

Klinik für Reproduktionsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Heiner Bollwein

Spirometrische Untersuchungen der atemstimulierenden Effekte verschiedener Medikamente beim neugeborenen Kalb

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Tanja Lilian Bylang

Tierärztin
von Urdorf ZH

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Uli Bleul, Referent
Prof. Dr. med. vet. Hanspeter Nägeli, Korreferent

Zürich 2015

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Summary	2
3	Einleitung und Zielsetzung.....	3
4	Literaturübersicht	4
4.1	Regulation der Atmung nach der Geburt	4
4.2	Asphyxie der Neugeborenen	4
4.3	Die fetale Asphyxie	5
4.4	Die neonatale Asphyxie	6
4.4.1	Folgen der Asphyxie.....	7
4.5	Säure-Basen-Haushalt	7
4.5.1	Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes.....	8
4.5.2	Respiratorische Azidose.....	9
4.5.3	Metabolische Azidose	9
4.5.4	Einfluss der Geburt auf den Säuren-Basen-Haushalt des Neugeborenen	10
4.6	Arterielle und venöse Blutgase	11
4.7	Spirometrie	11
4.7.1	Lungenvolumina und -kapazitäten	12
4.7.2	Anwendung der Spirometrie in der Humanmedizin	13
4.7.3	Spirometrie bei Pferden, Rindern und Kälbern.....	14
4.8	Medikamentöse Atemstimulation	15
4.8.1	Doxapram.....	16
4.8.2	Prethcamid	17
4.8.3	Lobelin.....	17
5	Material und Methoden	19
5.1	Tiere	19
5.1.1	Kriterien für die Aufnahme in die Studie	19
5.1.2	Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt.....	19
5.2	Instrumentierung der Kälber	20
5.2.1	Venöser Jugulariskatheter.....	20
5.2.2	Arterieller Ohrkatheter	21
5.2.3	Arterieller Femoraliskatheter	21
5.3	Ablauf der Medizinierung	21
5.4	Klinische Parameter.....	22
5.5	Spirometrische Messungen	22
5.5.1	Spirometer.....	22
5.5.2	Kalibrierung des Spirometers	23
5.5.3	Durchführung der Messungen.....	23
5.5.4	Parameter der Spirometrie	24
5.6	Blutentnahmen	24
5.6.1	Untersuchung der Blutproben	25
5.7	Tiere	26
5.7.1	Kriterien für die Aufnahme in die Studie	26
5.7.2	Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt.....	26

5.7.3	Klinische Parameter	27
5.7.4	Ablauf der Blutprobenentnahmen.....	28
5.7.5	Untersuchung der Blutproben	28
5.8	Statistik.....	28
5.9	Tierversuchsbewilligung	29
6	Ergebnisse.....	30
6.1	Ergebnisse des ersten Teils: Einfluss der Behandlung von neugeborenen Kälbern mit Doxapram, Lobelin oder Prethcamid auf ausgewählte klinische, spirometrische, blutgasanalytische und hämatologische Parameter.....	30
6.1.1	Klinische Parameter	30
6.1.2	Spirometrische Parameter.....	33
6.1.3	Arterielle Blutgasparameter	37
6.1.4	Venöse Blutparameter.....	44
6.1.5	Die Resultate der klinischen Untersuchungen vom zweiten bis zum vierten Tag.....	48
6.2	Ergebnisse des zweiten Teils: Vergleich der Herz- und Atemfrequenz, der Körpertemperatur und der venösen und arteriellen Blutgase von neugeborenen Kälbern, die direkt nach der Geburt mit Doxapram, Prethcamid oder Lobelin behandelt wurden	52
6.2.1	Klinische Parameter	52
6.2.2	Arterielle Blutgasparameter	55
6.2.3	Die venösen Blutgasparameter	56
7	Diskussion	63
7.1	Einfluss der Behandlung von neugeborenen Kälbern mit Doxapram, Lobelin oder Prethcamid auf klinische, blutgasanalytische, hämatologische und ausgewählte spirometrische Parameter	63
7.1.1	Klinische Parameter	63
7.1.2	Spirometrische Parameter.....	65
7.1.3	Arterielle Blutgasparameter	68
7.1.4	Venöse Blutgasparameter	70
7.2	Schlussfolgerung für den ersten Teil der Studie	72
7.3	Diskussion zweiter Teil der Studie	74
7.4	Vergleich der klinischen und blutgasanalytischen Parameter von neugeborenen Kälbern, die direkt nach der Geburt mit Doxapram, Prethcamid oder Lobelin behandelt wurden	74
7.4.1	Herz-, Atemfrequenz und Körpertemperatur	74
7.4.2	Blutgasparameter	74
7.5	Schlussfolgerung zweiter Teil der Studie	76
8	Literaturübersicht	78
9	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
Aa.	Arterien
AMV	Atemminutenvolumen
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AZV	Atemzugvolumen
BE	Basenabweichung
Ca	Calcium
CK	Kreatinkinase
CO ₂	Kohlendioxid
Ec	Erythrozyten
f _R	Atemfrequenz
G	Gage
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
IU	internationale Einheiten
Kg	Kilogramm
L	Liter
Lk	Leukozyten
MCH	mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Zellvolumen
Mg	Milligramm
NBP	Nichtbikarbonatpufferbasen
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEF	maximaler Expirationsfluss
PIF	maximaler Inspirationsfluss
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SE	Standardfehler
sO ₂	Sauerstoffsättigung
T	Temperatur
T _{exp} /T _{in}	Verhältnis der Expirations- zur Inspirationsdauer
V.	Vene
V _E	Expirationsvolumen
V _I	Inspirationsvolumen
Vv.	Venen

1 Zusammenfassung

Diverse Medikamente werden zur Atemstimulation asphyktischer Kälber angewandt. Um deren Wirkung auf einige spirometrische Parameter, die arteriellen Blutgase sowie den Säuren-Basen-Haushalt zu überprüfen, wurden in einer Cross-Over-Studie 18 Kälbern innerhalb der ersten 24 Lebensstunden randomisiert drei Atemstimulantien Doxapram (40 mg i.v.), Lobelin (5 mg i.v.) oder Prethcamid (750 mg, buccal) verabreicht.

Nach Doxapram kam es über 90 Minuten zu einem signifikanten Anstieg der Atemfrequenz, des maximalen Inspirations- und Expirationsflusses, des Inspirations- und Expirationsvolumens sowie des Atemminutenvolumens. Innerhalb der ersten Messminute wurden die höchsten Werte erreicht. Es kam auch zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und einem Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes. Der pH stieg signifikant an, die Hydrogenkarbonatkonzentration und der Base Excess fielen ab.

Nach der Gabe von Prethcamid änderte sich das Inspirations- und Expirationsvolumen signifikant. Es kam zu einem langsamen Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und einem langsamen Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks.

Durch Lobelin konnte keine Beeinflussung der spirometrischen und blutgasanalytischen Parameter festgestellt werden. Die Werte des Säuren-Basen-Haushaltes blieben unverändert.

In den verwendeten Dosierungen hatte bei neugeborenen Kälbern nur Doxapram eine ausgeprägte atemstimulierende Wirkung, wie sie zur effektiven Behandlung einer neonatalen Asphyxie notwendig wäre.

2 Summary

A variety of drugs are used to treat asphyxia in newborn calves. To assess their effect on spirometric, arterial blood gas and acid base variables, 18 calves were treated during their first 24 hours of life in a randomised sequence in a cross-over-study with doxapram (40 mg i.v.), lobeline (5 mg i.v.) or prethcamid (750 mg, buccally).

After doxapram administration, there was a significant increase in respiratory flow, inspiration and expiration volume and minute volume during the 90-minute sample period. One minute after treatment, highest levels were measured. The effects of doxapram on ventilation were accompanied by a significant increase in arterial partial pressure of oxygen, a decrease in arterial partial pressure of carbon dioxide, a significant increase in pH and a decrease in bicarbonate concentration and base excess.

Prethcamide caused a significant change in inspiration and expiration volume, a gradual increase in arterial partial pressure of oxygen and a decrease in arterial partial of carbon dioxide.

