoživotně otevřeném tříselném kanálu a do šourku sestupují v období pohlavního vzrušení (KNOTEK *et al.*, 1999). Každé varle váží 1,9 g a měří 2,4 x 1,3 x 0,9 cm. Část varlete, která není uložena v šourku je spolu nadvarletem obalena tukovým polštářem nadvarlete (TREUTING *et al.*, 2017). Nadvarlata potkan jsou relativně dlouhá a dělí se na hlavu, tělo a ocas, který není připojen k varleti. Na nadvarle navazuje 5-6 cm dlouhý chámovod, který se před svým ústím na semenném hrbolku močové trubice rozšiřuje v ampuli chámovodu. Z přídatných pohlavních žláz mají potkani vyvinuty výše zmiňované ampule chámovodu, měchýřkovité žlázy, koagulační žlázy, předstojnou žlázu a bulbouretrální žlázy (KNOTEK *et al.*, 1999; SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012; TREUTING *et al.*, 2017). V ampuli chámovodu jsou malé žlázy, které zpravidla podléhají degeneraci. Měchýřkovité žlázy jsou velké (2,0–2,5 cm dlouhé a 1 cm široké), laločnaté žlázy, které jsou zpravidla obdány silnou vrstvou tukového vaziva (KNOTEK *et al.*, 1999). S postupujícím věkem se tyto žlázy zvětšují a často dochází k jejich jednostranné nebo oboustranné torzi (TREUTING *et al.*, 2017). Semenné vácčky ústí prostřednictvím ejakulačního kanálku na semenném hrbolku (SUCKOW *et al.*, 2005; SHARP *et al.*, 2012; MARVAN, 2017; KURTZ *et al.*, 2018). Kraniolaterálně od ústí ejakulačního kanálku uvolňuje sekret párovou koagulační žlázu, která se nachází z mediální strany měchýřkovitých žláz. Délku této žlázy uvádí Knotek *et al.* (1999) na 0,3-0,6 cm. Koagulační žlázu někteří autoři přiřazují k prostatě (TREUTING *et al.*, 2017). Prostata je tvořena dvěma dorzálními a dvěma ventrálními laloky, které se liší tvarem, velikostí a uložením. Větší ventrální laloky jsou uloženy laterálně na těle močového měchýře, naproti tomu dorzální laloky jsou menší a jsou uloženy na krčku močového měchýře a počátku močové trubice. Bulbouretrální žlázy jsou párové,

tubuloalveolární žlázy, hruškovitého tvaru, které jsou uloženy při bázi penisu. Penis potkana je tvořen kořenem, tělem a volnou částí, která je zakončena nevýrazným žaludem. Na tupém vrcholu žaludu se otevírá ústí močové trubice. V penisu potkana je přítomna os penis, a celý penis je uložen v předkožce s ventrální orientací (KNOTEK *et al.*, 1999). V předkožce jsou výrazně vyvinuty (1-2 cm) párové modifikované mazové, předkožkové žlázy (TREUTING *et al.*, 2017). Předkožkové žlázy, jsou laločnaté, mají oploštěný tvar a žlutohnědou barvu (KNOTEK *et al.*, 1999).

2.2.8.2 Samičí pohlavní soustava

Vaječníky mají oválný útvar a jsou uloženy v oblasti kaudálního pólu ledvin (TREUTING *et al.*, 2017). Podobně jako ledviny, nejsou vaječníky uloženy symetricky, pravý vaječník je posunut kraniálně, na úroveň 4.– 5. bederního obratle, levý vaječník je uložen o 1 cm kaudálněji (KNOTEK *et al.*, 1999). U mladých samic je vaječník hladký, s přibývajícím věkem se povrch stává hrbolatý. Vejcovody spojující vaječník s děložními rohy měří 1,8 – 3,0 cm. Vejcovod se skládá z nálevky, ampule a zúžené části, která proniká děložní stěnou do děložního rohu (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Průběh nálevky a zúžené části vejcovodu není přímý, ale stočený do klubka (KNOTEK *et al.*, 1999). Samice potkana má dvojitou dělohu, její rohy se kaudálně sbíhají, avšak neformují typické děložní tělo. Děložní krček komunikuje s pochvou pomocí dvou krčkových kanálů (TREUTING *et al.*, 2017). Pochva je trubicovitý orgán o velikosti 2,0 cm (KNOTEK *et al.*, 1999). Poševní předsíň není vytvořena, močová trubice ústí odděleně do výše uvedeného předkožkového vaku klitorisu, v kterém se nachází klitoris a ústí zde také sekret mazových předkožkových žláz. V klitorisu topořivého tělesa se nachází chrupavka, nebo drobná kost. Vulva je tvořena velkými a malými stydkými pysky (TREUTING *et al.*, 2017). Placenta potkana je dle intimity spojení hemochoriální, dle rozmístění klků diskoidální (MARVAN, 2017). Průměr placenty se uvádí 2,5 cm (TREUTING *et al.*, 2017). Základní hodnoty reprodukční biologie potkana jsou zobrazeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Reprodukční biologie potkana

Parametr	Hodnota
Samčí pohlavní dospělost (týdny)	4-5
Samičí pohlavní dospělost (týdny)	4-5
Použití k plemenitbě (týdny)	8-10
Estrální cyklus (dny)	4-5
Estrus (hodiny)	9-20
Životnost vajíček (hodiny)	10-12
Fertilizace vajíček (hodiny po ovulaci)	7-10
Počet ovulovaných vajíček	10+
Délka gravidity (dny)	21-22
Počet mláďat v 1 vrhu (krajní meze)	9-13 (10-22)
Počet vrhů za rok	7-9
Porodní hmotnost mláďat (g)	5,0-6,5
Doba kojení (týdny)	3-4

Převzato: KNOTEK *et al.*, 1999, JEBAVÝ *et al.*, 2011

2.2.9 Nervová soustava

Nervová soustava se dělí na centrální (mozek, mícha) a periferní soustavu (MARVAN, 2017). Mozek je uložen v lebeční dutině a u potkana váží průměrně 2,0 g (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Při dorzálním pohledu na povrch mozku jsou patrné hladké (lisencefální) hemisféry koncového mozku, dále mozeček a čtverohrbolí (TREUTING *et al.*, 2017). Z ventrální strany pak prodloužená mícha, most, hruškovité laloky, hypofýza, zrakové křížení, čichové nožky a výrazné čichové kyje, které tvoří 6-7 % tělesné hmotnosti. V mozku potkana je při porovnání s člověkem relativně malé zastoupení bílé hmoty (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Mícha navazuje na prodlouženou míchu mozku a končí na úrovni 4. bederního obratle (KNOTEK *et al.*, 1999). Mícha potkana je rozdělena do 34 míšních segmentů, 8 krčních, 13 hrudních, 6 bederních, 4 křížových a 3 ocasních (SHARP *et al.*, 2012).

2.2.10 Smyslové orgány

Oko potkana je exoftalmické (SHARP *et al.*, 2012). Kulovitá oční koule o průměru 6,0 mm je uložena v oční dutině sestávající se ze 7 kostí. Čočka potkana nemá bikonvexní tvar, ale je kulatá, podobně jako zornice (KNOTEK *et al.*, 1999; JELÍNEK, 1992; TREUTING *et al.*, 2017). V sítnici se vyskytují zejména tyčinky, z tohoto důvodu potkan vidí dichromaticky (MARVAN, 2017; TREUTING *et al.*, 2017). Slzné ústrojí tvoří extra a intraorbitální žláza a výrazná žláza třetího víčka, Harderova žláza. Tarsální žlázy nejsou vyvinuty (KNOTEK *et al.*, 1999).

Ušní boltec má potkan dlouhý a tenký a navazuje na něj 1-1,5 cm dlouhý zvukovod (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017).

2.2.11 Kožní soustava

Kožní soustavu tvoří kůže a kožní deriváty. Kůže potkana je relativně silná, téměř bez záhybů (KNOTEK *et al.*, 1999). Pokožka je jemná a její tloušťka se v závislosti na oblasti pohybuje v rozmezí 25-450 μm (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Ve škáře potkana je slabá vaskularizace, kapilární síť se vyskytují zejména v oblasti chlupových folikulů. V podkoží se nachází unilokulární tukové vazivo a v dorzální oblasti mezi lopatkami také hnědé multilokulární tukové vazivo (KRISKA *et al.*, 2016; TREUTING *et al.*, 2017). Tloušťka tukového vaziva se dramaticky mění v závislosti na růstu chlupových folikulů a ročním období (TREUTING *et al.*, 2017).

Kožní deriváty se sestávají z chlupů, žláz, drápů a mléčné žlázy. Potkan má srst tvořenou z krycích chlupů a podsady. Na těle potkana se vyskytují i další typy chlupů, jako jsou hmatové chlupy (zejména v oblasti horního pysku), řasy, tuhé chlupy v nosní předsíni, a perianální chlupy (KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Potkan má vyvinuto několik typů kožních žláz. Potní žlázy se dělí na pravé a aromatické. Pravé (merokrinní) potní žlázy má vytvořeny pouze na ploskách končetin a aromatické nemá vyvinuty (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Mazové žlázy má dobře vyvinuty, s nejvyšším nahromaděním v ústní krajině a na očních víčkách (KNOTEK *et al.*, 1999). Z modifikovaných mazových žláz má potkan vyvinuty tzv. Zymbalovy žlázy, které se nacházejí na ventrální části zvukovodu, Meibomovy žlázy, dále předkožkové (prepuční) žlázy, kritoridální a perianální žlázy (JELÍNEK, 1992; TREUTING *et*

al., 2017). KNOTEK *et al.* (1999) však uvádí, že u potkanů se perianální žlázy nevyskytují. Dráp potkana má podobně jako myš polokruhový tvar, s bočním zploštěním (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Na prvním prstu hrudní končetiny se dráp nevyskytuje (KNOTEK *et al.*, 1999).

Mléčná žláza je rozsáhlý orgán, který je tvořen šesti bilaterálně symetrickými žlázovými jednotkami, které se rozprostírají na ventrální straně trupu od krku až k perianální oblasti (JELÍNEK, 1992; KNOTEK *et al.*, 1999; TREUTING *et al.*, 2017). Každá jednotka zevně komunikuje prostřednictvím jednoho strukového kanálku, který je pokračováním mlékojemu, do kterého ústí 5-10 mlékovodů. U samců nejsou vyvinuty struky, avšak žlázový parenchym je zde přítomen (TREUTING *et al.*, 2017).

2.3 Anestezie laboratorních zvířat

Anestezie představuje cílený reverzibilní útlum nerovného systému, který umožňuje bezpečně vykonat chirurgické zákroky (KASAL *et al.*, 2004). Anestezii lze klasifikovat z hlediska ztráty vědomí a také způsobu vyvolání. Dle ztráty vědomí se anestezie dělí na celkovou a lokální. Při celkové anestezii jedinec ztrácí vědomí, a jsou vyřazeny vjemy a odpovědi na bolestivé podněty (KASAL *et al.*, 2004, MÁLEK, 2011). Naproti tomu při lokální anestezii, je zachováno vědomí, avšak je vyřazeno vedení vjemu bolesti do mozku z určité oblasti. Anestezie může být navozena pomocí léků (farmakoanestezie), fyzikálních faktorů (tlak, chlad, elektrický proud) nebo pomocí dalších způsobů, jako je poslech určitých vlnových délek (audioanestezie) a hypnóza (hypnoanestezie). Farmakoanestezie je však stále nejčastěji využívaným typem anestezie (KASAL *et al.*, 2004).

2.3.1 Celková anestezie

Dle autorů KASALA *et al.* (2004) je cílem celkové anestezie zajistit bezbolestnost operačního výkonu, odstranění vegetativní reakce na bolest při bezvědomí, a také zajistit vhodné podmínky osobě vykonávající daný zákrok.

Celková anestezie musí tedy splňovat 3 základní atributy, a to ztrátu vědomí, analgezii a myorelaxaci. Ztráta vědomí je základní atribut, který zamezuje vnímání bolesti, avšak neodstraňuje autonomní reflexy na bolestivé podněty, jako jsou pocení, zvýšení srdečního tepu a krevního tlaku, a také podněty z operované oblasti. Tyto podněty by měly být co nejvíce limitovány navozením vegetativní stabilizace (KASAL *et al.*, 2004). Analgesie je jeden z kardinálních faktorů využití celkové anestezie. Cílem analgesie je snížení vnímání bolesti a podstatné části nežádoucí reflexní odpovědi na bolest (KASAL *et al.*, 2004, MÁLEK, 2011). Posledním atributem je myorelaxace, která se liší dle povahy zákroku a zda se provádí povrchově (nízká) nebo v tělních dutinách (střední, vysoká) (KASAL *et al.*, 2004).

Celková anestezie se dle autorů KASALA *et al.* (2004) dělí do čtyř fází:

- a) Úvod do anestezie, při kterém se jedinec sytí anestetikem a usíná.
- b) Vedení anestezie, při kterém je jedinci přidáváno anestetikum v takovém množství, které se z organismu vylučuje nebo odbourává, aby byla udržena

stabilní hladina v centrálním kompartmentu. V této fázi se provádí chirurgický zákrok.

- c) Probouzení. V tomto období, po ukončení chirurgického zákroku, se zastavuje přívod anestetik, nebo jsou podávána antidota látek aplikovaných při anestezii. Jedinec se v této fázi probouzí.
- d) Zotavení je fáze návratu stabilizace a koordinace všech funkcí, v závislosti na typu anestezie a druhu anestetika.

2.3.2 Typy celkové anestezie

Celkovou anestezii lze vyvolat různými typy anestetik, která se mohou do organismu vpravovat odlišnými způsoby (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Dle způsobu podávání anestetik se anestezie dělí na inhalační a injekční (FLECKNELL, 2016).

2.3.2.1 Inhalační anestezie

Inhalační anestezie je obecně uváděna jako spolehlivá, bezpečná a reversibilní celková anestezie (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Při tomto způsobu anestezie modelové zvíře vdechuje plynná anestetika nebo páry kapalných anestetik z inhalační masky. Výhodou inhalační anestezie je dle ŠVIHÁLKOVÉ ŠINDLEROVÉ *et VAŠÍČKA* (2014), rychlá indukce i zotavení jedince, větší kontrola a stabilní fyziologická odezva. V rámci tohoto postupu zvířata reflexivně zadržují dech, proto tento způsob často vyžaduje zajištění průchodnosti dýchacích cest tracheální intubací nebo tracheostomií (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; ŠVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ *et VAŠÍČEK*, 2014). Inhalační anestezie má také některé nevýhody, jako je nezbytný a důkladný monitoring při úvod do anestezie, nutnost speciálního vybavení a řádně zkušený a zaškolený personál (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; FISH *et al.*, 2008).

K inhalační anestezii se používají dvě kategorie anestetik, prchavá a plynná. Primární účinek těchto látek je sedace, amnézie, a hypnóza (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

1. Prchavá anestetika

Jako značná nevýhoda prchavých anestetik se jeví deprese kardiovaskulárního systému, vyúsťující v nižší srdeční výdej, redukci kontraktility a systémovou hypotenzi. Prolongovaná anestezie může také vést k poškození jater

(FISH *et al.*, 2008). Metabolické produkty prchavých anestetik zasahují mozek, srdce, játra a ledviny (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008). Mezi prchavá anestetika patří například izofluran, sevofluran, desfluran a halotan.

Izofluran je netoxická látka podobná halotanu s éterickou vůní (KASAL *et al.*, 2004). Z důvodu bezpečnosti se tato látka velmi často používá při anestezii potkanů a lze jí použít i při dlouhodobé anestezii. Použití izofluranu se doporučuje při studiu traumatického poškození mozku, u gravidních samic a novorozených mláďat, a také při embryotransferu. Izofluran se minimálně metabolizuje v játrech, avšak jeho vedlejší účinky se projevují 50% snížením motility střeva (FISH *et al.*, 2008).

Halotan je halogenovaný uhlovodík nasládlé vůně, který má výrazný hypnotický nikoliv analgetický účinek (KASAL *et al.*, 2004). Tato látka má ze všech volatilních (inhalačních) anestetik nejrozsáhlejší účinek na kardiopulmonální systém (FISH *et al.*, 2008). Vyvolává dočasný pokles krevního tlaku, způsobuje vazodilataci v mozku, vyvolává bronchodilataci a relaxaci hladké svaloviny cév a dělohy. Vzhledem k faktu, že tato látka vykazuje minimální dráždivé účinky na dýchací soustavu, při použití obvykle nedochází k nadměrné salivaci, či zadržetí dechu (FISH *et al.*, 2008). Metabolit halotanu přetrvává relativně dlouhou dobu v organismu a vykazuje hepatotoxický účinek, který limituje jeho opakované použití (KASAL *et al.*, 2004).