After lobeline administration no measurable effect on spirometric, blood gas and acid base variables was detected.

At the doses used only doxapram had a distinct stimulatory effect on respiration in healthy newborn calves and may therefore be useful in the treatment of neonatal asphyxia.

3 Einleitung und Zielsetzung

Viele neugeborene Kälber leiden bei ihrer Geburt an einer mehr oder weniger ausgeprägten fetalen Asphyxie. Die fetale Asphyxie ist eine mit unregelmässiger Atmung oder Apnoe einhergehende Störung in der Etablierung der Atmung. Sie entsteht durch einen Sauerstoffmangel während der Geburt und wird meist durch Dystokien oder zu lange oder starke Zughilfe verursacht. Sie kann Organläsionen, Schädigungen des Atemzentrums oder einen Schock zur Folge haben (Eigenmann et al. 1984; Grunert 1993; Bleul et al. 2005; Bleul et al. 2007). Die Stimulation der Atmung kann einerseits durch externe Stimuli, wie zum Beispiel mechanische, taktile oder thermische Reize, oder andererseits medikamentös durch Atemstimulantien erfolgen.

Zur medikamentösen Reanimation von asphyktischen, neonaten Kälbern werden häufig die Wirkstoffe Doxapram (Beretta et al. 1973; Bleul et al. 2005), Prethcamid (Köchli 1969; Herfen 1997) und Lobelin (Bureau et al. 1999a) angewendet.

Ziel dieser Studie war es, bei Kälbern in den ersten 24 Lebensstunden die Wirkung dieser drei Medikamente auf die Atmung und die Blutgase zu untersuchen. Sie wurden randomisiert aufeinanderfolgend appliziert. Anschliessend wurden die Blutgasparameter, die Variablen des Säure-Basen-Haushalts im venösen und arteriellen Blut und respiratorische Parameter mittels Ultraschallspirometrie gemessen.

Im zweiten Teil der Studie wurde zusätzlich untersucht, ob eine Wirkung der Medikamente auf die Atemfrequenz und die Blutgase bei neugeborenen Kälbern, die durch Spontangeburt oder Geburtshilfe in der Klinik geboren wurden, feststellbar ist. Zudem sollte erfasst werden, in wie weit sich die Effekte der Atemstimulantien bei unterschiedlichen Graden einer Asphyxie oder Azidose unterscheiden.

4 Literaturübersicht

4.1 Regulation der Atmung nach der Geburt

Der Fetus ist intrauterin über die Plazenta mit dem Blutkreislauf des Muttertieres verbunden. Sauerstoff gelangt im Austausch mit Kohlendioxid durch Diffusion in den Plazentomen vom mütterlichen in das fetale Blut. Über die Nabelvenen wird das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut direkt in den Kreislauf des Fetus transportiert.

Mit der Durchtrennung der Nabelgefäße kommt es zur Trennung des fetalen Kreislaufes von der maternalen Versorgung. Die bisherige Sauerstoffversorgung des Feten wird unterbrochen.

Der dadurch rasch ansteigende Kohlendioxidgehalt gibt dem Atemzentrum des Neugeborenen den Anreiz zum ersten Atemzug (Baier und Schätz 1981). Das Atemzentrum wird aktiviert und das Neugeborene beginnt mit den ersten Atemzügen, womit der Lungenkreislauf seine Tätigkeit aufnimmt und die Lunge sich entfaltet.

Direkt nach der Geburt sinkt der Druck in der Lunge und es fließt das meiste Blut aus dem rechten Vorhof in die rechte Herzkammer und von dort in die Lungenarterien. Aufgrund des sinkenden Widerstandes in den Lungengefäßen und dem Druckanstieg im linken Atrium fließt zunehmend weniger Blut durch die Öffnung des Foramen ovale in die linke Vorkammer (Baier und Schätz 1981).

4.2 Asphyxie der Neugeborenen

Das Wort Asphyxie bedeutet im Griechischen „Pulslosigkeit“. Definiert ist die Asphyxie aber als eine unregelmässige Atmung oder Apnoe, in deren Folge eine durch Sauerstoffmangel ausgelöste Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Situation auftreten kann. Die Atemfunktionsstörung kann mit zentralnervösen

Störungen und stark herabgesetztem Muskeltonus einhergehen (Maurer-Schweizer und Walser 1977).

Die Asphyxie des Neugeborenen ist ein komplexes Krankheitsgeschehen, das sich vor allem in einer gestörten Atmungsfunktion, einer respiratorisch-metabolische Azidose und einer verminderten Vitalität äussert (Walser und Bostedt 1990). Abhängig von der Ätiologie tritt sie entweder als fetale Asphyxie unmittelbar post natum oder als neonatale Asphyxie im Verlauf der ersten Lebensstunden auf (Walser und Bostedt 1990).

4.3 Die fetale Asphyxie

Die fetale Asphyxie bezeichnet eine bei der Geburt verursachte Schädigung des Atemzentrums, welche bereits intrauterin durch mangelnde Sauerstoffversorgung entstanden ist. Verzögerungen der Öffnungs- und Aufweitungphase und übermässige Wehen sind mögliche Ursachen für eine bereits intrauterin entstandene Hypoxie und Azidose. Eine verlängerte Austreibungsphase oder verstärkte, über längere Zeit dauernde Zugkraft bei geburtshilflichen Massnahmen können ebenfalls einen grossen Stellenwert bei der Entstehung einer fetalen Asphyxie haben (Eigenmann 1981). Auch eine vorzeitige Plazentaablösung, eine Blutstauung infolge Torsio uteri intra partum oder eine Kompression des Nabelstrangs werden als ätiologische Komponenten diskutiert (Baier und Schätz 1981).

Durch den Sauerstoffmangel und die Kohlendioxidanreicherung im Blut reagiert der Fetus mit einer Vasokonstriktion in den intrauterin nicht lebenswichtigen Organen, wie Lunge, Niere, Leber, Magen, Darm und Extremitäten, und gleichzeitig mit einer Vasodilatation in Herz, Gehirn und Nebennieren (Jensen et al. 1989; Knottenbelt et al. 2001). Die Vasokonstriktion verstärkt in den „peripheren“ Geweben die Sauerstoffunterversorgung. Dies führt zu einer anaeroben Glykolyse, deren Endprodukt, das L- Laktat, in den Geweben akkumuliert. Das Laktat bildet damit den metabolischen Anteil der gemischt-respiratorisch-metabolischen Azidose der fetalen Asphyxie.

Labordiagnostische Befunde dieser Asphyxie sind neben der Azidose erniedrigte O₂- und erhöhte CO₂-Partialdrücke (Grunert 1993). Die Durchführung einer Blutgasanalyse sofort nach der Geburt ist eine Möglichkeit, um eine Asphyxie sicher zu diagnostizieren (Ammann et al. 1974; Zaremba und Grunert 1985; Walser und Bostedt 1990; Bleul et al. 2007). Klinisch kann der Grad der Asphyxie durch den APGAR-Score und der T-SR (time to sternal recumbency) diagnostiziert werden (Schuijt and Taverne 1994).

Beim APGAR-Score handelt es sich um ein Punkteschema, um den Zustand der Neonaten standardisiert und schnell beurteilen zu können. Beurteilt werden die fünf Parameter Herzfrequenz, Atemanstrengung, Reflexauslösbarkeit, Muskeltonus und Hautfarbe, die jeweils 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt bestimmt werden (Apgar 1953).

Der T-SR beschreibt den Intervall zwischen der Geburt und dem Zeitpunkt, an dem sich ein neonatales Kalb zum ersten Mal von selbst in die Brustlage bringt (Schuijt and Taverne 1994).

4.4 Die neonatale Asphyxie

Eine Unreife der Lunge und/oder des Atemzentrums sind die häufigsten Gründe für eine neonatale Asphyxie. Die Unreife der Lunge zeigt sich in erster Linie in einer mangelhaften Surfactantbildung. Der aus Lipiden und Proteinen bestehende Surfactant, der von den Alveolarpneumozyten Typ 2 sezerniert wird (Fleming 1980), reduziert die Oberflächenspannung an der Gasaustauschoberfläche der Alveolen. So entfalten sich diese bereits bei niedrigem Einatemungsdruck. Auch verhindert es ein Kollabieren der Alveolen bei der Expiration (Walser und Bostedt 1990; Silbernagel und Despopoulos 2001).

Die Spätasphyxie wird erst einige Zeit nach der Geburt erkennbar, da der Fetus in utero und während der Geburt noch über die Nabelschnur versorgt wird. Häufiger als nach physiologischer Gestationslänge geborene sind nach verkürzter Trächtigkeitsdauer, prämaturne Kälber von der neonatalen Asphyxie betroffen (Walser und Bostedt 1990). Sie äussert sich durch in den ersten Lebensstunden zunehmende Atmungsstörungen, die mit einer

respiratorisch-metabolischen Azidose einhergehen. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine Hypoxie sowie eine Hyperkapnie auf (Bleul 2009).

4.4.1 Folgen der Asphyxie

Beide Asphyxieformen weisen eine hohe perinatale Letalität auf. Ein pH-Wert von < 7.2 gilt als lebensbedrohlich, ein pH-Wert < 7.0 wird als immer tödlich angesehen (Eigenmann 1981; Szenci et al. 1988; Szenci and Besser 1990). Oft treten Hirnläsionen in Form von Ödemen und Blutungen auf, die einen herabgesetzten oder ausbleibenden Saug- und Schluckreflex sowie Funktionsstörungen des Atemzentrums zur Folge haben können (Eigenmann et al. 1983). Überleben die Kälber, weisen sie eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit in der Neugeborenenphase auf. Durch die verminderte Fähigkeit zu Saugen und Schlucken kann die Kolostrumaufnahme verspätet oder vermindert sein, was zu einer ungenügenden Immunabwehr führen kann (Walser und Maurer-Schweizer 1978; Zaremba und Grunert 1985).

4.5 Säure-Basen-Haushalt

Der Säure-Basen-Haushalt ist eine allgemeine Bezeichnung für diverse physiologische Regelmechanismen, welche den Ablauf der Stoffwechselfvorgänge bei einem pH-Wert im Bereich von 7.4 im Blut aufrechterhalten (Walser und Bostedt 1990).

Eine Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichtes kann über verschiedene Parameter erfolgen. Die wichtigsten Parameter des Säure-Basen-Haushalt im venösen Blut sind die Bikarbonatkonzentration sowie der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$). Letzterer und der pH-Wert lassen sich direkt mittels Blutgasanalysator erfassen und aus den Ergebnissen können weitere Parameter wie die Bikarbonatkonzentration und der Base Excess rechnerisch bestimmt werden (Engelhardt und Breves 2000).

Walser und Bostedt (1990) geben als Grenzen für einen physiologischen pH im venösen Blut bei neugeborenen Säugetieren Werte zwischen 7.3 und 7.5 an. Für

das Bikarbonatsystem, dem wichtigsten Puffersystem, um den pH im Körper konstant zu halten, gilt nach der Gleichung von Henderson-Hasselbalch:

$pH = pK + \log (HCO_3^-) / (CO_2)$, wobei pK die Säure- bzw. Basenkonstante darstellt (Schmidt et al. 2000).

Um den pH-Wert im Blut zu stabilisieren, gibt es weitere körpereigene Puffersysteme. Dazu zählen die Plasmaproteine, das Hämoglobin der Erythrozyten sowie anorganische und organische Phosphate. Sie werden in ihrer Gesamtheit als Nichtbikarbonatpufferbasen bezeichnet. Die Puffersubstanzen sind in der Lage, die H⁺- oder OH⁻-Ionen zu binden oder abzugeben. Der Normalwert der Pufferbasenkonzentration, also der Gesamtheit der pufferwirksamen anionischen Gruppen, im arteriellen Blut liegt bei 48 mmol/l (Silbernagel und Despopoulos 2001) und ist von Schwankungen des pCO₂ unabhängig. Abweichungen dieses Normwertes werden als Basenüberschuss beziehungsweise Basendefizit oder positiver und negativer Base Excess (± BE) bezeichnet (Klinke und Silbernagel 1996).

Eine Übersicht der Normwerte im Säure-Basen-Haushalt neugeborener Kälber sind in den Arbeiten von Maurer-Schweizer et al. (1977) und Bleul et al. (2007) zu finden.

4.5.1 Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

Steigt der Blut-pH-Wert über die obere Grenze des Normbereichs an, spricht man von einer Alkalose. Fällt er unter die untere Grenze des Normbereichs, entsteht eine Azidose (Maurer-Schweizer und Walser 1977; Silbernagel und Despopoulos 2001). Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts können entweder respiratorisch oder metabolisch bedingt sein und über die Lunge oder renal kompensiert werden (Engelhardt und Breves 2000).

4.5.2 Respiratorische Azidose

Eine respiratorische Azidose entsteht bei der ungenügenden Abgabe von CO_2 über die Lunge. Die Kohlendioxidkonzentration im Blut erhöht sich dadurch massiv. Dies hat eine vermehrte Bildung von HCO_3^- - und H^+ -Ionen zur Folge. Die H^+ -Ionen können nur noch von den Nichtbikarbonatpufferbasen gebunden werden, während sich die HCO_3^- -Konzentration im Plasma erhöht. Der gesunkene pH und der Anstieg des CO_2 -Partialdrucks sind im Blut nachweisbar. So ist bei Kälbern, die an einer fetalen Asphyxie leiden, die Kohlendioxidkonzentration im Blut erhöht, weil deren Elimination über die Plazenta beeinträchtigt ist (Bleul et al. 2007). Bei zu früh geborenen Kälbern mit neonataler Asphyxie ist der Gasaustausch in der ungenügend belüfteten, unreifen Lunge beeinträchtigt. Daneben gibt es beim neugeborenen Rind zahlreiche weitere Ursachen einer respiratorischen Azidose, wie eine unzureichende Atemtätigkeit, Atelektasen, Surfactantmangel oder eine Pneumonie.

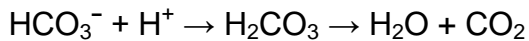
4.5.3 Metabolische Azidose

Eine metabolische Azidose ist durch eine Anhäufung von nicht-flüchtigen Säuren im Blut gekennzeichnet. In der Blutgasuntersuchung kann primär ein Absinken der HCO_3^- -Konzentration und anschliessend ein Abfallen des pH-Werts festgestellt werden (Silbernagel und Despopoulos 2001).

Eine metabolische Azidose kann verschiedene Ursachen haben. Als Beispiele kommen ein vermehrter Anfall von Ketonkörpern, HCO_3^- -Verluste in Folge einer Diarrhoe, anaerobe Glykolyse und verminderte Protonenausscheidung aufgrund einer Niereninsuffizienz in Frage (Engelhardt und Breves 2000).

Die Hauptursache in der perinatalen Phase bildet die anaerobe Glykolyse infolge der physiologisch auftretende Sauerstoffsparschaltung der Feten (Kasari 1999). Das dadurch vermehrt entstehende Laktat verursacht einen gesteigerten Verbrauch und eine erhöhte Metabolisierung der Pufferbasen. Die Folge ist eine

vermehrte CO₂-Bildung aus der Reaktion von H⁺-Ionen mit Bikarbonat. Anschliessend werden CO₂-Moleküle, die aus der Reaktion



stammen, in erhöhtem Masse über die Lunge eliminiert und der CO₂-Gehalt sowie der pH-Wert bleiben stabil. Ein massiver Anstieg der H⁺-Ionenkonzentration kann so durch eine verstärkte Atmung kompensiert werden. Reicht die respiratorische Kompensation nicht aus, findet eine vermehrte H⁺-Ausscheidung über die Niere statt (Silbernagel und Despopoulos 2001). Sobald die Kapazitäten der Pufferbasen erschöpft sind, entsteht ein Basendefizit, welches im negativen Base Excess und in einer Absenkung des pH-Wertes sichtbar wird.