2. Plynná anestetika

Plynná anestetika se u potkanů podávají pomocí masky nebo nosního vzduchovodu (FISH *et al.*, 2008). Typickým představitelem je oxid dusný.

Oxid dusný (N₂O), jiným názvem také rajský plyn, je nehořlavý a bezbarvý plyn, který je těžší než vzduch a je bez zápachu. Je to slabé anestetikum s analgetickým účinkem. Pro náročné operační výkony nelze použít samotný oxid dusný, jelikož by nedošlo k dostatečné hloubce anestezie, a proto je nutné oxid dusný podat s příměsí potentních inhalačních anestetik. Samotný oxid dusný se používá pouze pro malé výkony. Při použití koncentrací vyšších než 75 % se zvyšuje nebezpečí hypoxémie, ale v menších koncentracích nemá závažnější nežádoucí účinky (KASAL *et al.*, 2004).

2.3.2.2 Injekční anestezie

Při injekční anestezii jsou v tekutině rozpuštěná anestetika injikována do svalu (intramuskulárně), žíly (intravenózně), podkožní (subkutánně) nebo do dutiny břišní (intraperitoneálně) (KASAL *et al.*, 2004; HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; MÁLEK, 2011). Jednotlivé typy této anestezie se odlišují způsobem resorpce, nástupem a délkou účinku (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Při intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální aplikaci je anestetikum resorbováno aktivně tkáněmi nebo přes pobřišnici, při intravenózní aplikaci anestetikum vstupuje přímo do krve a následně do CNS. Intravenózní aplikace představuje nejbezpečnější způsob podání anestetik. Její hlavní předností je možnost úpravy dávky anestetika a také rychlý účinek (ŠVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ *et VAŠÍČEK*, 2014). Avšak u potkana je tento způsob podání anestetik poměrně obtížný, z důvodu jeho malé velikosti. Obvykle se u potkana upřednostňuje intraperitoneální, subkutánní nebo intramuskulární aplikace. U těchto tří způsobů nelze podávat anestetika postupně, ale musí být anestetikum podáno jako jednotlivá vypočtená dávka. Oproti intravenózní aplikaci se musí pro dosažení požadovaného účinku použít vyšší dávka anestetika, absorpce je pomalejší a reziduální účinek anestetik může být po delší dobu, což vede k prodloužení zotavení (FLECKNELL, 2016). Intraperitoneální aplikace se provádí zpravidla injektáží anestetika v oblasti dorzálního kvadrantu hypogastria (ŠVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ *et VAŠÍČEK*, 2014). Při této aplikaci uvádí GAINES DAS *et NORTH* (2007) 5–10 % míru selhání. Nejčastějším místem intramuskulární aplikace anestetik je čtyřhlavý stehenní sval nebo trojhlavý lýtkový sval. Při tomto způsobu aplikace může dojít při použití některých anestetik k nekrotickým změnám svalu. Alternativou k intramuskulární aplikaci je aplikace subkutánní, která je méně bolestivá, snadněji proveditelná a často se využívá při premedikaci (ŠVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ *et VAŠÍČEK*, 2014).

2.3.3 Délka injekční anestezie

Injekční anestezie se dle délky trvání chirurgického výkonu dělí na krátkodobou, středně dlouze trvající a dlouhodobou.

Krátkodobá anestézie trvá okolo 30 minut a z toho tvoří pouze 15 minut chirurgické stadium. Tato anestézie se musí provádět pouze intravenózně. Nejčastěji

se používá kombinace benzodiazepinu a opioidu (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; JINDROVÁ *et al.*, 2016)

Středně dlouze trvající anestezie trvá 120 minut, z toho 15-45 minut tvoří chirurgické stadium. Nejčastěji se používá kombinace silných analgetik a neuroleptik (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; JINDROVÁ *et al.*, 2016).

U dlouhodobé anestezie chirurgické stadium představuje alespoň 120 minut. K dlouhodobé anestezii se řadí také zákroky, které začaly jako krátkodobé, či středně dlouhé, ale je nutné je prodloužit opakovaným přidáváním anestetik. Při dlouhodobé anestézii se nejčastěji používají dlouhodobě působící barbituráty (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; JINDROVÁ *et al.*, 2016).

2.3.4 Použitá farmaka

K injekční anestezii se používají barbiturátová a nebarbiturátová anestetika (FLECKNELL, 2016).

2.3.4.1 Barbiturátová anestetika

Barbituráty jsou deriváty kyseliny barbiturové, které se dobře vstřebávají ze střeva a vážou se na albumin. Nástup a délka účinku závisí na poměru rozpustnosti v tukových rozpouštědlech a ve vodě. Nemají specifického antagonistu. Barbituráty, které obsahují ve své molekule síru, se využívají k úvodu do anestezie. Mezi barbiturátová anestetika patří thiopental, metohexital a inactin (FLECKNELL, 2016).

1. Thiopental

Thiopental se podává pouze intravenózně ve formě 2,5% roztoku v dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Thiopental má velmi krátký účinek, metabolizuje se v játrech a nemá analgetické účinky. Při použití pouze této látky dochází k probuzení za 5-10 minut po podání úvodní dávky. Thiopental působí kardiodepresivně, snížením periferního cévního odporu, centrálním útlumem tonu sympatiku, snížením žilního návratu k srdci a snížením nitrolebečního tlaku (KASAL *et al.*, 2004). Nežádoucí účinky thiopentalu se zvyšují s narůstající dávkou. Kontraindikací je onemocnění srdce, bronchiální astma, hypovolémie nebo i šok (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

2. Metohexital

Je svými vlastnostmi velmi podobný thiopentalu, avšak vykazuje kratší dobu působení. Oproti thiopentalu je mnohem účinnější. Při intravenózním podání (10-15 mg/kg tělesné hmotnosti) tato látka tvoří rychlý a klidný úvod do anestezie. Má slabé analgetické účinky a způsobuje přechodné apnoické pauzy. Přestože se může metohexital aplikovat u širokého spektra zvířat, dnes už se prakticky nepoužívá. Anestezie trvá 2-5 minut, s možností přidání dávky bez negativního ovlivnění doby zotavení. Metohexital lze podávat i intraperitoneálně, ale poté dochází k nepředvídatelným účinkům, a proto se tento způsob aplikace již nepoužívá. (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

3. Inactin

Je to thiobarbiturát, který umožňuje hladký úvod do anestezie při intravenózní aplikaci a prodlužuje její dobu trvání. Tato látka vykazuje různé analgetické účinky. Při intraperitoneální aplikaci se jeho účinky rapidně liší, u některých potkanů trvá anestezie několik hodin a u některých probíhá zotavení do 60 minut. Inactin se často aplikuje v prodloužené anestezii (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

2.3.4.2 Nebarbiturátová anestetika

Do této skupiny patří propofol, ketamin, urethane, etomidát, benzodiazepiny, diazepam, midazolam, flunitrazepam a neuroleptika (KASAL *et al.*, 2004).

1. Propofol

Propofol (2,6-di-isopropylfenol) se aplikuje intravenózně v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Tato látka navozuje rychlou a krátkou anestezii (5 minut), rychlé probuzení a zotavení (KASAL *et al.*, 2004; MÁLEK, 2011; FLECKNELL, 2016; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Propofol je rychle metabolizován v játrech, plicích a slezině (PACHARINSAK *et al.* 2017). Při opakovaných dávkách se nekumuluje (MÁLEK, 2011; FLECKNELL, 2016). Propofol interaguje s GABAergními a kanabinooidními receptory (MÁLEK, 2011). Rovněž byla prokázána vazba na acetylcholinové a glutamátové receptory. Nežádoucím účinkem propofolu je jeho minimální analgetický účinek, může také při úvodu do anestezie vyvolat přechodné apnoe. Dále dochází při vysokých dávkách k respirační depresi, projevující se sníženou dechovou frekvencí, anebo malou změnou dechové frekvence, ale

poklesem obsahu arteriálního kyslíku (FLECKNELL, 2016). Podobně jako thiopental, propofol způsobuje mírný pokles systolického krevního tlaku a srdečního výdeje (KASAL *et al.*, 2004). U propofolu nebyl prokázán vliv na funkci jater, ledvin, krevních destiček a krevní koagulaci (FLECKNELL, 2016). Jelikož je propofol špatně rozpustný ve vodě, účinná látka je obsažena v tukové emulzi oleje ve vodě s mléčným zbarvením (sójový olej, glycerol) (KASAL *et al.*, 2004; FLECKNELL, 2016). Vzhledem k rychlé redistribuci a metabolismu je nejlépe podávat propofol intravenózně a relativně pomalu (eliminace přechodné apnoe) (FLECKNELL, 2016).

2. Ketamin

Ketamin je derivát fencyklidinu, který je chemicky blízký halucinogenům (KASAL *et al.*, 2004; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Jedná se o disociativní anestetikum, které lze podávat intravenózně, intraperitoneálně a intramuskulárně (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Ketamin zajišťuje imobilizaci jedince a stimuluje kardiovaskulární systém, zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak. Dále vyvolává hlubokou somatickou, a naopak slabou viscerální analgesii (PACHARINSAK *et al.* 2017). Hlavní mechanismus účinku ketaminu je interakce s NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory. Mimo NMDA receptorů ovlivňuje také serotoninergní, noradrenergní, cholinergní i opioidní neurotransmitterové systémy (MÁLEK, 2011). Nežádoucím účinkem ketaminu je zvyšování svalového tonu (nízká myorelaxace) a variabilní stupeň analgesie. U hlodavců vede při podání dávek, nutných pro chirurgické výkony, k těžké respirační depresi (FLECKNELL, 2016). Samotný ketamin se k navození anestézie prakticky nepoužívá a kombinuje se se sedativy (α 2-agonisté, benzodiazepiny aj.). Nejčastější kombinací je pak ketamin + xylazin (STOKES *et al.*, 2009).

3. Urethane

Zajišťuje dlouhotrvající anestezii, trvající 6-10 hodin. Způsobuje kardiovaskulární a respirační deprese a hemolýzu. Je to karcinogen, tudíž by jeho použití mělo být minimální a zvířata, kterým byl aplikován, by měla být po ukončení pokusu usmrcena. Aplikuje se intraperitoneálně, při dávce 1000 mg/kg tělesné hmotnosti (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

4. Etomidát

Rychle působící hypnotikum, které se používá hlavně k úvodu do anestezie. Etomidát nevykazuje analgetický účinek. Má rychlý nástup anestezie, její trvání je však kratší. Zlepšuje prokrvení koronálního řečiště, ale tlumí dechovou aktivitu a kůru nadledvin. Etomidát se u potkanů používá v dávkách 0,15-0,30 mg/kg tělesné hmotnosti (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

5. Benzodiazepiny

Patří do skupiny hypnotických benzodiazepinů. Jsou používány jak k premedikaci, tak i k sedaci (FISH *et al.*, 2008). Benzodiazepiny se váží na benzodiazepinové receptory, jejichž největší hustota je v mozkové kůře, limbickém systému, mozečku a černé substanci (*substantia nigra*). Na tyto receptory se váží agonisté i antagonisté. Mechanismus spočívá ve zvýšení účinku GABA-ergních synapsí, dle obsazených benzodiazepinových receptorů pak dochází k antikonvulzivnímu, anxiolytickému, sedativnímu a hypnotickému účinku. Dále mají relaxační účinek na kosterní svalstvo, potlačují stresovou aktivitu, působí přechodný útlum dýchání, mají amnestický účinek a snižují respirační odezvu na hypoxii. K nejčastěji používaným benzodiazepinům patří diazepam, midazolam a flunitrazepam (KASAL *et al.*, 2004).

6. Diazepam

Diazepam má kyselé pH, proto při aplikaci způsobuje bolest. Je rozpustný v tucích a používá se i jako antikonvulzivum (FISH *et al.*, 2008). Při premedikaci se aplikuje intravenózně v dávce 5-10 mg/kg živé hmotnosti, naopak k anestezii je potřeba dávky 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, s účinkem po 1-2 minutách. Malé dávky diazepamů mají anxiolytický účinek. Diazepam se může kombinovat např. s opioidními analgetiky fentanylové řady ve formě ataralgie a s ketaminem ve formě trankvanalgie (KASAL *et al.*, 2004; FLECKNELL, 2016).

7. Midazolam

Midazolam je ve vodě rozpustný benzodiazepin s bezbolestnou aplikací (KASAL *et al.*, 2004). Dávka při úvodu do anestezie je 0,1-0,15 mg/kg tělesné hmotnosti. Midazolam má amnestický účinek a jeho účinek je dvakrát silnější než diazepam. (KASAL *et al.*, 2004; FLECKNELL, 2016).

8. Flunitrazepam

Hypnotický účinek flunitrazepamu je silnější než u diazepamu. Dále má i amnestický a antikonvulzivní účinek (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

9. Neuroleptika

Zmírňují strach před operací a anestezií. Nejčastěji se používá dehydrobenzperidol, který lze použít i k premedikaci (KASAL *et al.*, 2004).

2.3.4.3 Opioidy

Pro silná analgetika se používá název opioidy, které se dělí do tří skupin. První skupinu tvoří alkaloidy opia, kam patří morfin a kodein. Druhou skupinou jsou semisyntetické opioidy, kam spadá heroin, hydromorfon, oxykodon a oxymorfon. Poslední skupinu tvoří syntetické opioidy, kam patří meperidin, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pentazocin, butorfanol, nalbuphin a buprenorfin. Všechny tyto látky se váží na specifické receptory, které jsou uloženy v CNS, míše a periferních nervech (KASAL *et al.*, 2004).

Opioidy působí na CNS a způsobují zde změny nálad, analgezii, sedaci, spánek, toxicitu, depresi dýchání, antitusický efekt, miózu, nauzeu, zvracení a svalovou rigiditu (MÁLEK, 2011). Také mají účinky kardiovaskulární, především se jedná o bradykardii a periferní vazodilataci, která je způsobena útlumem vazomotorických center v prodloužené míše. Histaminogenní účinek se projevuje svědivkou, zčervenáním nebo vyrážkou v místě nitrožilní injekce. Opioidy mají účinek i na hladké svalstvo, ovlivňují střevo, žaludek, žlučové cesty a močový systém. Ve střevě a žaludku způsobují spasmus hladké svaloviny, jejímž výsledkem je střevní hypertonus. Zpomalují zde i peristaltiku střeva, což způsobuje obstipaci. Ve žlučových cestách způsobují opioidy kontrakci hladkých svalů žlučových cest a spasmus Oddiho svěrače, a to může vést ke žlučové kolice. V močovém systému zvyšují kontrakci ureteru a sfinkteru močového měchýře. Při užívání opioidů může vzniknout fyzická závislost, která se projevuje vznikem syndromu z odnětí při vysazení opioidu (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

1. Nalbuphin

Nalbuphin (17-(cyklobutylmethyl)-4,5 α -epoxymorfinan-3,6 α ,14-triol) je syntetické opioidní analgetikum, které se podle účinku řadí mezi slabé opioidy (KASAL *et al.*, 2004; LOGASH *et al.*, 2017). Na základě farmakologických vlastností, se jedná o agonistu-antagonistu opioidových receptorů (KASAL *et al.*, 2004). Agonisticky působí na opioidní receptory kappa a antagonisticky na receptory μ (LOGASH, 2017). Nalbuphin má podobně silný analgetický účinek jako morfin, avšak oproti morfinu minimální nežádoucí vedlejší účinky (FISH *et al.*, 2008). Nalbuphin vykazuje nižší riziko respiračních a gastrointestinálních komplikací (FISH *et al.*, 2008; LOGASH, 2017), ale při dlouhodobém podávání nalbuphinu byly zaznamenány morfologické změny v játrech a ledvinách (ATICI *et al.*, 2002). U potkanů Nalbuphin působí 2 hodiny, což limituje jeho klinické užití (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Nalbuphin je možno podávat intravenózně, intramuskulárně a subkutánně

2. Morfin

Morfin je silné opioidní analgetikum, které navozuje stav analgezie, sedace, emočního zklidnění a tlumí dechové centrum. Jeho vedlejším účinkem je zpomalení střevní motoriky a vyprazdňování žaludku, což často vede k obstipaci. Dále vyvolává zvracení, nauzeu, retenci moči, dezorientaci a depresi kognitivních funkcí. Lze ho podávat parenterálně i enterálně. Tento opioid nemá stropový efekt, analgetický účinek lze stupňovat s eskalací dávky. Při dlouhodobém používání vzniká tolerance na jeho vedlejší účinky. Morfin je nutné dávkovat individuálně (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

2.3.5 Postup anestezie

Anestezie se dělí na preanestetickou, anestetickou (peroperační) a postanestetickou fázi.