4.5.4 Einfluss der Geburt auf den Säuren-Basen-Haushalt des Neugeborenen

Während der Geburt führen Uteruskontraktionen und die beginnende Ablösung der Plazenta zu Störungen der fetoplazentären Zirkulation und der Verminderung der uteroplazentären Durchblutung. Als Folge sinkt der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) und der pCO₂ steigt im fetalen Blut an (Walser und Bostedt 1990; Uystepuyst 2000; Varga 2001). So kommt es bei fast jeder Geburt zu einer leichtgradigen, respiratorischen und metabolischen Azidose mit einem pH-Wert von ≥ 7.2 (Eigenmann 1981; Szenci et al. 1988; Varga et al. 1998; Bleul 2008). Infolge einer Dystokie können schwerwiegende Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts entstehen, wenn zum Beispiel der Gasaustausch über den Nabel über längere Zeit gestört bleibt oder unterbrochen wird. So kann die leichtgradige Azidose in pathologisch-azidotische Zustände übergehen, deren Schweregrad in erster Linie von der Zeit zwischen der teilweisen oder kompletten Trennung der Zirkulation vom Muttertier bis zum Beginn der spontanen Atmung des neugeborenen Kalbes abhängt (Szenci 1985).

In den ersten Lebensminuten nach der Geburt sinkt der pH-Wert des Blutes weiter ab, da nun durch die vermehrte Perfusion des Gewebes Laktat und Kohlendioxid aus der Peripherie in den Kreislauf gelangen. Das Säure-Basen-

Gleichgewicht normalisiert sich dann in den folgenden Stunden wieder (Walser und Maurer-Schweizer 1978; Herfen 1997; Uystepuyst et al. 2002; Varga et al. 2001; Bleul et al. 2007).

4.6 Arterielle und venöse Blutgase

Durch die Blutgasanalyse können nicht nur die Parameter des Säure-Basen-Status, sondern auch die der Blutgase evaluiert werden. Insbesondere die Partialdrücke des Sauerstoffs und des Kohlendioxids im arteriellen Blut haben eine hohe Aussagekraft bei der Diagnostik und der Erkennung der Pathogenese von respiratorischen Krankheiten (Pickel et al. 1989). Deshalb wird die Blutgasanalyse aus arteriellem Blut als Referenzmethode zur Beurteilung der pulmonären Funktion von neugeborenen Menschen und Haustieren angesehen (Gustin et al. 1988; Meyfeldt 2004).

4.7 Spirometrie

Die Ventilation ist der Prozess, bei dem Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen Atmosphäre und dem Blut ausgetauscht werden, um den metabolischen Ansprüchen des Körpers gerecht zu werden. Dies wird durch integrierte, physiologische Prozesse wie Atemtätigkeit, pulmonärer Blutfluss und Diffusion der Gase erreicht (Pierce 2005).

Die Spirometrie ist ein nicht invasives Verfahren zur Messung der Lungenfunktion und der Atemtätigkeit. Dabei können Lungen- und Atemvolumina sowie Atemstromstärken gemessen und graphisch im Spirogramm dargestellt werden. Heute werden üblicherweise offene Spirometer auf der Basis der Pneumotachographie verwendet. Bei dieser wird die zum Atemstrom proportionale Druckänderung an einem definierten Widerstand gemessen und daraus in Analogie zum Ohm'schen Gesetz der Atemfluss bestimmt (Engelhardt und Breves 2000).

Die Hauptprobleme der klassischen offenen Spirometer sind Impräzisionen durch Speichel und Feuchtigkeit, wie auch die Abhängigkeit von Viskosität und Dichte

des Gases (Buess et al. 1986; Buess et al. 1989; Meyfeldt 2004). Ein anderes, von diesen Einschränkungen unabhängiges Verfahren, ist die Ultraschall-Spirometrie. Das Ultraschallspirometer ist mit zwei gegenüberliegenden Transducern ausgestattet, die abwechselnd Ultraschallimpulse aussenden und auf der jeweils gegenüberliegenden Seite empfangen (Abb. 1). Die Laufzeit vom Transducer 1 zum gegenüberliegenden Transducer 2 und umgekehrt wird durch den Atemluftstrom verändert. Diese Veränderung wird gemessen und daraus erfolgt die Bestimmung der Atemvolumina. Diese Technologie verwendet auch das in der Studie angewandte Gerät.

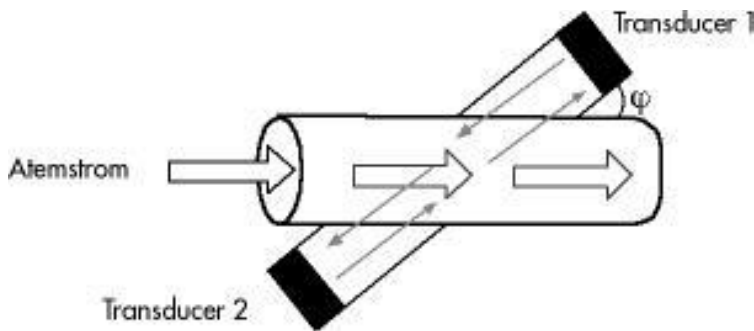


Abb. 1: Spirette zur Messung des Atemflusses mittels Ultraschall. Die Ultraschallwellen werden von den Transducern 1 und 2 ausgesendet und vom gegenüberliegenden Transducer empfangen. Durch den Atemluftstrom in der Spirette ändert sich die Durchtrittszeit der Ultraschallwellen.

4.7.1 Lungenvolumina und -kapazitäten

Unter dem Atemzugvolumen versteht sich das pro Atemzug ein- und ausgeatmete Volumen. Es kann aufgeteilt werden in das Inspirations- und das Expirationsvolumen. Daraus ergibt sich das Atemminutenvolumen, wobei die darin enthaltene Atemfrequenz durch die durchschnittliche Zahl der Ein- und Ausatmungen pro Zeiteinheit definiert wird. Das inspiratorische Reservevolumen ist das Volumen, das nach Ende einer normalen Inspiration bei maximaler Anstrengung noch eingeatmet werden kann und im Gegensatz dazu ist das

expiratorische Reservevolumen, das Volumen, das am Ende der Expiration bei maximaler Anstrengung noch ausgeatmet werden kann.

Das Residualvolumen bezeichnet dasjenige Volumen, welches auch bei maximaler Anstrengung nicht ausgeatmet werden kann und in diesem Fall immer in der Lunge bleibt. Die Totalkapazität ist die Summe dieser vier Lungenvolumina.

4.7.2 Anwendung der Spirometrie in der Humanmedizin

Die Spirometrie kann zur kontinuierlichen Messung der Ventilation oder mittels willkürlicher Atemmanöver zur Bestimmung definierter Volumina und Atemstromstärken genutzt werden.

Die Spirometrie findet beim Menschen insbesondere in der Diagnostik der sehr häufigen obstruktiven Ventilationsstörungen Anwendung. Sie dient hierbei zur Festlegung des Schweregrades obstruktiver Atmungserkrankungen und zur Beurteilung von Therapie, Krankheitsverlauf und Prognose (Criée et al. 2006).

Der Vorteil der Spirometrie ist, dass sie wiederholt und nicht invasiv angewendet werden kann. So sind auch spirometrische Messungen beim Neugeborenen möglich. Die Messung des Atemflusses ist eine der üblichen und einfachsten Lungenfunktionstestes bei neugeborenen Kindern. Atemmuster ändern sich während der Entwicklung des Neugeborenen und liefern so quantitative Parameter, um diese Entwicklung zu beurteilen. Zu früh geborene Kinder haben unreife Atemmuster, welche Hypopnoe und Intervalle von Apnoe beinhalten (Baldwin et al. 2006).

4.7.3 Spirometrie bei Pferden, Rindern und Kälbern

Ultrasonographische Spirometrie wird bei Pferden zur Erkennung von Lungenerkrankungen eingesetzt und kann auch Informationen über den Verlauf chronischer Krankheiten, wie z.B. bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, liefern. Dabei werden luftundurchlässige Masken verwendet (Herholz et al. 2001).

In einer spirometrischen Studie untersuchten Herholz et al. (2001) die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verschiedener Lungenindizes mit und ohne Verabreichung von Lobelin bei gesunden und an COPD erkrankten Pferden. Die Verabreichung von Lobelin ergab weder für die Reproduzierbarkeit noch für die Unterscheidung verschiedener Stadien der an COPD erkrankten Pferde einen Vorteil.

Auch beim Rind wurden spirometrische Untersuchungen durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass die respiratorischen Variablen bei gesunden Kälbern der Rassen Holstein-Friesian und Weiss-blauer Belgier mit dem somatischen Wachstum linear ansteigen. Dabei korrelierte der Anstieg mehr mit dem Körpergewicht als mit dem Alter der Tiere (Bureau et al. 1999a).

Um eine zuverlässige Aussage über die maximale Inspiration bei gesunden Kälbern mit einem Körpergewicht von 143 ± 20 kg zu erhalten, wurde die Atmung mittels Lobelin in einer Dosierung von 0.25 mg/kg Körpergewicht i.v. stimuliert. Fünf Sekunden nach der Applikation von Lobelin stieg die Atemfrequenz um das 3-fache und das Atemzugvolumen stieg um das 4-fache an. Die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen stiegen 30 bis 60 Sekunden nach der Injektion signifikant an, was einen maximalen Anstieg des Atemminutenvolumens zur Folge hatte. Die Autoren schlossen daraus, dass die Verabreichung des Lobelins eine schnelle, reproduzierbare, verlässliche, gefahrlose und genaue Methode zur Bestimmung der maximalen Inspiration ist und sich auch für die Anwendung im Feld eignet (Bureau et al. 1999).

Bei Kälbern der Rasse Weiss-blauer Belgier sind das Atemzugvolumen kleiner und der arterielle pO_2 tiefer als bei Holstein-Friesian Kälbern. Sie scheinen dies

mit einer erhöhten Atemfrequenz zu kompensieren, um eine alveoläre Hypoventilation zu vermeiden (Gustin et al. 1988).

In einer weiteren Studie wurde die postnatale Adaptation der Atmung neugeborener Kälber untersucht (Varga et al. 1999). Die Autoren stellten in den ersten 24 Lebensstunden einen Abfall des Lungenwiderstands sowie einen Anstieg der dynamischen Lungencompliance fest, wobei die grössten Änderungen bereits innerhalb von sechs Stunden nach der Geburt erfolgten.

4.8 Medikamentöse Atemstimulation

In der Human- und Veterinärmedizin werden Atemstimulantien in vielen verschiedenen zum Teil lebensbedrohlichen Situationen angewandt. Es handelt sich dabei um akute Atemnot, Narkosezwischenfälle, COPD, Atemfunktionstests und Asphyxie der Neonaten (Beretta et al. 1973; Gupta and Dunde 1973; Yost 2006; Bleul et al. 2010). Bei neugeborenen Kälbern werden in der Praxis und in verschiedenen wissenschaftlichen Studien häufig Lobelin, Prethcamid und Doxapram verwendet (Sams et al. 1997; Bureau et al. 1999; Bleul et al. 2010).

4.8.1 Doxapram

Doxapram wurde in den frühen 60er Jahren synthetisiert, klinisch untersucht und wird auch heute noch therapeutisch eingesetzt (Yost 2006).

Doxapram wirkt sowohl auf periphere Chemorezeptoren (Mitchell and Herbert 1975; Scott et al. 1977) als auch auf das Respirationszentrum (Hirsh und Wang 1974). Die Wirkung ist dosisabhängig. Mit steigender Dosis steht die zentrale Wirkung auf die respiratorischen Neurone im ZNS im Vordergrund (Hirsh und Wang 1974).

Doxapram stimuliert nicht nur die Atmung, sondern wird in der Humanmedizin auch postanästhetisch zur Verkürzung der Aufwachphasen (Wu et al. 2006) sowie für die Notfallbehandlung von drogeninduzierter ZNS-Depression benutzt (Rappolt et al. 1980).

In der Humanneonatalogie wird Doxapram bei Apnoen von prämaternen Neugeborenen angewendet, die nicht auf die Standardtherapie mit Methylxanthinen reagieren (Barrington et al. 1986). Allerdings wird es heutzutage aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen, wie Bluthochdruck, Krämpfe, exzessive Stimulation des ZNS, gastrointestinale Störungen bei oraler Anwendung oder Herzstillstand, kaum noch verwendet (De Villiers et al. 1998). Zudem wurde nachgewiesen, dass eine kontinuierliche Doxapraminfusion bei prämaternen Säuglingen einen erhöhten Sauerstoffbedarf und gleichzeitig einen Abfall der Sauerstoffzufuhr im Gehirn aufgrund einer Abnahme des zerebellären Blutflusses verursachen kann (Dani et al. 2006). Bei anästhesierten Katzen verursachte eine Doxapraminfusion von $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{Minute}^{-1}$ neben einer erhöhten Atemfrequenz auch eine Reduktion des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks. Bei Katzen mit einer Hyperkapnie war dieser Effekt noch ausgeprägter (Bopp et al. 1979). Die Doxapraminfusion erhöhte bei diesen auch die Atemfrequenz. Beim neugeborenen Kalb wird Doxapram zur Reanimation eingesetzt und in einer Dosierung von 40-100 mg/kg KGW intravenös appliziert. Die Applikation von Doxapram führte zu einem signifikanten Anstieg der Atemfrequenz und zu einem Absinken des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (Bleul et al. 2010).

4.8.2 Prethcamid

Prethcamid, eine Mischung aus den beiden Wirkstoffen Cropropamid und Crotethamid, soll zu einer Erhöhung des Atemzugvolumens bei nur minimaler Steigerung der Atemfrequenz führen, indem es das zentrale Atemzentrum stimuliert (Sams et al. 1997). Es wird buccal, intravenös oder nasal verabreicht. Seine Wirkung auf die Ventilation ist vom aktuellen Kohlendioxidpartialdruck unabhängig (Anderton and Harris 1963). Anderton und Harris (1963) stellten fest, dass eine einzelne Injektion ebenso zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens wie die kontinuierliche Gabe von Prethcamid führte. Jedoch kam es nach einer einzelnen Injektion von Prethcamid bei Männern zwischen 20 und 29 Jahren zu weniger Nebenwirkungen als eine andauernde Infusion, da die Infusion zu kumulierten und auch verzögerten Nebenwirkungen, wie kribbelnde Beine, Schwindel, Unvermögen zu urinieren, führte.

4.8.3 Lobelin

Lobelin ist ein Alkaloid der Pflanze *Lobelia inflata* und kommt in dessen Kraut und Samen vor. Lobelin wurde 1921 entdeckt und in den frühen neunziger Jahren synthetisiert. Lobelin ist ein partieller Nikotinagonist (Stead and Hughes 2012) und ein peripher wirkendes Atemstimulans, welches zur Unterstützung der Diagnostik von Erkrankungen der oberen Atemwege und zur Verdeutlichung der auskultatorischen Ergebnisse bei Lungenkrankheiten beim Pferd verwendet werden kann (Bracher et al. 1991). Hohe Dosen von Lobelin wirken auch direkt auf die *Medulla oblongata* (Martin et al. 1988). Daniel et. al. (1966) zeigten, dass Lobelin bei anästhesierten Affen mit primärer Apnoe die Erholungszeit bis zum erneuten Einsetzen der Atmung verkürzte. Bei Kleintieren kann es auch in Fällen einer Asphyxie durch traumatisch bedingten Schock, Kohlendioxidvergiftung oder bei erwünschter Erhöhung der Atemfrequenz zur Lungenauskultation benutzt werden (Nasti and Laufenstein-Nasti 1955). In der Veterinärgeburtshilfe wird Lobelin v.a. zur Stimulation des Atemzentrums angewandt. So kann es bei der Wiederbelebung von Welpen, die via Kaiserschnitt zur Welt kommen, eingesetzt

werden (Nasti and Laufenstein-Nasti 1955). In 20 bis 30 Sekunden nach intravenöser Gabe ist eine vertiefte Atmung, die aber nur über eine kurze Zeit von maximal ein bis zwei Minuten anhält, festzustellen (Nasti and Laufenstein-Nasti 1955).