Preanestetická příprava představuje jednu z významných a často opomíjených částí procesu anestezie. Jedná se o správné posouzení, plánování a výběr vhodného anestetika, aby bylo dosaženo úspěšné anestezie s minimálními dopady na modelové zvíře a výsledky experimentu (PACHARINSAK *et al.*, 2017). Při výběru vhodného způsobu anestezie se musí vždy přihlídnout k povaze a délce chirurgického zákroku,

povaze experimentu (akutní, chronický), účinku anestetik na sledované experimentální parametry a zejména na technické a personální zabezpečení (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Vzhledem k povaze farmakologických látek (analgetik a anestetik), existuje při anestezii vždy riziko mortality a morbidity. Při anestezii je vždy nutné brát v potaz, že jsou hlodavci při anestezii náchylní k hypotermii a mají vysoký poměr povrchu těla k tělesné hmotnosti. Vzhledem k jejich relativně malé velikosti se obtížně provádí intubace a intravenózní aplikace (PACHARINSAK *et al.*, 2017).

Při anestetické fázi dochází k aplikování anestetik a k samotnému zákroku. Postanestetická fáze zahrnuje období po zákroku, při kterém je důležité zabránit hypotermii laboratorního potkana pomocí vyhřívané podložky.

2.3.6 Příprava zvířete před anestézií

Příprava zvířete před anestézií je první krok k zajištění úspěšné anestezie. U hlodavců lze hodnotit zdravotní stav u jedince nebo skupiny zvířat v kleci. Posouzení zdravotního stavu zvířete je významný ukazatel pro následnou postanestetickou periodu. Při posouzení zdravotního stavu je důležité věnovat pozornost aktivitě jedince, jeho postoji, hybnosti, hydrataci, výživnému stavu, příjmu potravy a vody, a také kálení a močení. Dále by měl být proveden skoring tělesné kondice (PACHARINSAK *et al.*, 2017). Z laboratorních vyšetření má význam, krevní obraz, hematokrit a hodnoty hemoglobinu (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Dále je nutné zjistit přesnou tělesnou hmotnost pro správný výpočet dávkování anestetik. Veškeré tyto získané informace by měly být součástí laboratorního protokolu (PACHARINSAK *et al.*, 2017).

Anestezie by se měla vždy provádět u zvířat v dobrém zdravotním stavu a bez klinických příznaků onemocnění. Použití zvířat se spontánním onemocněním zvyšuje variabilitu výsledků vědecké práce a vede k většímu počtu laboratorních zvířat pro odhalení rozdílu mezi různými skupinami zvířat. Pakliže se předpokládá využití experimentálních zvířat z dodavatelského zařízení, je nezbytné, aby tito jedinci byli minimálně 7-14 dní aklimatizováni. Při aklimatizaci dochází k vyrovnání metabolických a hormonálních změn způsobených transportem. Aklimatizace také umožňuje personálu pozorovat chování zvířat, zjistit spotřebu vody, krmiva a rychlost jejich růstu (FLECKNELL, 2016). Jestliže je plánované individuální

umístění jedinců po anestezii, je možné v tomto období experimentální zvířata seznámit s prostředím, ve kterém bude probíhat jejich rekonvalescence, a tak předejít stresu ze sociální izolace (FLECKNELLEHO, 2016).

Před anestezii není u malých hlodavců dle FLECKNELLEHO (2016) nutné hladovění, protože při zavádění anestezie (indukci) nedochází ke zvracení. Omezení potravy se doporučuje pouze v případě chirurgického zákroku v gastrointestinálním traktu. Navíc dlouhodobé hladovění je u hlodavců spojeno s rizikem vzniku hypoglykemie a acidózy (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Přístup k tekutinám by měla mít zvířata do 60 minut od zákroku (FLECKNELLEHO, 2016).

2.3.7 Premedikace

Premedikace je zpravidla zahrnuta do anestetických protokolů. Jedná se o podání léků před operačním výkonem, které má vést ke snížení agresivity a strachu z manipulace (FLECKNELLEHO, 2016).

Premedikace vede ke snížení množství použitého anestetika, které je nutné pro dosažení úrovně anestezie, a také zajišťuje snadnější indukci a zotavení jedinců. Při výběru látek pro premedikaci je důležité zohlednit povahu experimentu a osobní preferenci anesteziologa (FLECKNELLEHO, 2016). K premedikaci se používají anticholinergní látky, trankvilizéry, sedativa, alfa2 agonisté a neuroleptanalgetika (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; MÁLEK, 2011; FLECKNELLEHO, 2016).

1. Anticholinergní látky

Anticholinergní látky jsou kompetitivní antagonisté acetylcholinu na muskarinovém receptoru parasympatických ganglií (MÁLEK, 2011). Tyto látky zvyšují srdeční frekvenci a pokles produkce sekrece slin v dutině ústní a hlenu v dýchacích cestách (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; MÁLEK, 2011; PACHARINSKÁ *et al.*, 2017). Mezi používané anticholinergní látky u potkanů patří atropin a glykopyrolát. Atropin vykazuje oproti glykopyrolátu výraznější antisalivační účinek, avšak s kratší dobou trvání. Atropin se u potkanů podává subkutánně nebo intramuskulárně v dávce 0,05 mg/kg, glykopyrolát intramuskulárně v dávce 0,5 mg/kg (PACHARINSKÁ *et al.*, 2017).

2. Trankvilizéry

Trankvilizéry jsou zklidňující látky, které potencují analgetický účinek opioidů a sedativní účinek barbiturátů a propofolu (FLECKNELL, 2016; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Mezi trankvilizéry patří acepromazin, který se potkanům podává intramuskulárně nebo intraperitoneálně v dávce 2,5 mg/kg. Tato dávka vyvolává střední sedaci, bez analgetického účinku (FLECKNELL, 2016).

3. Sedativa

Sedativa jsou látky, které vyvolávají ospalost a snižují strach a obavy zvířete (FLECKNELL, 2016). Sedativa se dělí na neuroleptika, která vedou k výrazné psychomotorické sedaci s poklesem spontánní motoriky a obrazem určité katalepsie, bez analgetického účinku. Druhou skupinou jsou ataraktika, která působí silně anxiolyticky, lehce relaxačně opět bez analgetického účinku (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Do této skupiny patří diazepam a midazolam. Diazepam a midazolam se potkanům podávají v dávce 2,5-5 mg/kg, rovněž intramuskulárně nebo intraperitoneálně, oproti acepromazinu však vyvolávají mírný sedativní účinek (FLECKNELL, 2016).

4. Alfa2 agonisté

Alfa2 agonisté jsou receptorově specifické látky, které se váží na alfa-2-adrenergní receptory v centrální nervové soustavě (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Tyto látky mají sedativní, analgetické a svalově relaxační účinky (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007). Při současném podání s opioidy vyvolávají hluboký analgetický účinek (HOŘAVOVÁ *et al.*, 2007; FLECKNELL, 2016; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Do skupiny alfa2 agonistů patří medetomidin, dexmedetomidin a xylasin. Medetomidin a dexmedetomidin vykazují vysokou účinnost a specifitu k alfa-2-adrenergním receptorům (PACHARINSAK *et al.*, 2017). Obě látky se aplikují subkutánně, v dávce 30-100 µg/kg (medetomidin) a 15-50 µg/kg (dexmedetomidin). Tyto látky vyvolávají mírnou až hlubokou sedaci a relativně slabý analgetický účinek, který umožňuje pouze bezpečnou manipulaci se zvířaty (FLECKNELL, 2016; PACHARINSAK *et al.*, 2017). Xylazin oproti medetomidinu a dexmedetomidinu vykazuje střední účinek a mírnou specifitu k alfa-2-adrenergním receptorům (PACHARINSAK *et al.*, 2017). Podává se intraperitoneálně nebo intramuskulárně v dávce 1-3 mg/kg. Tato dávka vyvolává

mírnou až střední sedaci. Analgetický účinek je podobně jako u medetomidinu a dexmedetomidinu slabý (FLECKNELL, 2016).

5. Neuroleptanalgetika

Neuroleptanalgetika představují směs opioidů s trankvilizéry a sedativy. Kombinace těchto látek vyvolává jak analgezi, tak sedaci. U potkanů se k premedikaci používá kombinace fentanylu s fluanisonem v přípravku Hypnorm. Hypnorm obsahuje 0,315 mg/l fentanylu a 10 mg/ml fluanisonu (PACHARINSAK *et al.*, 2017). Hypnorm se potkanům podává intramuskulárně v dávce 0,2–0,5 ml/kg nebo intraperitoneálně v dávce 0,3–0,6 ml/kg. Při nízkých dávkách má tato kombinace látek sedativní účinek a mírný analgetický účinek. Vyšší dávky vyvolávají dostatečnou analgezi umožňující srdeční punkci, nebo odběr kožního biopťátu. Vysoké dávky však mohou způsobit respirační depresi (FLECKNELL, 2016).

2.3.8 Monitoring anestezie

V průběhu anestezie a postanestetického období je nezbytné sledovat životní funkce zvířete. Zaznamenané odchylky umožňují včas odhalit nepříznivý stav organismu a provést rychlou nápravu (FLECKNELL, 2016).

Při anestezii je důležité posouzení hloubky celkové anestezie, která představuje pokles činnosti CNS a pokles schopnosti reakce CNS na zevní podněty. Nedostatečná hloubka anestezie nese vysoké riziko procitnutí v průběhu operačního zákroku s vážnými důsledky pro laboratorního potkana, včetně posttraumatické stresové reakce. Možnost procitnutí v průběhu operace se uvádí v rozmezí 0,1-0,2 %. Nové studie však přinesly důkazy o tom, že ani příliš hluboká celková anestezie není žádoucí, naopak je spojena s horším pooperačním obdobím zvířete (KASAL *et al.*, 2004; FISH *et al.*, 2008).

Hloubka anestezie je zpravidla posuzována kombinací měření, zahrnujících přítomnost či nepřítomnost reakce na bolestivý stimul, změny očního reflexu, změny ve respiračním systému, změny ve svalovém tonu, a také změny kardiovaskulárního systému. (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

2.3.8.1 Reakce na bolestivý stimul

Reakce na bolestivý stimul se u experimentálních zvířat provádí štípnutím prstů končetin, ocasu, uší anebo nosu s následným pozorováním reakce zvířete. Při reflexu končetinového zpětného přitažení, by měl anesteziolog nejdříve natáhnout končetinu, a poté štípnout kůži mezi prsty na končetině. Zvíře může reagovat přitažením končetiny nebo zvukově, což indikuje nedostatečnou hloubku anestezie pro operační zákrok. Zachování minimálního pohybu zvířete ve většině případů značí dostatečnou hloubku anestezie, tedy vhodnost k operačnímu zákroku (FLECKNELL, 2016).

2.3.8.2 Změny očních reflexů

Změny očních reflexů se pozorují po stimulaci očního víčka (palpebrální reflex) nebo rohovky (korneální reflex). Palpebrální reflex neboli mrkání při lehkém dotyku očního víčka, se u malých hlodavců posuzuje velmi obtížně. Naopak korneální reflex, mrkání při jemném dotyku rohovky, se u potkanů posuzuje snadno a jeho ztráta většinou indikuje velmi hlubokou anestezii (FLECKNELL, 2016).

2.3.8.3 Změny respiračního a kardiovaskulárního systému

Většina anestetik způsobuje deprese respiračního a kardiovaskulárního systému (KASAL *et al.*, 2004).

2.3.8.4 Respiratorní systém

Změny respiračního systému lze posuzovat klinickým pozorováním, pomocí spirometrů a kapnografů. Při klinickém pozorování, se posuzuje hloubka dechu a dechová frekvence, které pomáhají určit zhoršení stavu respiračního systému. Jícnový stetoskop se používá k monitorování dechu a srdce, k tomuto účelu může být použit i konvenční stetoskop umístěný na hrudní stěně (FLECKNELL, 2016).

1. Respiratorní monitor

Dechová frekvence může být monitorována elektronickými přístroji. Nejlevnější respirační monitory mají zabudovaný termistor, umístěný v anestetickém dýchacím systému. Tyto přístroje jsou vhodné pro zvířata vážící kolem 300 g. Základní a nejprimitivnější metoda je sledování frekvence pohybů hrudního koše. Další způsob je aktivace tlakového senzoru pohybem břišní stěny.

Tento typ se uplatňuje u zvířat vážících kolem 30 g (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

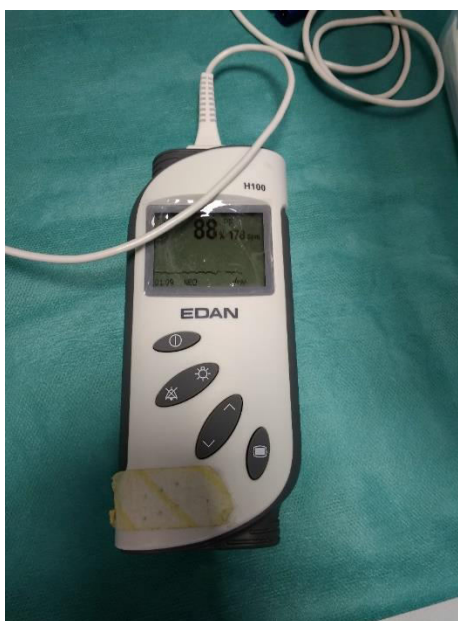
2. Hodnocení plynové plicní výměny

Měření mechanických aspektů dýchání poskytuje obstojnou indikaci dýchacích funkcí, ale je nutné zajistit i posouzení plicní plynové výměny (KASAL *et al.*, 2004). Toho lze dosáhnout pouhým klinickým pozorováním viditelných sliznic a barvy krve. Krevní saturace kyslíkem se měří pulzním oxymetrem a hyperkapnie pomocí kapnografu případně měřením arteriálních krevních plynů (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

3. Pulzní oxymetrie

Pulzní oxymetry měří saturaci hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) a také tepovou frekvenci (FISH *et al.*, 2008). Získaná data o procentuální saturaci hemoglobinu kyslíkem umožňuje zjistit hypoxémii (snížená koncentrace kyslíku v krvi). Tepová frekvence pak deprese kardiovaskulárního systému nebo tachykardii. Některé pulzní oxymetry měří také sílu pulzních signálů, ze kterých se vytváří graf o průběhu průtoku krve tkáněmi (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016). Pulzní oxymetry mají své limity a to, že měří saturaci hemoglobinu pouze od 80 do 99 % (FLECKNELL, 2016).

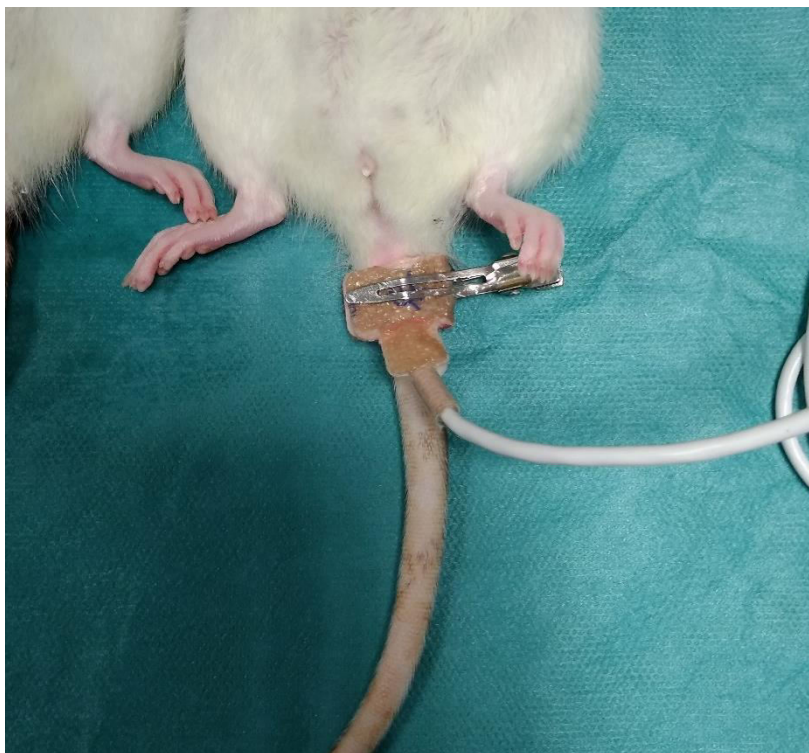
Obrázek 1: Pulzní oxymetr



Zdroj: Nikola Novotná 2019

U laboratorního potkana se sensor pulzního oxymetru umísťuje na ocas nebo na končety. Při slabém signálu je nutné místo pro uložení sensoru vyholit, případně přesunout na jiné místo. Při použití anestetik, které způsobují vazokonstrikci, může dojít k výrazným chybám v měření (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

Obrázek 2: Senzor pulzního oxymetru



Zdroj: Nikola Novotná 2019

4. Kapnografie

Koncentraci CO₂ ve vydechovaném vzduchu měří kapnograf. Kapnograf lze také použít při resuscitaci, kontrole spontánní ventilace nebo při transportu ventilovaného pacienta pro potvrzení vydechovaného CO₂ a správně provedené intubace. Maximální koncentrace CO₂ na konci výdechu představuje i koncentraci oxidu uhličitého v alveolárním plynu (FLECKNELL, 2016).

5. Analýza krevního plynu

Plynová plicní výměna se nejlépe měří z arteriální krve pomocí analýzy krevního plynu. Analyzátoři měří parciální tlak kyslíku (pO₂), CO₂, pH krve, koncentraci krevních bikarbonátů a přebytek bází (FLECKNELL, 2016).

6. Měření minutového objemu

Minutový objem se může měřit pomocí Wrightova respirátoru. Další možností je počítání zvednutí hrudního koše za minutu anesteziologem. U laboratorního potkana je fyziologická hodnota 70-115 dechů za minutu (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

2.3.8.5 Kardiovaskulární systém

Podobně jako respirační systém lze kardiovaskulární systém posuzovat klinickým pozorováním nebo pomocí přístrojů (arteriální, žilný tlak).

Při klinickém pozorování se posuzuje frekvence, rytmus a kvalita tepu. Toto hodnocení se realizuje na stehenní tepně (*arteria femoralis*) nebo přímým přiložením fonendoskopu na hrudní dutinu (k srdci). Vzhledem k velmi vysoké tepové frekvenci (>250 úderů za minutu) se tepová frekvence u malých hlodavců provádí velmi obtížně. (FLECKNELL, 2016). Měření prokrvení sliznic se provádí přitlačením prstu na dásně, jejich původní barva by se měla obnovit do 1 sekundy (FLECKNELL, 2016).

1. Krevní tlak

Arteriální tlak se měří přímou nebo nepřímou metodou (FISH *et al.*, 2008). Přímé měření arteriálního tlaku představuje invazivní metodu, kdy se do tepny zavádí speciální katetr, který je napojen na manometr a monitor. Výhodou této metody je rychlá indikace změn v tlaku. Naopak nepřímá metoda je neinvazivní a u potkanů se k tomuto měření využívá Dopplerův přístroj. Dopplerův přístroj lze použít také ke stanovení tepové frekvence (FLECKNELL, 2016).

Žilní tlak se přímou metodou měří po katetrizaci krční žíly, nebo nepřímou metodou použitím manometru. U malých hlodavců se upřednostňují především manometry (FLECKNELL, 2016).

2. Tělesná teplota

Hypotermie je nejčastější problém při anestezii zvířat, proto měření tělesné teploty je jedním ze základních ukazatelů pozorovaným při anestezii. U laboratorního potkana se fyziologicky tělesná teplota pohybuje v rozmezí 37,3-38,8 °C Tělesná teplota se u potkana měří v rektu, případně na povrchu těla

pomocí teploměru, čidla nebo termokamerou (FISH *et al.*, 2008; FLECKNELL, 2016).

3. METODIKA

3.1 Charakteristika pokusných zvířat

Do pokusu bylo zařazeno 21 laboratorních potkanů kmene ZDF (diabetičtí potkani) obou pohlaví. Použití jedinci byli heterozygotní (fa/-), tzn. štíhlí a nediatetičtí. Stáří těchto potkanů bylo v rozmezí 4 až 7 měsíců a vážili v rozmezí 230-490 gramů. Laboratorní potkani pocházeli z Lékařské fakulty v Plzni a následné pokusy probíhaly v Biomedicínském centru v Plzni pod schvalovacím číslem MŠMT -7311/2018-10. Potkani byli krmeni granulovanou kompletní krmnou směsí (ST-1) a napájeni ad libitum.

3.2 Experimentální skupiny

Laboratorní potkani byli rozděleni do pěti experimentálních skupin, kterým byla podána různá dávka a kombinace anestetik.

Skupina 1 (K+X 3 dávky)

Použitá anestetika: ketamin, xylazin

Počet dávek: 3

Dávkování: 1. dávka: ketamin 100 mg/kg; xylazin 10 mg/kg

2. dávka: ketamin 50 mg/kg; xylazin 0,5 mg/kg

3. dávka: ketamin 50 mg/kg; xylazin 0,5 mg/kg

Skupina 2 (P+M+N 50 %)

Použitá anestetika: propofol, medetomidin, nalbufin

Počet dávek: 3

Dávkování:

1. dávka: propofol 100 mg/kg; medetomidin 0,1 mg/kg; nalbufin 10 mg/kg

2. dávka: propofol 50 mg/kg; medetomidin 0,05 mg/kg; nalbufin 5 mg/kg

3. dávka: propofol 50 mg/kg; medetomidin 0,05 mg/kg; nalbufin 5 mg/kg

Skupina 3 (P+M+N 25 %)

Použitá anestetika: propofol, medetomidin, nalbufin

Počet dávek: 3

Dávkování:

1. dávka: propofol 100 mg/kg; medetomidin 0,1 mg/kg; nalbufin 10 mg/kg
2. dávka: propofol 25 mg/kg; medetomidin 0,025 mg/kg; nalbufin 2,5 mg/kg
3. dávka: propofol 25 mg/kg; medetomidin 0,025 mg/kg; nalbufin 2,5 mg/kg

Skupina 4 (K+X 1 dávka)

Použitá anestetika: ketamin, xylazin

Počet dávek: 1

Dávkování: ketamin 100 mg/kg; xylazin 10 mg/kg

Skupina 5 (P+M+N 1 dávka)

Použitá anestetika: propofol, medetomidin, nalbufin

Počet dávek: 1

Dávkování: propofol 100 mg/kg; medetomidin 0,1 mg/kg; nalbufin 10 mg/kg

3.3. Průběh pokusu

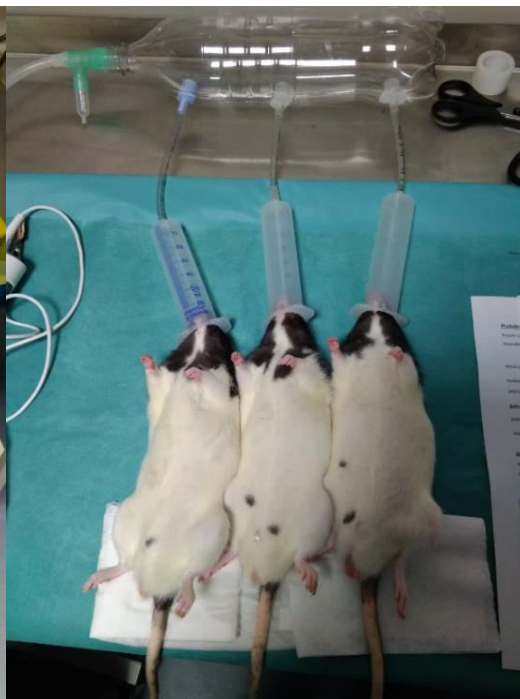
Potkan byl v indukčním boxu uveden do lehké inhalační narkózy isofluranem v kyslíku pro dýchání. Následně byla potkanovi v dorsální poloze aplikována intraperitoneálně anestetika tak, že břišní stěna byla opatrně uchopena mezi prsty, nazdvihnuta a do vzniklé řasy byla zavedena injekční jehla a následně vpravena anestetická směs. Tak bylo zajištěno, že anestetikum bylo skutečně zavedeno do peritonea a nikoliv například do střeva. Po podání anestetik byl laboratorní potkan umístěn ve hřbetní poloze na vyhřívanou podložku. Pro dostatečnou saturaci krve kyslíkem, byl potkan připojen k inhalačnímu přístroji, aby mu byl zajištěn neustálý přísun O₂.

Obrázek 3: Inhalační přístroj (a) a uložení potkanů ve hřbetní poloze na vyhřívané podložce (b)

Obrázek 3a



Obrázek 3b



Zdroj: Nikola Novotná 2019

3.3.1 Sledované parametry v průběhu anestezie

Sledované parametry byly stanoveny vždy po 10 minutách.

Dechová frekvence se stanovila dle pohybu hrudníku (počet dechů za minutu) a tepová frekvence pulzním oxymetrem.

Nociceptivní reflexy byly stanoveny za použití jehly, pomocí které byl vyvinut tlak mezi prsty na pánevní končetině potkana. Přitažení končetiny k tělu zvířete znamenalo pozitivní nociceptivní reflex.

Stanovení korneálního reflexu bylo provedeno lehkým přiložením prstu na rohovku laboratorního potkana. Mrknutí zvířete znamenalo pozitivní korneální reflex.

3.3.2 Sledované parametry po reverzi

3.3.2.1 Skórové hodnocení potkanů po reverzi z celkové anestezie

Pro hodnocení průběhu reverze potkanů po anestezii, byla vytvořena stupnice charakterizující stav zvířat (tabulka 6). Každé zvíře bylo hodnoceno dvakrát, poprvé ihned po probuzení a podruhé po 24 hodinách.

Tabulka 6: Stupnice pro hodnocení potkanů po reverzi z celkové anestezie

Stupnice	Stav potkana
1	Nepoznatelný
2	Mírná letargie
3	Letargie, křeče a poruchy dýchání
4	Zvíře leží apaticky v nezměněné poloze

3.4 Zpracování dat

Ze surových naměřených dat byly vytvořeny křivky, které byly následně vyhlazeny zprůměrováním vždy 3 hodnot z časového úseku 30 minut. Tyto hodnoty byly následně použity k sestavení grafů tepové a dechové frekvence všech pokusných skupin. U skupiny 4 (K+X 1 dávka) byly ponechány hodnoty v grafech po 10 minutách, kvůli krátkému časovému průběhu anestezie. Vzniklé grafy (grafy 1-18) byly následně zařazeny do přílohy této bakalářské práce.

Vytvořené průměry po 30 minutách všech pokusných skupin byly následně použity k hodnocení pokusných skupin mezi sebou. Grafy tepové a dechové frekvence byly vytvořeny v programu Microsoft Word. Všechny časové body byly mezi sebou hodnoceny analýzou rozptylu.

3.5 Statistické zpracování dat

Získaná data byla analyzovaná metodou analýzy rozptylu (ANOVA) a jednotlivé skupiny vzájemně porovnány Schéffeho testem v programu Statistika 10.

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

U všech pokusných skupin (celkem 5 skupin) byla saturace (nasyčení krve kyslíkem) vždy nad 90 %.

4.1 Kombinace ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

Po podání poslední dávky anestetik byl korneální reflex negativní ještě 90–130 minut. Naopak nociceptivní reflexy byly pozitivní prvních 10 minut pokusu, a poté vymizely. Opět se objevily až 20-100 minut před probuzením laboratorních potkanů, slouží tedy jako předzvěst probuzení zvířete. WELLINGTON *et al.* (2013) uvádí ztrátu nociceptivních reflexů do 6 minut od podání anestetik.

Při použití tohoto typu anestetik měli laboratorní potkani časté dýchací potíže (mělké nebo zrychlené dýchání), které uvádí i WELLINGTON *et al.* (2013). Rovněž v našem pokusu došlo u jednoho laboratorního potkana k zástavě dechu a jeho následné smrti.

4.1.1 Tepová frekvence

Naměřené hodnoty v úvodu do anestezie se pohybovaly od 238 do 305 tep/min. V porovnání s KRINKEM *et al.* (2000), který uvádí hodnoty od 250 do 500 tep/min, námi neměřené hodnoty měly menší variabilitu.

Na grafu 1 (příloha 1) je patrný u všech jedinců prudký pokles tepové frekvence mezi 10-20 minutou anestezie, kdy byl zaznamenán nástup chirurgické fáze. Následně pak docházelo k postupnému zvyšování tepové frekvence. Výraznější nástup tepové frekvence provázal probouzení zvířat. Maximální hodnota tepové frekvence byla 305 tep/min, naopak minimální naměřená hodnota byla 84 tepů za minutu. V porovnání s ALBRECHTEM *et al.* (2014), který uvádí při použití těchto anestetik maximální hodnotu tepové frekvence 445 tep/min a minimální 26 tep/min, mají námi naměřené hodnoty nižší variabilitu.

4.1.2 Dechová frekvence

Nejvyšší naměřená hodnota dechové frekvence byla 140 dech/min a nejnižší 20 dech/min. Avšak WELLINGTON *et al.* (2013) uvádí nejvyšší dechovou frekvenci 150 dech/min a nejnižší 70 dech/min, naše hodnoty se tedy značně liší. Na grafu 2

(příloha 1) je patrné postupné zvyšování dechové frekvence laboratorních potkanů, které značí probouzení zvířat z celkové anestézie.

4.2 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující

dávky byly 50 %)

Korneální reflex byl po celou dobu anestezie pozitivní. Naopak nociceptivní reflexy byly pozitivní pouze prvních 10 minut pokusu, a poté vymizely. Při použití kombinace propofolu (P), medetomidinu (M) a nalbufinu (N) byl výskyt těchto reflexů v následujících pokusných skupinách vždy stejný. Tepová frekvence se pohybovala v rozmezí 302 ± 130 tep/min a dechová frekvence 104 ± 24 dech/min.

4.2.1 Tepová frekvence

Na grafu 3 (příloha 2) je patrný počáteční pokles tepové frekvence a jeho následující vzrůst. V porovnání s kombinací ketaminu (K) a xylazinu (X) (opakované použití anestetik) je průběh této anestezie kolísavý. Použití kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu zatím nebylo použito v žádné studii, tato kombinace je zavedena ve zvěřinci Lékařské fakulty v Plzni. Srdeční deprese byly pravděpodobně způsobeny použitím medetomidinu, jak uvádí i ALVES *et al.* (2010).

4.2.2 Dechová frekvence

Na grafu 4 (příloha 2) je patrné postupné zvyšování dechové frekvence, které indikuje probouzení zvířete. ALVES *et al.* (2010) uvádí, že dýchací deprese až apnoe jsou způsobené přítomností medetomidinu. I při našem pokusu byly tyto potíže zaznamenány.

Ve směsi použité ALVESEM *et al.* (2010) byl místo nalbufinu použit fentanyl, který je dalším možným vysvětlením výskytu negativních účinků a dýchací centrum. Fentanyl je totiž agonista μ -opioidního receptoru, a proto negativně ovlivňuje dechovou aktivitu (BOOM *et al.*, 2012), což bylo demonstrováno i u potkanů (HU *et al.*, 1992). Naopak nalbufin je vůči μ -receptorům antagonistou (agonistou je ke κ -receptorům) a má tak podstatně menší negativní vliv na dechové centrum (SCHMIDT *et al.*, 1985).

4.3 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

Tepová frekvence se pohybovala v rozmezí 293 ± 137 tep/min a dechová frekvence 145 ± 26 dech/min.

4.3.1 Tepová frekvence

Na grafu 5 (příloha 3) je patrný prudký pokles tepové frekvence a poté její postupný vzrůst. Při porovnání kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %), má průběh tepové frekvence menší výkyvy. Různé srdeční potíže až arytmie byly zaznamenány i u tohoto typu anestetik, nicméně v menší míře.