In einer Untersuchung von Herholz et al. (2001) entstand bei Pferden 10 bis 15 Sekunden nach Lobelinapplikation (0.2 mg/kg KGW) eine Hyperventilation, welche zwischen 30 bis 60 Sekunden dauerte. Insgesamt gab es einen dreifachen Anstieg des expiratorischen Atemzugvolumens in der Kontrollgruppe mit gesunden Pferden und einen dreieinhalbfachen Anstieg bei Pferden mit klinischer COPD (Herholz et al. 2001). In einer anderen Untersuchung beim Pferd führte Lobelin in einer Dosierung von 0.15 - 0.3 mg/kg zu einer zweieinhalbfach erhöhten Atemfrequenz, einem viermal grösseren Atemzugvolumen und einem acht- bis zehnfach erhöhten inspiratorischen und expiratorischen Volumen gegenüber den Ruhewerten (Kästner et al. 2000).

Zur Beurteilung des maximalen Atemvolumens bei Kälbern (143 ± 20 kg) kam es bei einer Dosierung von 0.25 mg/kg KGW Lobelin intravenös zu einem Anstieg der Atemfrequenz um das Dreifache sowie des Atemzugvolumen um das Vierfache (Bureau et al. 1999). Im Vergleich verschiedener Dosierungen führte die intravenöse Lobelininjektion bei gesunden Kälbern in einer Dosis von 0.25 mg/kg KGW zu einer maximalen Erhöhung des Minutenvolumens, der Atemfrequenz sowie des Atemzugvolumens (Bureau et al. 1999a).

5 Material und Methoden

Erster Teil – Spirometrie bei neugeborenen Kälbern

5.1 Tiere

Für die Untersuchungen standen 18 Kälber der Rassen Braunvieh und Braunvieh x Fleckvieh zur Verfügung. Bei den Müttern dieser Kälber handelte es sich bei 17 um Pluriparae und um eine Primipara. Die Tiere wurden zur Geburtsüberwachung in der Klinik für Reproduktionsmedizin der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich eingestallt.

Die Kälber wurden nach einer durchschnittlichen Gestationslänge von 287.53 ± 6.07 Tagen am Tierspital Zürich geboren. Alle Geburten erfolgten vaginal. Während bei einer Geburt leichte Zughilfe geleistet wurde, war bei den übrigen Geburten kein Eingreifen erforderlich.

Es handelte sich um 12 weibliche und um sechs männliche Tiere. Die Kälber wiesen ein Geburtsgewicht von durchschnittlich 44.86 ± 4.95 kg auf.

5.1.1 Kriterien für die Aufnahme in die Studie

Ausschlusskriterien für diesen Teil der Studie waren kardiale oder respiratorische Abweichungen in der klinischen Erstuntersuchung nach der Geburt. Es wurden nur Kälber in die Studie aufgenommen, die einen pH-Wert von ≥ 7.2 und eine Basenabweichung von ≥ -5 mmol/l im venösen Blut unmittelbar nach der Geburt aufwiesen.

5.1.2 Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt

Sofort nach der Geburt wurde mittels einer 18 G Kanüle (Neolus, Terumo, Leuven, Belgien) eine Vena jugularis externa punktiert. Zwei Milliliter venöses Blut wurden in einer heparinisierten Spritze aufgefangen. Aus dem Blut wurden sofort die Blutgasparameter und die Parameter des Säure-Basen-Haushalts

mittels Blutgasgerät Rapidlab 248 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Zürich) bestimmt. Die Tiere wurden gewogen und anschliessend im Stall in einer mit Stroh und Wärmelampe ausgestatteten Kälberboxe untergebracht. Innerhalb der ersten zwei Lebensstunden erhielten die Kälber 2 Liter (L) Kolostrum. Sowohl am Tag der Messungen, also am ersten Lebenstag, und den folgenden Tagen wurden die Kälber entsprechend den kliniküblichen Zeiten getränkt.

Die Kälber wurden vor dem Versuchsbeginn und danach bis zum vierten Lebenstag täglich klinisch untersucht.

5.2 Instrumentierung der Kälber

Für die Messungen wurden die Kälber in einer transportablen Kälberkiste in den Untersuchungsraum gebracht. Sie wurden auf eine gepolsterte Matte gelegt, damit sie während der Instrumentierung im Liegen fixiert werden konnten.

5.2.1 Venöser Jugulariskatheter

Ein 14 G Venenverweilkatheter (Vygon, Aachen, Deutschland) wurde in eine Jugularvene appliziert. Zu diesem Zweck wurde ein 4 x 5 cm grosser Bereich über der linken oder rechten Vena jugularis ausgeshoren, mit Hibiscrub (Globopharm, Küssnacht) gewaschen und mit Alkohol desinfiziert. Die Punktionsstelle der Vena jugularis wurde mit je 2 ml zweiprozentigem Lidocain (Lidocain-Hyaluronidase, Streuli, Uznach) lokal anästhesiert.

Die Vene wurde manuell gestaut und der Katheter in einem Winkel von 45° herzwärts in die Vene eingeführt. Die Einstichstelle befand sich im mittleren Halsdrittel. Die Stahlkanüle wurde entfernt, und der Katheter mit einem Verschlussstopfen (B. Braun, Neuhausen) verschlossen. Um den Katheter zu fixieren, wurde er links und rechts der Einstichstelle zweimal mit einem Polyamidfaden (B. Braun, Neuhausen) subkutan umstochen.

5.2.2 Arterieller Ohrkatheter

Zur arteriellen Blutentnahme wurde den Probanden eine der beiden Ohrmuscheln über dem Ramus auricularis intermedius medialis der Arteria auricularis caudalis analog zum Venenverweilkatheters (siehe 3.2.1.) geschoren, rasiert, mit Hibiscrub gewaschen und mit Alkohol desinfiziert.

Den Kälbern wurde anschliessend ein 18 G Verweilkatheter (Neolus, Leuven, Belgien) implantiert. Um ein Ausreissen des arteriellen Verweilkatheters zu verhindern, wurde dieser mit Sekundenkleber (Cyanolit Universal Classic 3M, Rüschnikon) fixiert.

5.2.3 Arterieller Femoraliskatheter

Bei den Kälbern (n = 6), bei denen das Setzen des arteriellen Ohrkatheters unmöglich war, wurde ein Katheter in eine Femoralarterie implantiert. Dafür wurde ein 22 G Katheter (Neolus, Leuven, Belgien) verwendet.

Nachdem die Punktionsstelle vorbereitet und mit Lidocain anästhesiert war, wurde der arterielle Femoraliskatheter analog des arteriellen Ohrkatheters (siehe 5.2.2.) gesetzt. Zur Fixation wurde er angenäht (siehe 5.2.1.) und mit Pflasterbinde am Oberschenkel fixiert.

Zur stressfreieren und einfacheren Blutentnahme wurde ein mit Heparin gefüllter Verlängerungsschlauch (Original Perfusor Leitung PE, B. Braun, Melsungen, Deutschland) am Femoraliskatheter angebracht.

5.3 Ablauf der Medizinierung

Nach der Instrumentierung hatten die Kälber eine Ruhepause von 15 Minuten. Anschliessend wurde ihnen randomisiert 40 mg Doxapram (2 ml Dopram, Albrecht, Aulendorf, Deutschland) (Beretta et al. 1973; Herfen and Bostedt 1999, Bleul et al. 2005), 5 mg Lobelin (5 ml Zoolobelin, Arovet, Zollikon) (Bureau et al. 1999; Bureau et al. 2001) intravenös oder 5 ml Prethcamid (375 mg Crotethamid und 375 mg Cropropamid, Respirot, Novartis, Basel) buccal verabreicht. Nach

der Gabe der intravenös applizierten Medikamente wurde der Katheter sofort mit heparinierter und physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Sobald das erste Medikament appliziert war, wurden in den folgenden 90 Minuten die Messungen durchgeführt. Im Anschluss an die letzte Messung wurde nach einer Pause von zwei Stunden das zweite Medikament appliziert und die Messungen erfolgten nach dem gleichen Schema. Nach weiteren zwei Stunden wurde das dritte Medikament gegeben und anschliessend die Messungen durchgeführt.

5.4 Klinische Parameter

Während der Messungen wurden folgende klinische Parameter bestimmt: Die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die Körpertemperatur. Die Bestimmung dieser Werte wurde jeweils direkt vor den Blutentnahmen durchgeführt und erfolgte zu den Zeitpunkten vor der Medikamentengabe sowie 1, 5, 15, 30, 60 und 90 Minuten nach Medikamentenapplikation.

5.5 Spirometrische Messungen

5.5.1 Spirometer

Die spirometrischen Messungen wurden mit dem Spirometer Exhalyzer R D (Infant PFT, Eco Medics, Dürnten) durchgeführt.

Für die Messungen wurde den Kälbern eine gut abgedichtete Narkosemaske aus Plexiglas (Narkosemaske Hund, gross, mit Gummiabschluss und Schnellfixation, Provet, Lyssach) aufgesetzt. Die kopfseitige Maskenöffnung war mit einer Gummimembran verschlossen. Sie enthielt in der Mitte eine Öffnung, durch die die Nase des Kalbes bis zum medialen Augenwinkel in die Maske geschoben wurde. Dadurch konnte ein vollständiger Luftabschluss gewährleistet werden. Nach kranial wurde die Öffnung der Maske dem Durchmesser der Spirette angepasst, damit die Kälber ungestört atmen konnten und nicht zur forcierten Atmung neigten (Abb.1).

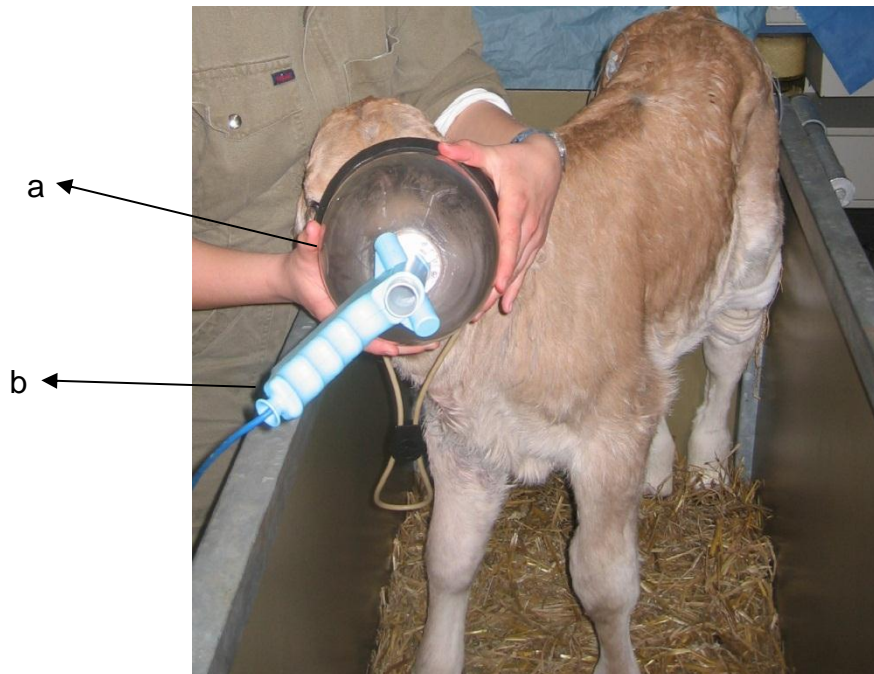


Abb. 2: Kalb mit aufgesetzter Maske (a), an der die Spirette (b) fixiert wurde.

5.5.2 Kalibrierung des Spirometers

Die Kalibration des Spirometers erfolgte an jedem Untersuchungstag entsprechend den Angaben des Herstellers. Dabei wurde das Spirometer mit einer 500 ml Kalibrationsspritze manuell kalibriert, indem 15 bis 20 regelmässige Pumpstösse jeweils mit einem Volumen von 500 ml gemacht wurden.

5.5.3 Durchführung der Messungen

Dem Kalb wurde die Plexiglasmaske aufgesetzt und manuell fixiert. Sobald keine Abwehrbewegungen erfolgten, begann eine Probemessung, um die Kälber an das Summen des Spirometrieerätes zu gewöhnen. Als Nächstes wurde eine Messung über einen Zeitraum von einer Minute vor der Gabe des Atemstimulans (= Ausgangswert) durchgeführt.

Im Anschluss an die Applikation des Medikaments erfolgten nach 1, 5, 15, 30, 60 und 90 Minuten die weiteren Messungen.

5.5.4 Parameter der Spirometrie

Die spirometrischen Daten wurden auf einen Computer übertragen und mit einer Software (Spiroware 3.0, Eco Medics) analysiert und ausgegeben. Es wurden folgende respiratorischen Parameter bestimmt: Die Atemfrequenz (f_R) wurde als durchschnittliche Zahl der Ein- und Ausatmungen pro Zeiteinheit bestimmt. Anhand der gemessenen Atemflussgeschwindigkeit wurden die verschiedenen Volumina berechnet. Dasjenige Volumen, welches während einer In- oder Expiration gemessen wurde, wurde für jeden Atemzug als Inspirations- (V_i in L) und Expirationsvolumen (V_e in L) angegeben. Zur Berechnung des Atemminutenvolumen (V_{\min} in L/Minute) wurde die Summe der In- und Expirationsvolumen halbiert und durch die Atemfrequenz (f_R) geteilt. Zusätzlich wurde der maximale Inspirationsfluss (PIF in L/Sekunde), der maximale Expirationsfluss (PEF in L/Sekunde) und das Verhältnis der Expirations- zur Inspirationsdauer ($T_{\text{exp}}/T_{\text{in}}$) durch die Software berechnet.

5.6 Blutentnahmen

Die erste Blutentnahme zur Bestimmung der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter aus dem venösen Blut erfolgte bei allen Kälbern 15 bis 30 Minuten nach Setzen der Katheter.

Vor der Gabe des jeweiligen Atemstimulans wurde arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnommen. Die weiteren Blutentnahmen zur Blutgasanalyse erfolgten direkt vor der jeweiligen spirometrischen Messung zum Zeitpunkt 1, 5, 15, 30, 60 und 90 Minuten nach der jeweiligen Medikamentenapplikation. Vor jeder Medikamentenapplikation sowie nach der letzten Messung wurden Blutproben aus dem Jugularvenenkatheter für die hämatologische und die klinisch-chemische Untersuchung entnommen.

Für die Hämatologie standen mit Kalium – EDTA beschichtete Monovetten (1.6 mg EDTA/ml Blut, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) zur Verfügung. Die Gewinnung des Serums zur klinisch-chemischen Untersuchung erfolgte aus

unbeschichteten Monovetten (Sarstedt). Für die Blutgasuntersuchungen wurden Blutgasmonovetten (Monovette beschichtet mit 50 IU kalziumbalanciertem Heparin/ml Blut, Sarstedt) verwendet.

5.6.1 Untersuchung der Blutproben

Die Untersuchung des venösen Blutes erfolgte im Veterinärmedizinischen Labor der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich. Die EDTA-Blutproben wurden mittels des Hämatologieanalysegerätes Cell-Dyn 3500 der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Die Parameter Hämatokrit, Erythrozyten- und Leukozytenkonzentrationen, mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), mittleres Zellvolumen (MCV) sowie der Hämoglobingehalt wurden gemessen.

Die Untersuchung der Plasmaproben geschah mittels Cobas Integra 700 Analyzers (Roche, Rotkreuz) und Roche Reagenzien. Im Plasma wurden die Konzentrationen von Gesamtbilirubin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium, Phosphat und die Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) und der Kreatinkinase (CK) ermittelt.