4.3.2 Dechová frekvence

Na grafu 6 (příloha 3) je patrný postupný vzrůst dechové frekvence. Při porovnání kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %), byly výkyvy dechové frekvence rovněž méně výrazné. I u tohoto typu anestetik byly zaznamenány dechové deprese.

4.4 Kombinace ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

Nociceptivní reflexy byly pozitivní pouze prvních 10 minut a posledních 10 minut pokusu. WELLINGTON *et al.* (2013) uvádí ztrátu nociceptivních reflexů do 6 minut od podání anestetik. Ztráta korneálního reflexu nastala do 10 minut. U jednoho laboratorního potkana nedošlo k navození anestezie a u dalšího jednoho potkana došlo k zástavě dechu a následné smrti.

4.4.1 Tepová frekvence

Naměřené hodnoty v úvodu do anestezie byly 292 a 296 tep/min. KRINKE *et al.* (2000) uvádí hodnoty od 250 do 500 tep/min; námi naměřená variabilita tedy byla podstatně nižší. Maximální hodnota tepové frekvence byla 296 tep/min, naopak minimální naměřená hodnota byla 127 tep/min. ALBRECHT *et al.* (2014) uvádí při použití těchto anestetik maximální hodnotu tepové frekvence 445 tep/min a minimální 26 tep/min.

4.4.2 Dechová frekvence

Naměřené hodnoty byly porovnány s WELLINGTONEM *et al.* (2013), který uvádí nejvyšší dechovou frekvenci 150 dech/min a nejnižší 70 dech/min. Námi naměřená nejvyšší hodnota dechové frekvence byla vyšší (158 dech/min) a nejnižší hodnota dechové frekvence byla nižší (45 dech/min).

4.5 Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

Tepová frekvence se pohybovala v rozmezí 298 ± 110 tep/min a dechová frekvence 124 ± 29 dech/min.

4.5.1 Tepová frekvence

Na grafu 9 (příloha 5) je patrný prudký pokles hodnot tepové frekvence. U zvířat, kterým byla podána opakovaná dávka anestetik (50 % i 25 % z původní dávky) byly v závěrečné fázi zaznamenány vyšší hodnoty tepové frekvence než ve srovnání s touto skupinou, které byla tato anestetika podána pouze na začátku zákroku.

4.5.2 Dechová frekvence

Na grafu 10 (příloha 5) je patrné postupné zvyšování hodnot dechové frekvence. Při podání dalších dávek anestetik jsme pozorovali mnohem plynulejší křivku než v tomto případě.

4.6 Porovnání pokusných skupin

Hodnoty naměřené v 30-minutových intervalech byly mezi sebou statisticky porovnány metodou analýzy rozptylu s navazujícím Schéffeho testem pro porovnání statistické významnosti mezi jednotlivými skupinami. Základem pro statistickou analýzu byly vyhlazené křivky.

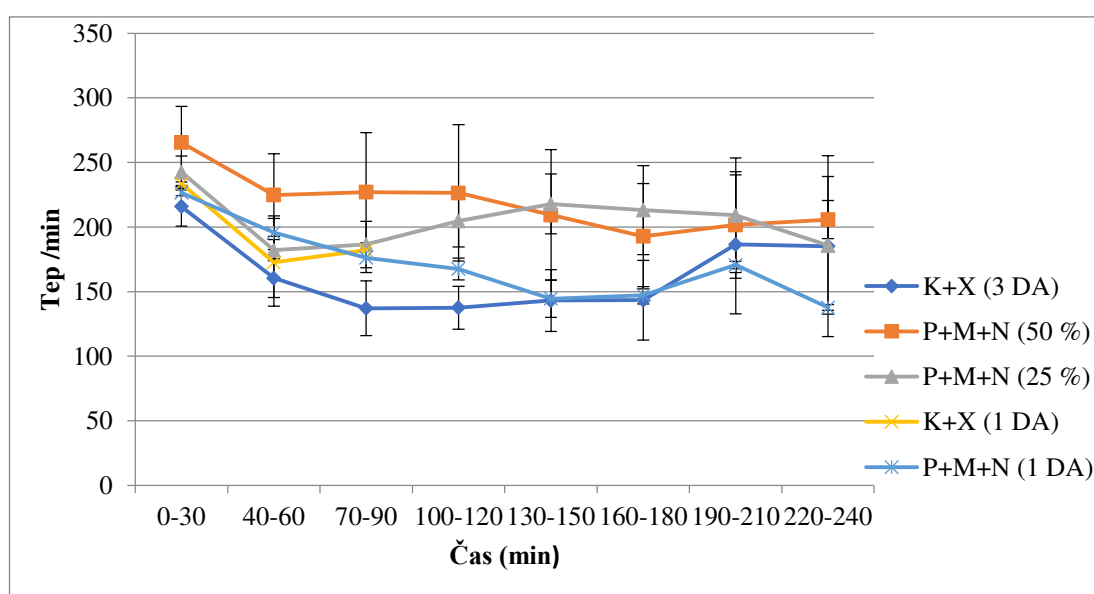
4.6.1 Tepová frekvence

Porovnání skupin K+X (3 dávky) a P+M+N (50 %) bylo statisticky významné v 0-30 minutách ($p < 0,01$), 40-60 minutách ($p < 0,01$), 70-90 minutách ($p < 0,007$) a v 100-120 minutách ($p < 0,007$). Mezi skupinami K+X (3 dávky anestetik) a P+M+N (25 %) bylo statisticky významné porovnání v 100-120

minutách ($p < 0,02$) a v 130-150 minutách ($p < 0,03$). Skupiny P+M+N (25 %) a P+M+N (1 dávka) měly statisticky významný rozdíl v čase 130-150 minut ($p < 0,03$). V ostatních časových bodech nebyl mezi pokusnými skupinami statisticky významný rozdíl.

Ze statistické analýzy vyplývá, že použití ketaminu a xylazinu bylo provázeno signifikantním snížením srdeční činnosti v prakticky celém průběhu anestezie, ve srovnání s kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu.

Graf 19: Porovnání průměrů tepové frekvence mezi pokusnými skupinami v průběhu celkové anestezie



DA – dávka anestetik

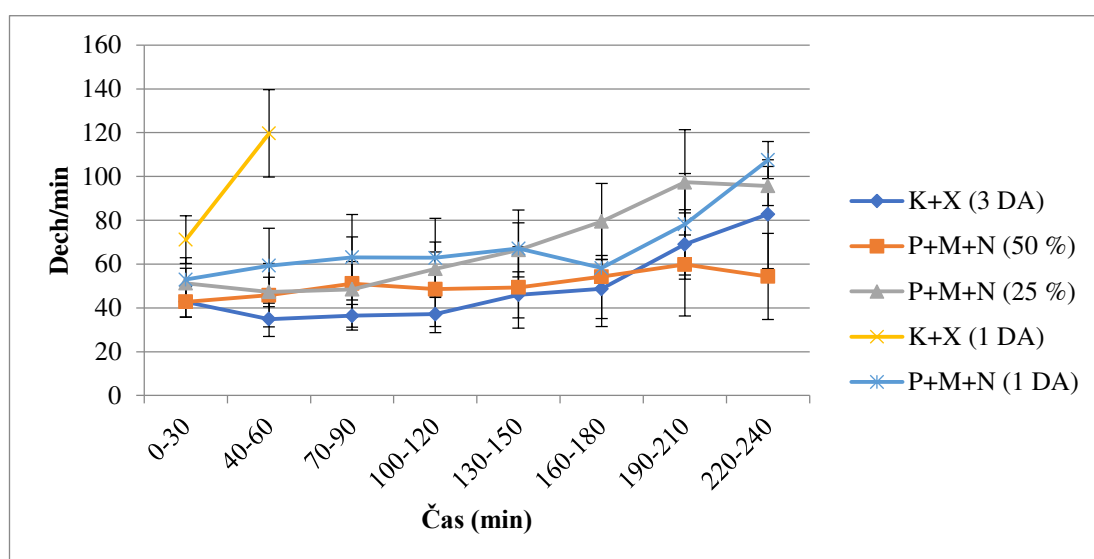
4.6.2 Dechová frekvence

Porovnání skupin K+X (3 dávky) a K+X (1 dávka) bylo statisticky významné v 0-30 minutách ($p < 0,05$), 40-60 minutách ($p < 0,0002$) i v 70-90 minutách ($p < 0,0008$). Skupiny P+M+N (50 %) a K+X (1 dávka) měly statisticky významný rozdíl v 40-60 minutách ($p < 0,002$) a v 70-90 minutách ($p < 0,004$). Skupiny P+M+N (25 %) a K+X (1 dávka) měly statisticky významný rozdíl v 40-60 minutách ($p < 0,001$) a v 70-90 minutách ($p < 0,002$). Při porovnání skupin K+X (1 dávka) a P+M+N (1 dávka) byl statisticky významný rozdíl v 0-30 minutách ($p < 0,008$) a v 40-60 minutách ($p < 0,009$). V 100-120 minutách byl statisticky významný rozdíl ($p < 0,03$) mezi skupinami K+X (3 dávky) a P+M+N (1 dávka). Z porovnání skupin K+X (3 dávky) a P+M+N (25 %) vyplynul statisticky významný rozdíl v 160-180

minutách ($p < 0,03$). V 220-240 minutách byl statisticky významný rozdíl ($p < 0,03$) mezi skupinami P+M+N (50 %) a P+M+N (1 dávka). V ostatních časových bodech nebyl mezi pokusnými skupinami staticky významný rozdíl.

Ze statistické analýzy vyplývá, že použití ketaminu a xylazinu bylo provázeno signifikantním snížením dechové frekvence na začátku průběhu anestezie, ve srovnání s kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu.

Graf 20: Porovnání průměrů dechové frekvence mezi pokusnými skupinami v průběhu celkové anestezie



DA – dávka anestetik

4.7 Skórové hodnocení pokusných skupin potkanů po reverzi

Tabulka 7: Skórové hodnocení pokusných skupin

Třídící kritérium (příslušnost zvířete k pokusné skupině)	Bezprostřední skóre	Skóre po 24 hodinách
K+X (3 dávky) - potkan 1	3	1
K+X (3 dávky) - potkan 2	3	3
K+X (3 dávky) - potkan 3	3	4
K+X (3 dávky) - potkan 4	3	1
K+X (3 dávky) - potkan 5	3	2
P+M+N (50 %) - potkan 1	3	4
P+M+N (50 %) - potkan 2	3	4
P+M+N (50 %) - potkan 3	3	3
P+M+N (25 %) - potkan 1	2	2
P+M+N (25 %) - potkan 2	2	1
P+M+N (25 %) - potkan 3	2	2
P+M+N (25 %) - potkan 4	3	2
P+M+N (25 %) - potkan 5	2	2
K+X (1 dávka) - potkan 1	1	1
K+X (1 dávka) - potkan 2	2	1
P+M+N (1 dávka) - potkan 1	2	2
P+M+N (1 dávka) - potkan 2	1	1
P+M+N (1 dávka) - potkan 3	1	1
P+M+N (1 dávka) - potkan 4	1	1

N - bez statistické významnosti; **K** – ketamin; **X** – xylazin; **P** – propofol; **M** – medetomidin; **N** - nalbufin

Tabulka 8: Hodnocení statistické významnosti stavu zvířat bezprostředně po reverzi mezi pokusnými skupinami

	K+X (3 dávky)	P+M+N (50 %)	P+M+N (25 %)	K+X (1 dávka)	P+M+N (1 dávka)
K+X (3 dávky)	X	N	p < 0,03	p < 0,003	p < 0,0002
P+M+N (50 %)	N	X	N	p < 0,006	p < 0,0004
P+M+N (25 %)	p < 0,03	N	X	N	p < 0,02
K+X (1 dávka)	p < 0,003	p < 0,006	N	X	N
P+M+N (1 dávka)	p < 0,0002	p < 0,0004	p < 0,02	N	X

N - bez statistické významnosti; **K** – ketamin; **X** – xylazin; **P** – propofol; **M** – medetomidin; **N** – nalbufin

Tabulka 9: Hodnocení statistické významnosti stavu zvířat po 24 hodinách mezi pokusnými skupinami

	K+X (3 dávky)	P+M+N (50 %)	P+M+N (25 %)	K+X (1 dávka)	P+M+N (1 dávka)
K+X (3 dávky)	X	N	N	N	N
P+M+N (50 %)	N	X	p < 0,04	p < 0,02	p < 0,01
P+M+N (25 %)	N	p < 0,04	X	N	N
K+X (1 dávka)	N	p < 0,02	N	X	N
P+M+N (1 dávka)	N	p < 0,01	N	N	X

N - bez statistické významnosti; **K** – ketamin; **X** – xylazin; **P** – propofol; **M** – medetomidin; **N** - nalbufin

Reverze představuje období po operačním zákroku, kdy se zvíře vrací do stavu před anestézií (FISH *et al.*, 2008). Pro vyhodnocení stavu zvířat po reverzi bylo každému jedinci přiděleno skóre (1-4) ihned po probuzení a po 24 hodinách. Výsledky skórového hodnocení a hodnocení statistické významnosti mezi skupinami jsou zobrazeny v tabulkách 7-9. Z tabulek je zřejmé, že nejlepší reverze byla zaznamenána u potkanů, kterým byla podávána kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu s následující dávkou 25 % z iniciální dávky. Ze získaných výsledků je dále zřejmé, že při opakovaném podání ketaminu a xylazinu je reverze z celkové anestezie obtížná. Reverze laboratorních potkanů byla obtížná i při opakovaném použití propofolu, medetomidinu a nalbufinu, kde následující dávkování tvořilo 50 % z iniciační dávky. Samotné experimentální zákroky představují pro zvíře velkou zátěž a negativní účinek celkové anestezie následně potencuje riziko ztrát zvířat v pokusech.

5. ZÁVĚR

Cílem mé bakalářské práce bylo optimalizovat dávky anestetik pro náročné, déle trvající zákroky a porovnat vlivy jednotlivých anestetik na fyziologii potkana. Z výsledků mé práce vyplývají následující závěry:

1. Z použitých pokusných skupin byla dlouhodobá anestezie (3 dávky anestetik) nejpříznivější pro laboratorní potkany při použití kombinace propofolu (100 mg/kg), medetomidinu (0,1 mg/kg) a nalbufinu (0,1 mg/kg), kde byly následující dávky 25 % z iniciální dávky. U těchto zvířat byl stav zvířat bezprostředně po reverzi i po 24 hodinách výrazně lepší v porovnání s ostatními skupinami.
2. Délka anestezie ketaminem a xylazinem je nedostatečná pro dlouhodobé operační zákroky. Prodloužení chirurgické fáze anestezie opakovaným podáním redukované dávky těchto anestetik je sice možné, ale tato anestezie je charakterizována častějším výskytem komplikací a celkově ji proto nelze doporučit.

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

DA	Dávka anestetik.
DMI	Diabetes I. typu.
DMII	Diabetes II. typu.
BALT	Z angl. <i>bronchus-associated lymphoid tissue</i> , je terciární lymfoidní tkáň v plicích a průduškách.
GALT	Z angl. <i>gut-associated lymphoid tissue</i> , střevní lymfatická tkáň.
K	Ketamin.
M	Medetomidin.
MALT	Z angl. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> , je slizniční imunitní systém.
N	Nalbufin.
NALT	Z angl. <i>nasal-associated lymphoid tissue</i> , je lymfoidní tkáň asociovaná s nosní sliznicí u savců.
P	Propofol.
X	Xylazin.
ZDF	Zucker diabetičtí potkani.

7. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Pulzní oxymetr

Obrázek 2: Senzor pulzního oxymetru

Obrázek 3a: Inhalační přístroj

Obrázek 3b: Laboratorní potkani umístění v hřbetní poloze na vyhřívané podložce

8. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Referenční hodnoty respirační soustavy

Tabulka 2: Referenční hodnoty kardiovaskulární soustavy

Tabulka 3: Referenční rozmezí krevních parametrů

Tabulka 4: Referenční hodnoty moči

Tabulka 5: Reprodukční biologie potkana

Tabulka 6: Stupnice pro hodnocení potkanů po reverzi z celkové anestezie

Tabulka 7: Skórové hodnocení pokusných skupin

Tabulka 8: Hodnocení statistické významnosti stavu zvířat bezprostředně po reverzi mezi pokusnými skupinami

Tabulka 9: Hodnocení statistické významnosti stavu zvířat po 24 hodinách mezi pokusnými skupinami

9. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

Graf 2: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

Graf 3: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

Graf 4: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

Graf 5: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

Graf 6: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

Graf 7: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

Graf 8: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

Graf 9: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

Graf 10: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

Graf 11: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik) – vyhlazený graf

Graf 12: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik) – vyhlazený graf

Graf 13: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %) – vyhlazený graf

Graf 14: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %) – vyhlazený graf

Graf 15: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %) – vyhlazený graf

Graf 16: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %) – vyhlazený graf

Graf 17: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik) – vyhlazený graf

Graf 18: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik) – vyhlazený graf

Graf 19: Porovnání průměrů tepové frekvence mezi pokusnými skupinami v průběhu celkové anestezie

Graf 20: Porovnání průměrů dechové frekvence mezi pokusnými skupinami v průběhu celkové anestezie

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ALBRECHT M., HENKE J., TACKE S., MARKERT M., GUTH B. (2014): Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Veterinary Research*; 10 (198): 20-24 p.
2. ALVES H. N. C., DA SILVA A. L. M., OLSSON I. A. S., ORDEN J. M. G., ANTUNES L. M. (2010): Anesthesia with Intraperitoneal Propofol, Medetomidine, and Fentanyl in Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*; 49(4): 454–459 p.
3. ATICI, S., CINEL, I., CINEL, L., DORUK, N., ESKANDARI, G., ORAL, U. (2002): Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: An experimental long term treatment model. *Journal of Bioscience* 30 (2):245-52 p.
4. BOOM M., NIESTERS M., SARTON E., AARTS L., SMITH T.W., DAHAN, A. (2012): Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Current Pharmaceutical Design*, 18 (37): pp 5994-6004.
5. CESTA, M. F. (2006): Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology*, 34(5):599-608 p.
6. DOUBEK, J. (2003): *Veterinární hematologie*. Brno: Noviko, 464 s. ISBN 80-86542-02-5.
7. FISH, R., DANNEMAN, P., BROWN, M., KARAS, A. (2008): *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. San Diego: Academic Press, 672 p. ISBN: 9780080559834.
8. FLECKNELL, P. A. (1987): *Laboratory animal anaesthesia: an introduction for research workers and technicians*. San Diego: Academic Press, 156 p. ISBN 0122603605.
9. FLECKNELL, P. (2016): *Laboratory Animal Anaesthesia*, 4th Edition. Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier, 350 p. ISBN: 9780128000366.

10. GAINES DAS, R., NORTH, D. (2007): Implications of experimental technique for analysis and interpretation of data from animal experiments: outliers and increased variability resulting from failure of intraperitoneal injection procedures. *Laboratory Animals* 41(3):312-20 p.
11. HARKEMA, J. R., CAREY, S. A., WAGNER, J. G. (2006): The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicologic Pathology*, 34(3):252-69 p.
12. HOŘAVOVÁ, P., RÖDL, P., JEBAVÝ, L. (2007): Ochrana, chov a využití pokusných zvířat. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 255 s. ISBN 978-80-7305-000-9.
13. HU C., FLECKNELL P.A., LILES J.H. (1992): Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamazole and either nalbuphine or butorphanol. *Laboratory Animals*, 26(1):15-22 p.
14. CHIASSON, R. B. (1988): *Laboratory anatomy of the white rat*, 4th ed. Dubuque, Iowa: W. C. Brown Co, 101 p. ISBN 0697046443.
15. JEBAVÝ, L. (2011): *Chov laboratorních zvířat*. Praha: Česká zemědělská univerzita, 208 s. ISBN 978-80-213-2178-6.
16. JELÍNEK, F. (1992): *Úvod do patologie laboratorních zvířat*. S. Hojek, Praha, 212 s.
17. JELÍNEK, P., KOUDELA, K. (2003): *Fyziologie hospodářských zvířat*. Vyd. 1. Brno: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně. 414 s. ISBN 807157-644-1.
18. JINDROVÁ, B., STRÍTESKÝ, M., KUNSTÝŘ, J. (2016): *Praktické postupy v anestezii*, 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 200 s. ISBN 978-80-247-5909-8.
19. KASAL, E. (2004): *Základy anesteziologie, resuscitace, neodkladné medicíny a intenzivní péče pro lékařské fakulty*, 1. vydání. Praha: Karolinum, 197 s. ISBN: 80-246-0556-2.
20. KIRCHNEROVÁ, M., SUCHÁNKOVÁ, H., MROZEK, Z. (2014): Anestezie u operací v těhotenství. *Klinická farmakologie a farmacie*, 28 (2): 62-64 s.

21. KNOTEK, Z., MÍŠEK, I., ČERVENÝ, Č., RAJTOVÁ, V. (1999): Chov a využití pokusných zvířat, I a II. díl. 1. vydání Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno. 140 s. ISBN 80-85114-69-0.
22. KRINKE G. J. (2000): The Laboratory Rat. Academic Press, London, 756 p. ISBN 0080533469.
23. KRISKA, G., MOLNÁR, K., LOW, P. (2016): Atlas of animal anatomy and histology. New York: Springer Science Business Media, 413 p. ISBN 978-3-319-25170-7.
24. KURAMOTO, T., NAKANISHI, S., OCHIAI, M., NAKAGAMA, H., VOIGT, B., SERIKAWA, T. (2012): Origins of Albino and Hooded Rats: Implications from Molecular Genetic Analysis across Modern Laboratory Rat Strains. Public Library of Science, 7(8): e43059.
25. KURTZ, D. M., TRAVLOS, G. S. (2018): The clinical chemistry of laboratory animals, 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis, 1162 p. ISBN 9781420091137.
26. LOGASH M., POKOTYLO P., ZBOINA B., STEPIEN R. B. (2017): Nalbuphine: some aspects of the research and applications. Medical Studies; 33 (2): 146–154 p.
27. MÁLEK, J. (2011): Praktická anesteziologie. Granada, 192 s.
28. MARVAN, F. (2017): Morfologie hospodářských zvířat. Vydání šesté. Praha: Česká zemědělská univerzita v Praze v nakladatelství Brázda, 304 s. ISBN 978-80-213-2751-1.
29. MAYO, W., DELLU, F., CHERKAOUI, J., LE MOAL, M., SIMON, H. (1992): A two-trial memory task with automated recording: study in young and aged rats. Brain Research 588(1):132-9 p.
30. PACHARINSAK CH., SMITH J. C. (2017): Handbook of Laboratory Animal Anesthesia and Pain Management: Rodents, 1st ed. 198 p., ISBN 9781466585676.
31. SANDERSON, J. H., PHILLIPS, C.E. (1981): An Atlas of Laboratory Animal Haematology. New York: Oxford University Press, 473 p. ISBN 0198575203.
32. SHARP, P., VILLANO, J. S. (2012): The Laboratory Rat, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 399 p. ISBN: 9781439829868.

33. SCHMIDT W.K., TAM S.W., SHOTZBERGER G.S., SMITH D.H. Jr., CLARK R., VERNIER V.G. (1985): Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend.* 14, 339-362 p.
34. STOKES E. L., FLECKNELL P. A., RICHARDSON C. A. (2009): Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgical procedures. *Laboratory Animal*;43(2):149-54 p.
35. SUCKOW M., WEISBROTH S., FRANKLIN C. (2005): *The Laboratory Rat*, 2nd ed. Londýn, 912 p. ISBN: 9780080454320.
36. TREUTING, P. M., DINTZIS, S. M., MONTINE, K.S. (2017): *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas*, 2nd ed., 570 p. ISBN: 0128029005.
37. VAŠÍČEK, O., ŠVIHÁLKOVÁ ŠINDLEROVÁ, L. (2014): *Inhalační anestezie laboratorních zvířat*, 27 s.
38. WELLINGTON D., MIKAELIAN I., SINGER L. (2013): Comparison of Ketamine–Xylazine and Ketamine–Dexmedetomidine Anesthesia and Intraperitoneal Tolerance in Rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 52(4): 481–487 p.
39. YAMASAKI, S., MANH, L. H., TAKADA, R., MEN, L. T., XUAN, N. N., DUNG, D. V. A. K.; TANIGUCHI, T. (2003): Admixing synthetic antioxidants and sesame to rice bran for increasing pig performance in Mekong Delta, Vietnam. *Japan International Research Center for Agricultural Science. Research Highlights*, 38–39 p.

11. PŘÍLOHY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Seznam příloh surových grafů (10-minutové intervaly):

Příloha č. 1 - Kombinace ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

Příloha č. 2 - Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

Příloha č. 3 - Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

Příloha č. 4 - Kombinace ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

Příloha č. 5 - Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

Seznam příloh vyhlazených grafů (30-minutové intervaly):

Příloha č. 6 – Kombinace ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

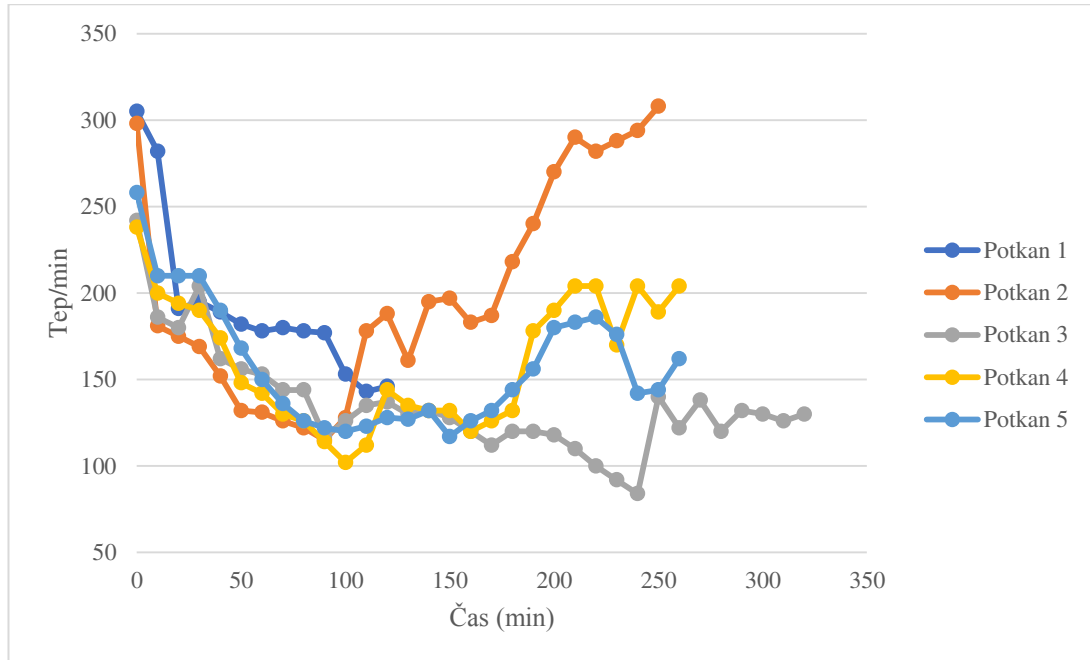
Příloha č. 7 – Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

Příloha č. 8 – Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

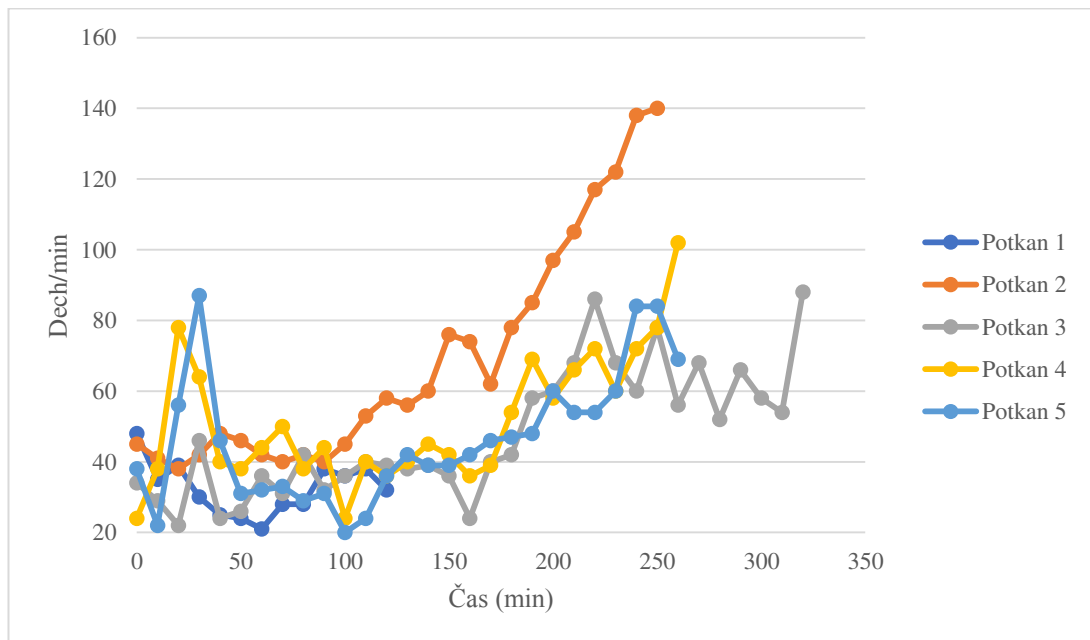
Příloha č. 9 - Kombinace propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

Příloha č. 1:

Graf 1: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

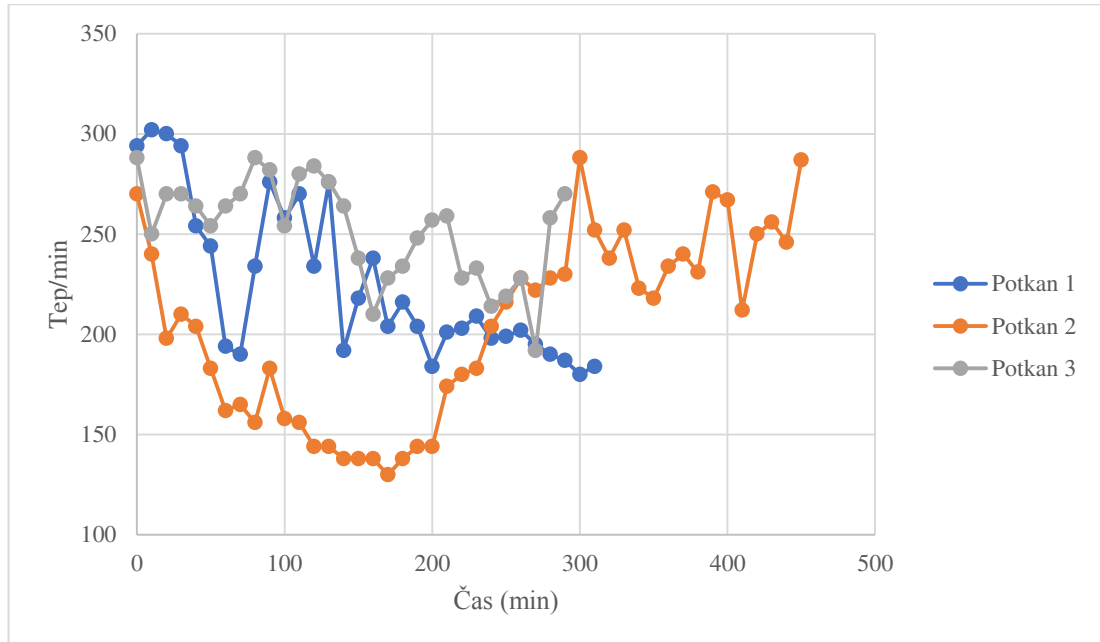


Graf 2: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

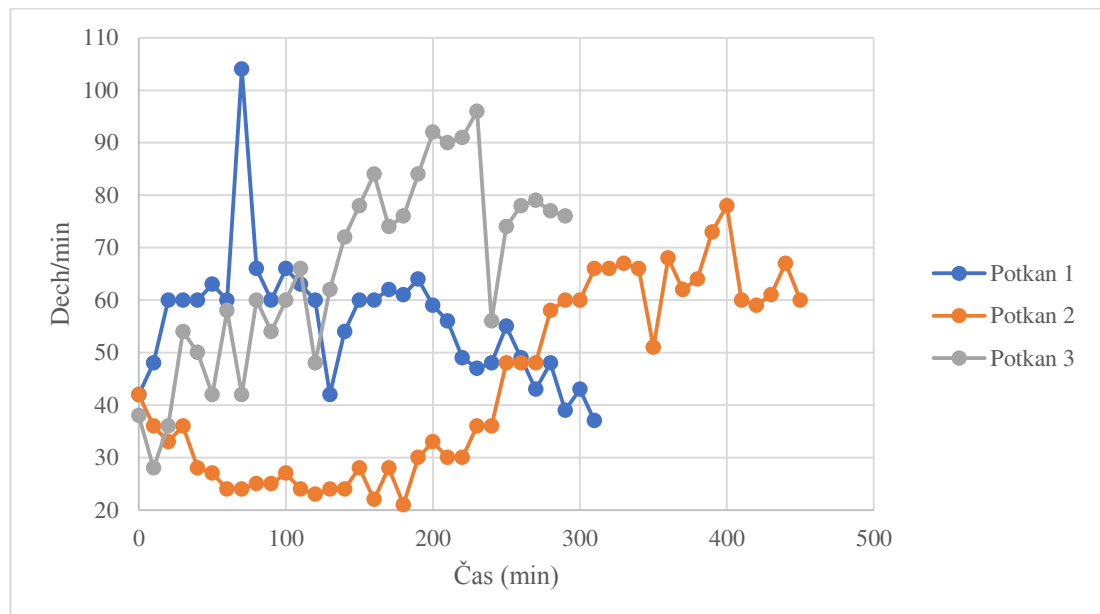


Příloha č. 2:

Graf 3: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

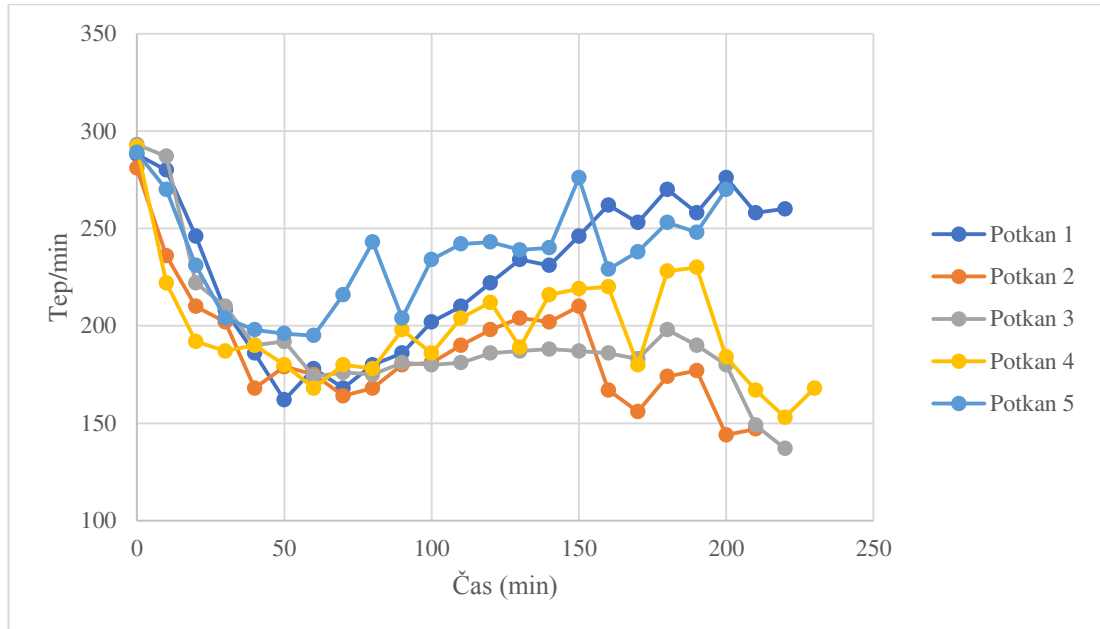


Graf 4: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

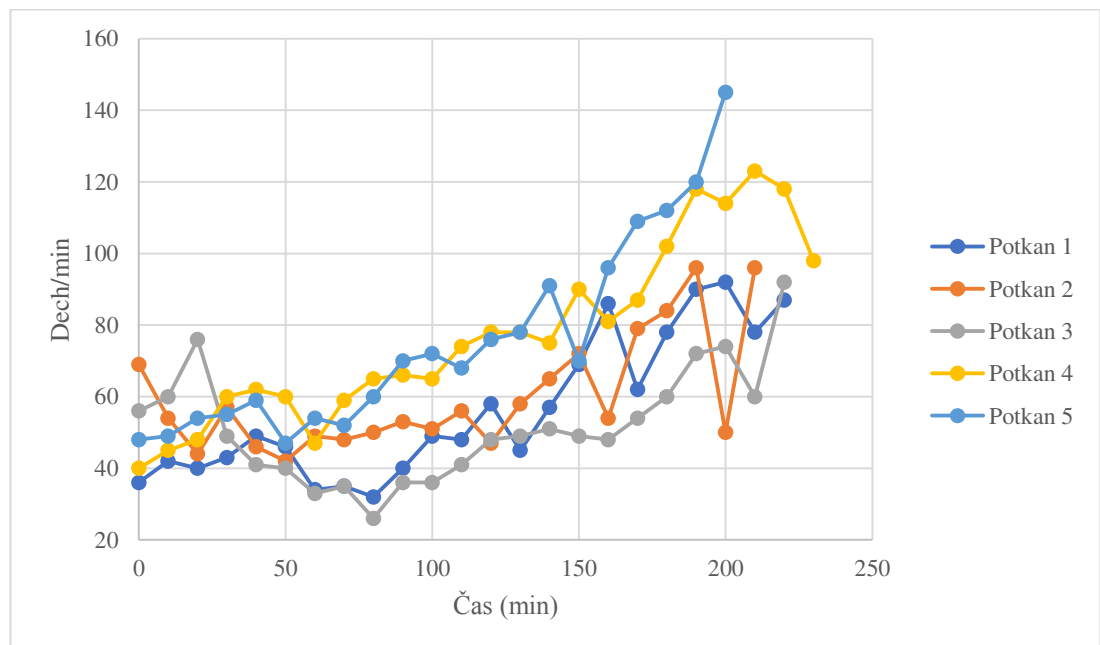


Příloha č. 3:

Graf 5: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

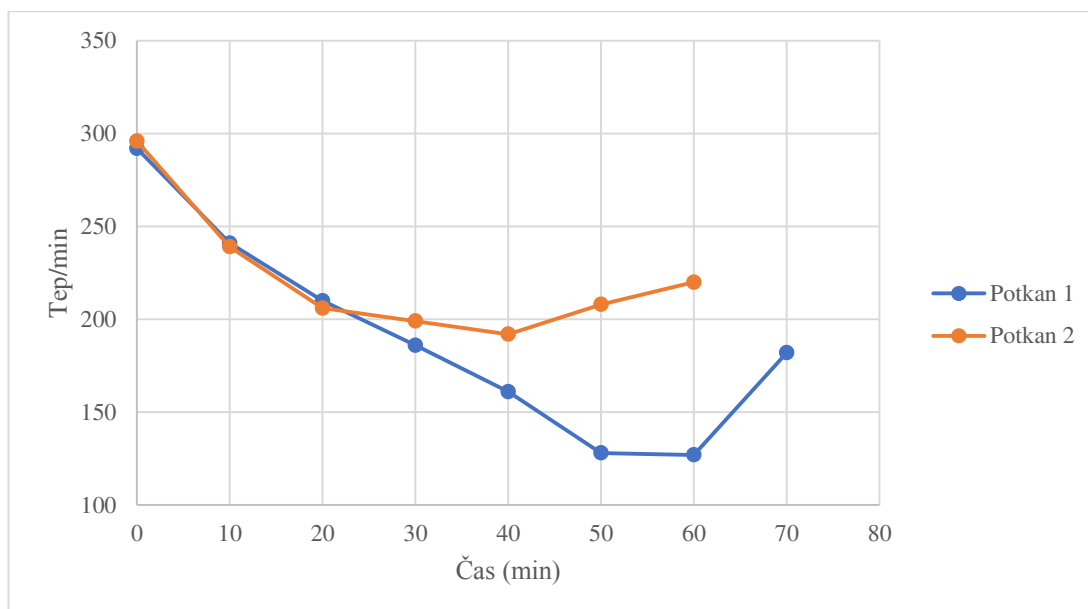


Graf 6: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

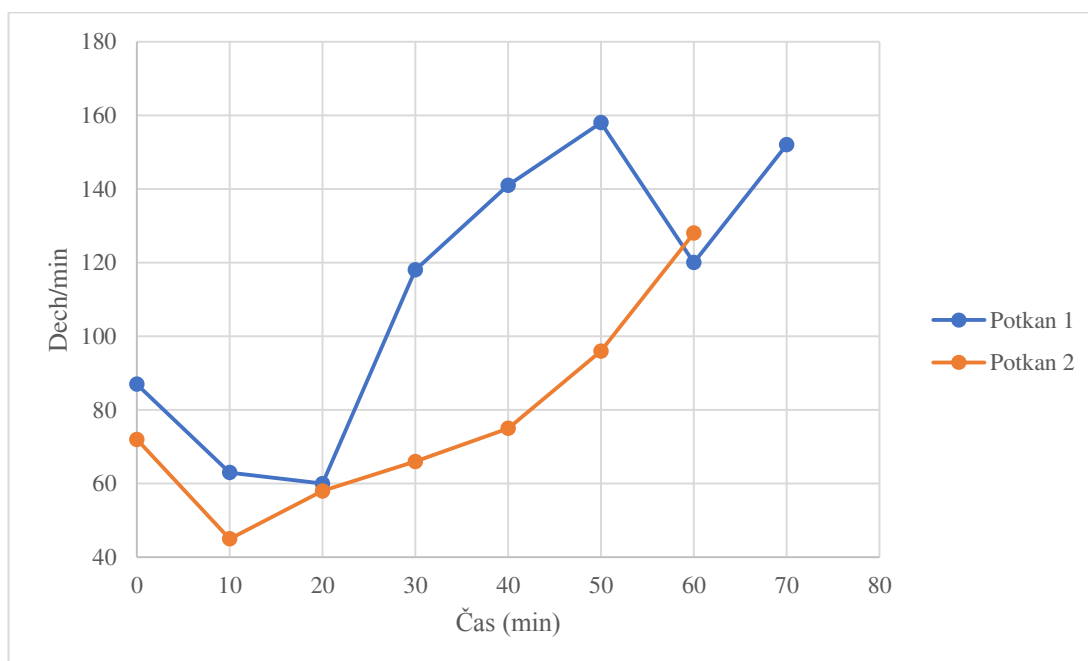


Příloha č. 4:

Graf 7: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

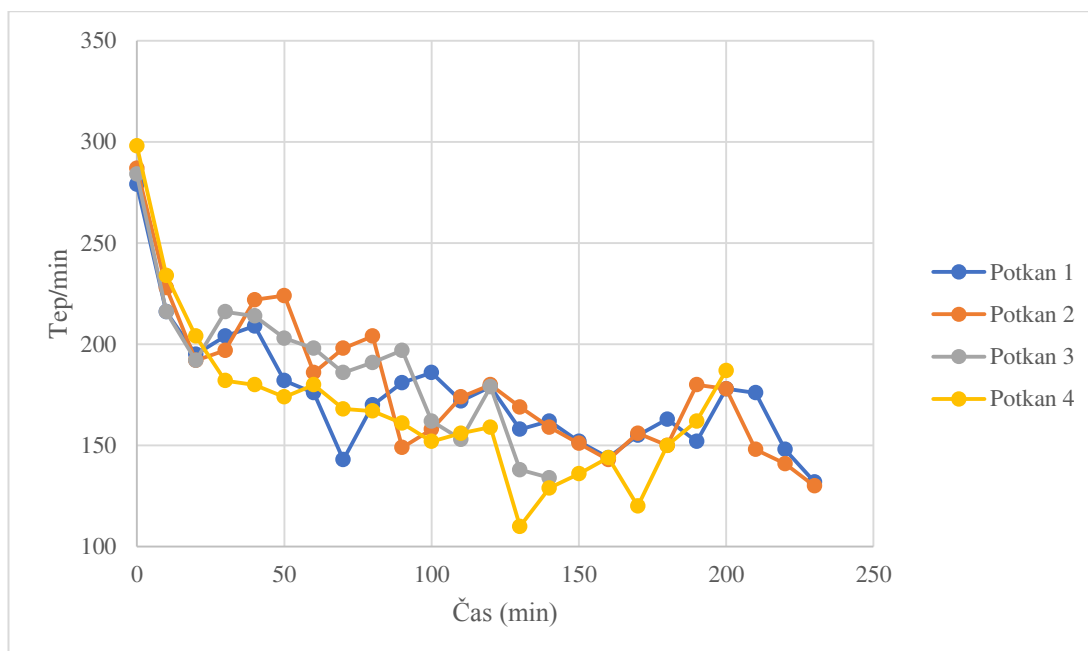


Graf 8: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (1 dávka anestetik)

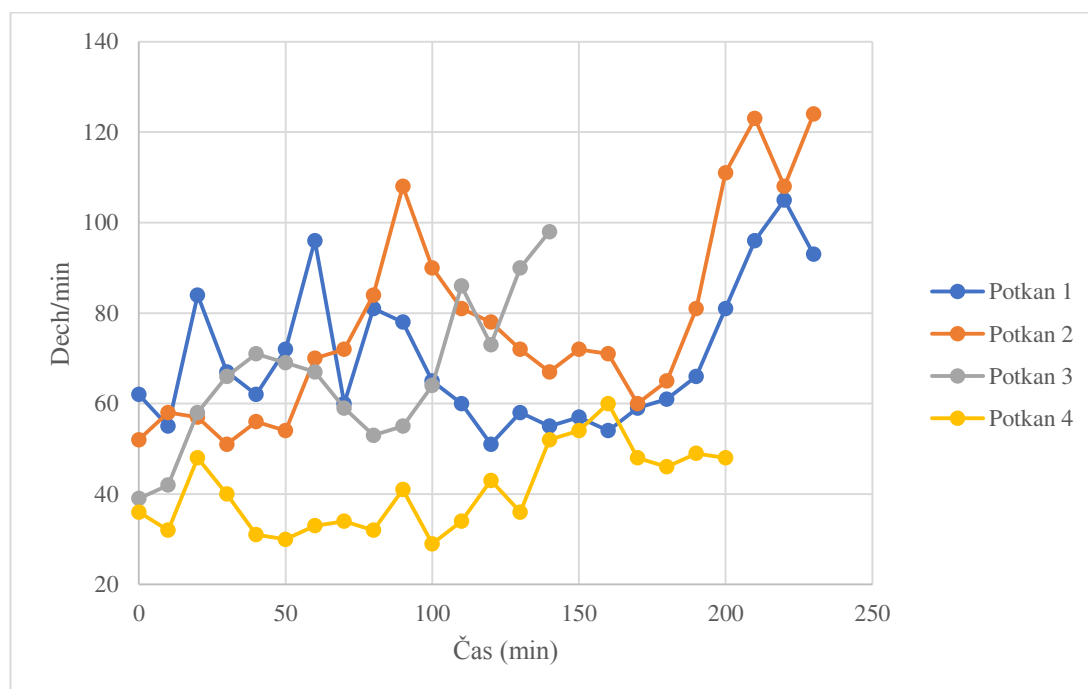


Příloha č. 5:

Graf 9: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

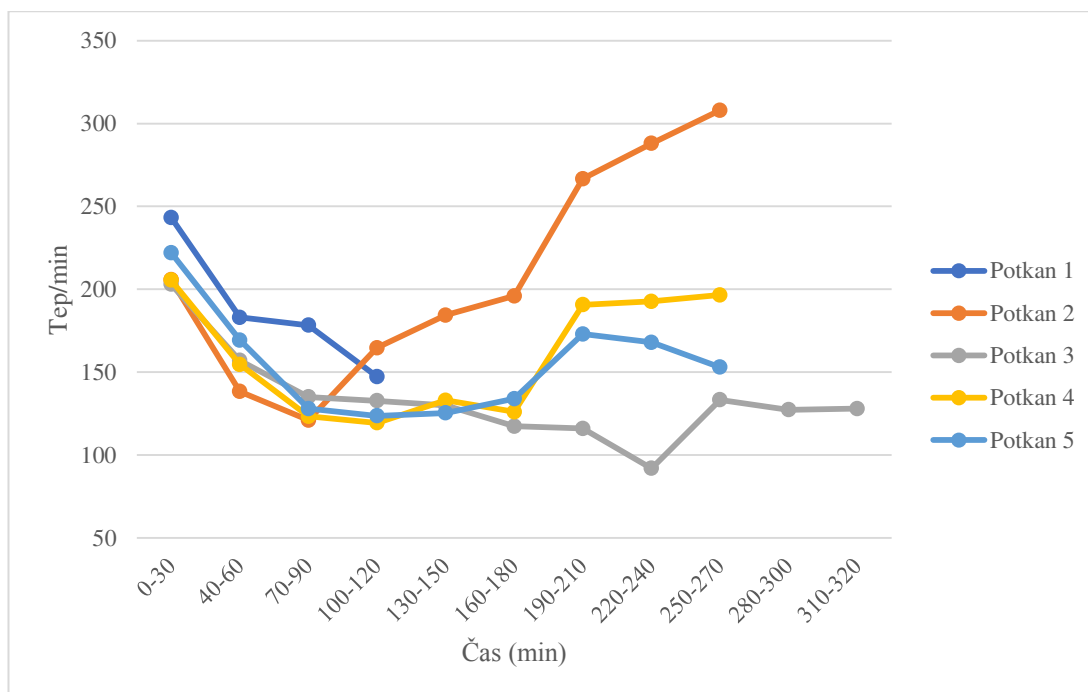


Graf 10: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

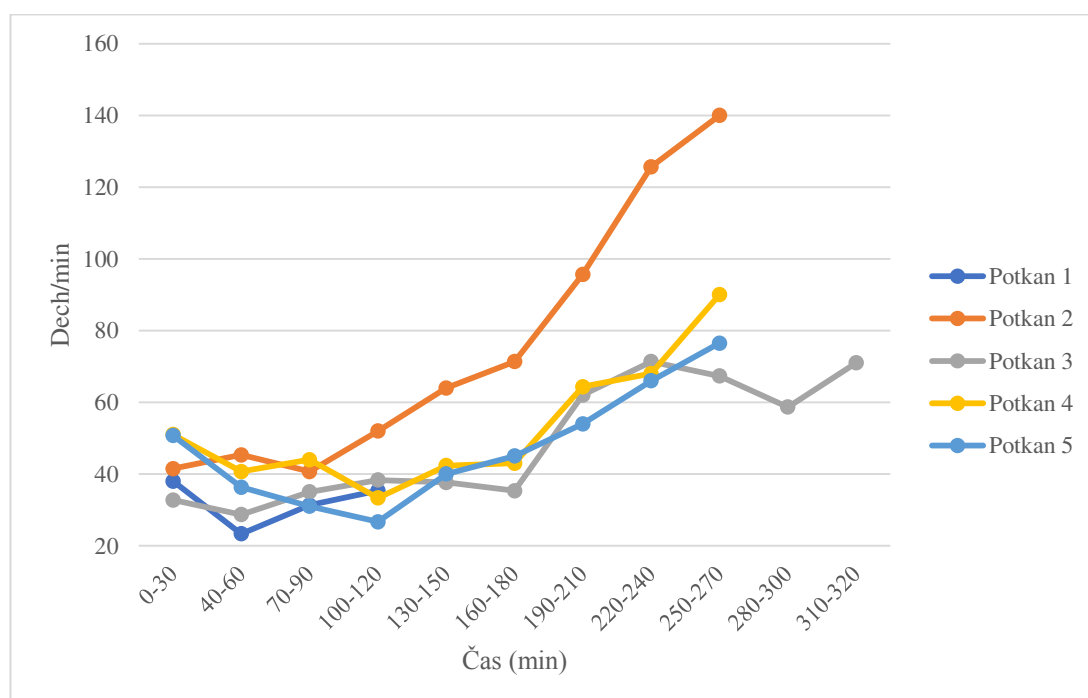


Příloha č. 6:

Graf 11: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

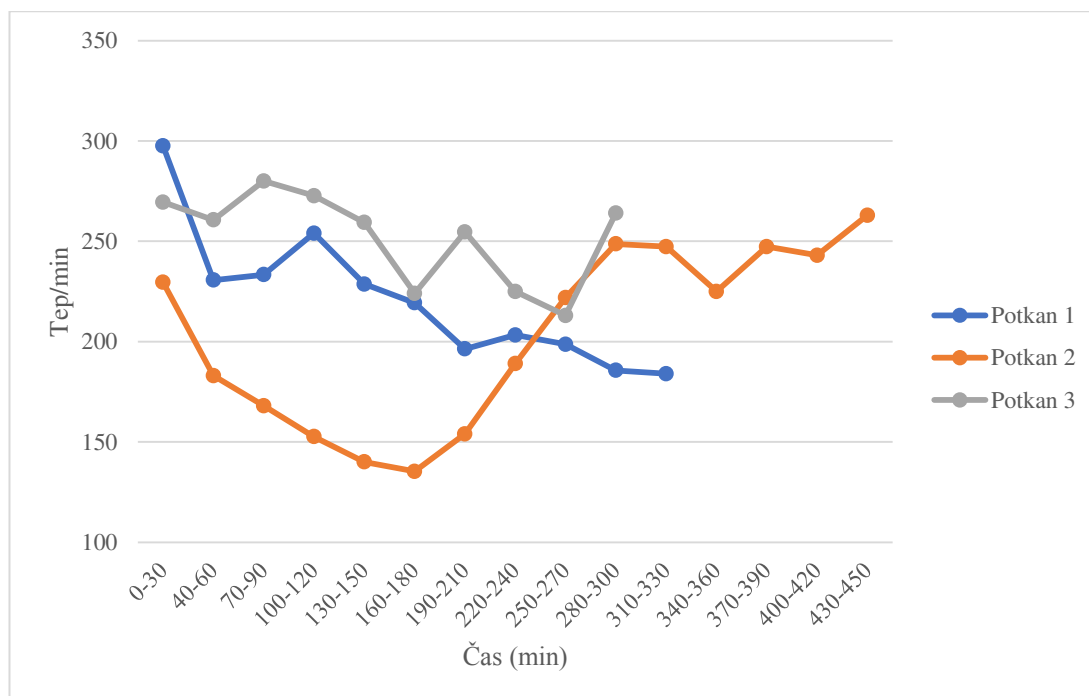


Graf 12: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací ketaminu a xylazinu (3 dávky anestetik)

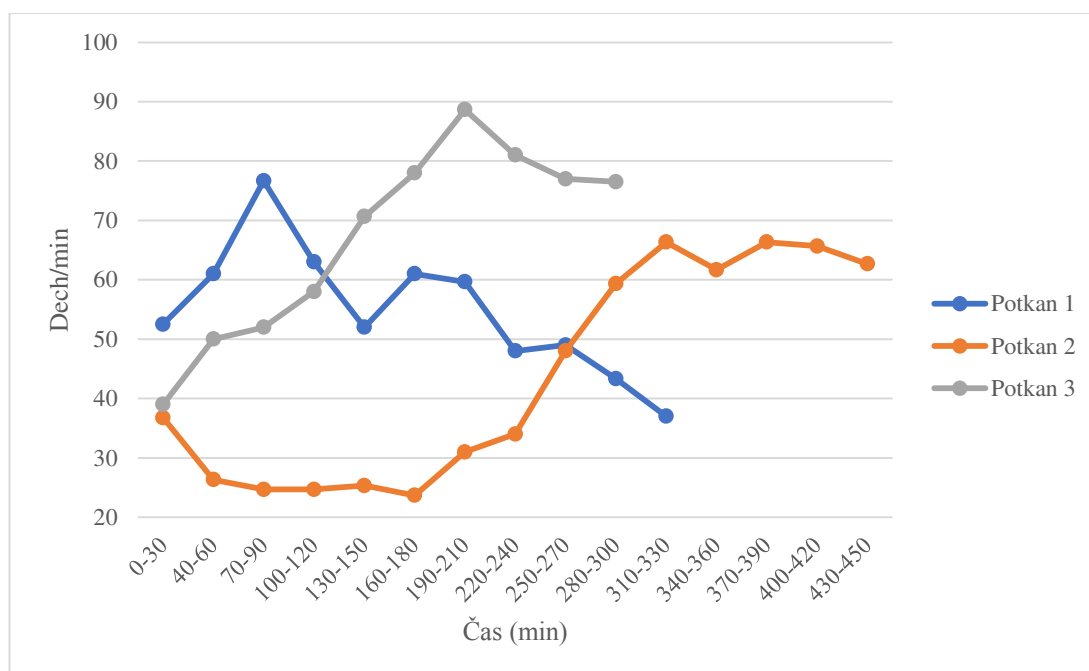


Příloha č. 7:

Graf 13: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

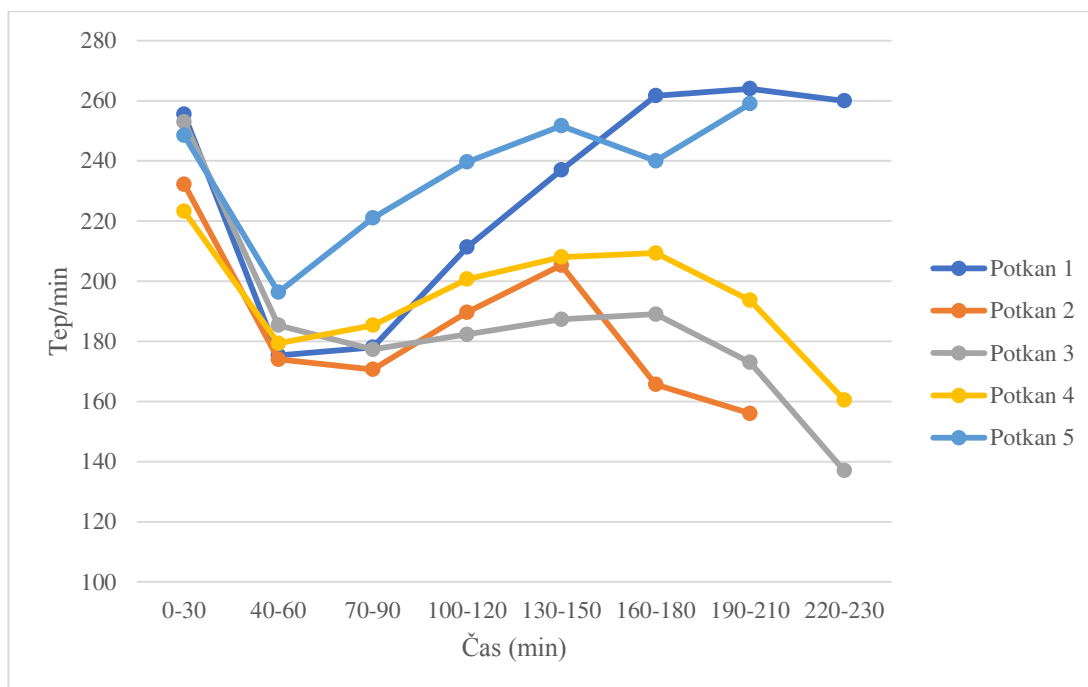


Graf 14: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 50 %)

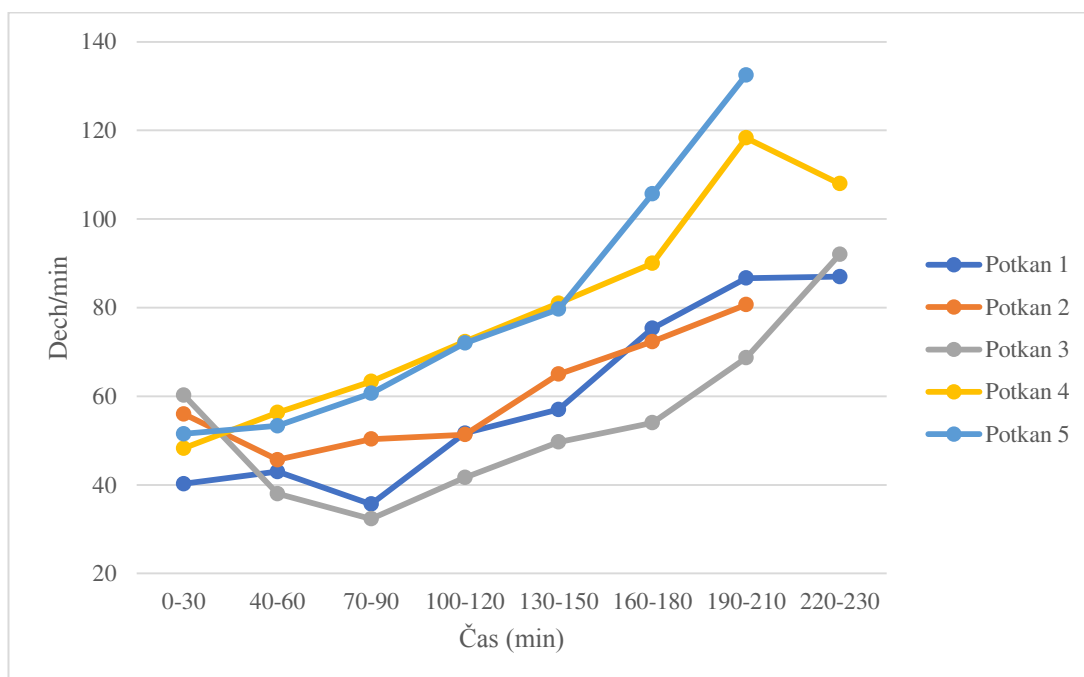


Příloha č. 8:

Graf 15: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)

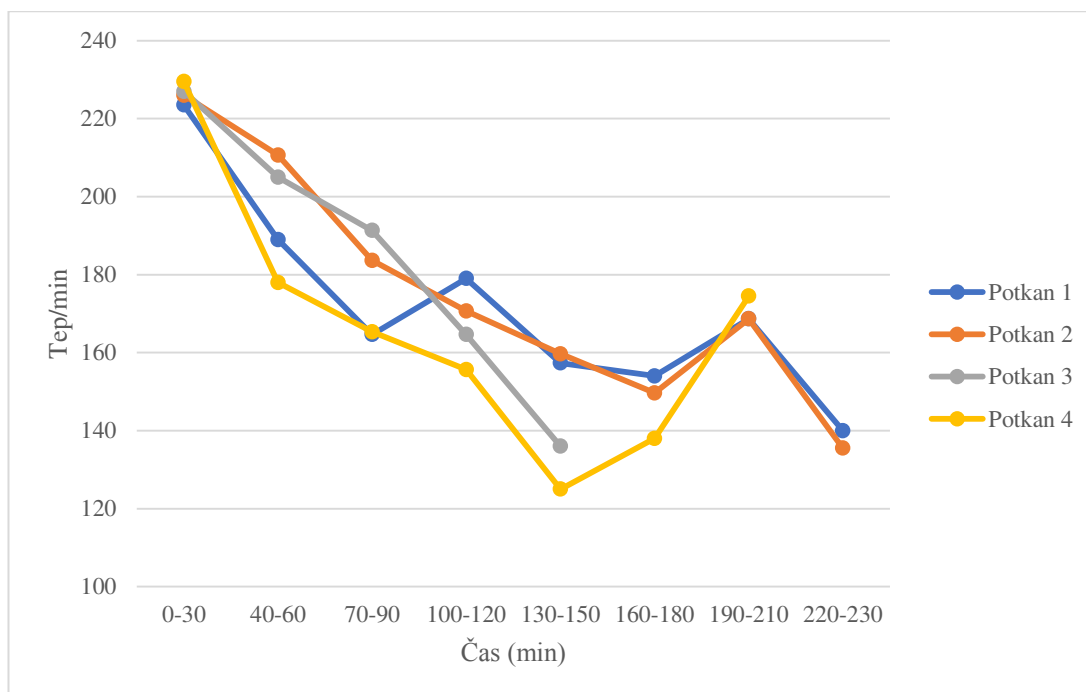


Graf 16: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (následující dávky byly 25 %)



Příloha č. 9:

Graf 17: Průběh tepové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)



Graf 18: Průběh dechové frekvence zvířat uvedených do celkové anestézie kombinací propofolu, medetomidinu a nalbufinu (1 dávka anestetik)