Die Untersuchungen der arteriellen Blutproben wurden mit dem Blutgasgerät Rapidlab 248 im Labor des Departements für Nutztiere der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich durchgeführt. Es wurden Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck, Sauerstoffsättigung (sO_2) und die Parameter des Säure-Basenhaushaltes pH, Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-) und Basenabweichung (BE) bestimmt. Der Sauerstoff-, der Kohlendioxidpartialdruck und der pH-Wert wurden an drei verschiedenen Sensoren gemessen und mit der Körpertemperatur des Kalbes korrigiert. Der BE, die sO_2 und die HCO_3^- -Konzentration wurden aus diesen Werten durch das Blutgasgerät errechnet.

Zweiter Teil – Blutgasanalysen bei Kälbern nach Sectio caesarea

5.7 Tiere

Für den zweiten Teil der Studie wurden 26 Kälber der Rassen Angus, Braunvieh, Charolais, Limousin, Rotfleck, Schwarzfleck und Simmental verwendet, deren Mütter zum Kaiserschnitt ans Tierspital Zürich überwiesen wurden. Es handelte sich dabei um acht weibliche und 18 männliche Kälber. Die Gründe für die Durchführung der Sectio caesarea waren eine absolut zu grosse Frucht (n = 5), eine relativ zu grosse Frucht (n = 8), eine Torsio uteri intra partum (n = 5) oder ante partum (n = 1, Trächtigkeitsdauer 9 Monate und 7 Tage), eine Zervixenge (n = 4), Ileus mit schlechtem Allgemeinzustand (n = 1), eine Zervixenge und beidseitige Ellbogenbeugehaltung (n = 1) und eine Kopfseitenhaltung (n = 1).

Bei den Kälbern wurden während der ersten Lebensstunde die Blutgaswerte gemessen, nachdem ihnen randomisiert eines der drei Atemstimulanzien Doxapram, Lobelin oder Prethcamid sofort nach Entwicklung der Frucht appliziert wurde.

5.7.1 Kriterien für die Aufnahme in die Studie

In diesem Teil der Studie wurden nur Kälber aufgenommen, die nach einer Gestationsdauer von mindestens 280 Tagen geboren wurden. Post natum durften die Kälber in der Herzauskultation keine kardialen Abweichungen aufzeigen.

5.7.2 Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt

Sofort nach Entwicklung der Frucht wurde eine gestaute Vena jugularis mit einer Kanüle (18G, Terumo) punktiert und mit einer heparinisierten Spritze (B. Braun) 2 ml Blut für die Blutgasanalyse gewonnen. Anschliessend wurde eines der drei oben erwähnten Atemstimulantien (siehe 5.3) appliziert. Fruchtwasser und Schleim wurden aus den oberen Atemwegen mit einem Harnkatheter aus Gummi, der an eine Saugpumpe angeschlossen war, aus Mund und Nase

entfernt. Anschliessend erhielten die Kälber Sauerstoff per intranasaler Sonde und wurden klinisch untersucht. Danach wurden die Kälber in eine mit Holzwolle gefüllte Kälberbox gelegt.

Bei einem pH-Wert von ≤ 7.1 und einem BE von ≤ -7 mmol/l erhielten die Kälber Natriumhydrogenkarbonat zum Ausgleich der Blutazidose (Szenci and Taverne 1988; Szenci, Taverne et al. 1988; Bleul, Bachofner et al. 2005; Bleul, Lejeune et al. 2007). Die Applikation des Katheters (siehe 5.1.2) erfolgte unmittelbar vor der Infusion des 5.4 prozentigen Natriumhydrogenkarbonats (Kantonsapotheke Zürich, Zürich) in die rechte oder linke Jugularvene. Die Menge (in mEq) der Infusionslösung wurde nach der folgenden Formel berechnet:

*Natriumhydrogenbikarbonat (mEq) = 0.5 * geschätztes Körpergewicht des Kalbes (kg) * - (BE) (mmol/l) (Löscher, Ungemach et al. 1991).*

Nach der Infusionstherapie wurden die Kälber nochmals klinisch untersucht. War der Nabel direkt an der Bauchdecke abgerissen, wurden er mit einer Tabaksbeutelnaht mit geflochtenem, synthetischem, resorbierbarem Nahtmaterial (Polysorb 0, Virbac, Glattbrugg) verschlossen und lokal antibiotisch mit 600 mg Amoxicillin (Clamoxyl, Pfizer, Zürich), versorgt, um einer Nabelinfektion vorzubeugen.

5.7.3 Klinische Parameter

Bei den neugeborenen Kälbern wurden folgende Parameter bestimmt: Die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die Körpertemperatur. Die Bestimmungen der Werte wurden jeweils direkt vor den Blutentnahmen durchgeführt und erfolgten zu den Zeitpunkten vor der Medikamentengabe sowie 10, 20, 30 und 60 Minuten nach der Medikamentenapplikation. Die Atemfrequenz wurde zusätzlich drei Minuten nach Medikamentenapplikation bestimmt, um Auswirkungen auf die Atemfrequenz genau zu verfolgen.

5.7.4 Ablauf der Blutprobenentnahmen

Den Kälbern wurden die Haare über dem Ramus auricularis der Arteria auricularis mit einem Einmalrasierer entfernt und die Haut gewaschen und mit Alkohol desinfiziert. Zehn Minuten nach der Geburt wurde die ungestaute Arterie punktiert. Für die arteriellen Blutproben wurden heparinisierte Blutgaskapillaren der Firma Siemens Medical Solutions Diagnostics (130 - 200 UI Lithium-Heparin, Bad Nauheim, Deutschland) verwendet. Die nächsten, venösen Blutproben wurden zum Zeitpunkt 20 und 30 Minuten post natum in einer heparinisierten Spritze gewonnen. Nach 60 Minuten wurde nochmals arterielles Blut entnommen.

5.7.5 Untersuchung der Blutproben

Die Untersuchung der Blutgasparameter erfolgte analog des ersten Teils der Studie (5.1.2) mit dem Blutgasanalyzer Rapidlab 248 (Siemens) im Labor des Departements für Nutztiere der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich.

5.8 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms Stat View 5.0 (SAS Institut, Wangen) durchgeführt. Da die Werte der einzelnen Parameter normalverteilt waren, wurden die Resultate als Mittelwert \bar{x} und Standardabweichung (SD) angegeben. Die Berechnung der Verläufe der gemessenen Parameter über die Zeit wurde mittels ANOVA und dem posthoc-Test Fishers' PLSD durchgeführt. Als Signifikanzschwelle wurde bei allen statistischen Tests $p \leq 0.05$ angenommen. Die Grafiken wurden mit Excel (Microsoft, Wallisellen) erstellt und als Liniendiagramme der Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt.

5.9 Tierversuchsbewilligung

Für die Versuche lag eine Tierversuchsbewilligung (Nr. 92/2008) des kantonalen Veterinäramts Zürich vor.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse des ersten Teils: Einfluss der Behandlung von neugeborenen Kälbern mit Doxapram, Lobelin oder Prethcamid auf ausgewählte klinische, spirometrische, blutgasanalytische und hämatologische Parameter

6.1.1 Klinische Parameter

6.1.1.1 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz unterschied sich nach der Applikation von Doxapram im Verlauf des 90-minütigen Messzeitraums signifikant von den Verläufen von Lobelin und Prethcamid (Abb. 2, $p < 0.001$). Dabei stieg die Atemfrequenz nach der Applikation von Doxapram von dem Ausgangswert von 69 ± 23 Atemzügen / Minute bereits nach einer Minute auf einen maximalen Wert von 105 ± 33 Atemzügen / Minute. Anschliessend sank die Atemfrequenz und lag nach 90 Minuten bei 87 ± 26 Atemzügen / Minute.

In der Lobelingruppe lag der Anfangswert bei 60 ± 21 Atemzügen / Minute und in der Prethcamidgruppe bei 57 ± 10 Atemzügen / Minute. Damit waren sie untereinander und gegenüber dem Ausgangswert in der Doxapramgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Nach der Gabe von Prethcamid und auch von Lobelin ergaben sich keine signifikanten Änderungen der Atemfrequenz über die gesamte Länge des Untersuchungszeitraums.

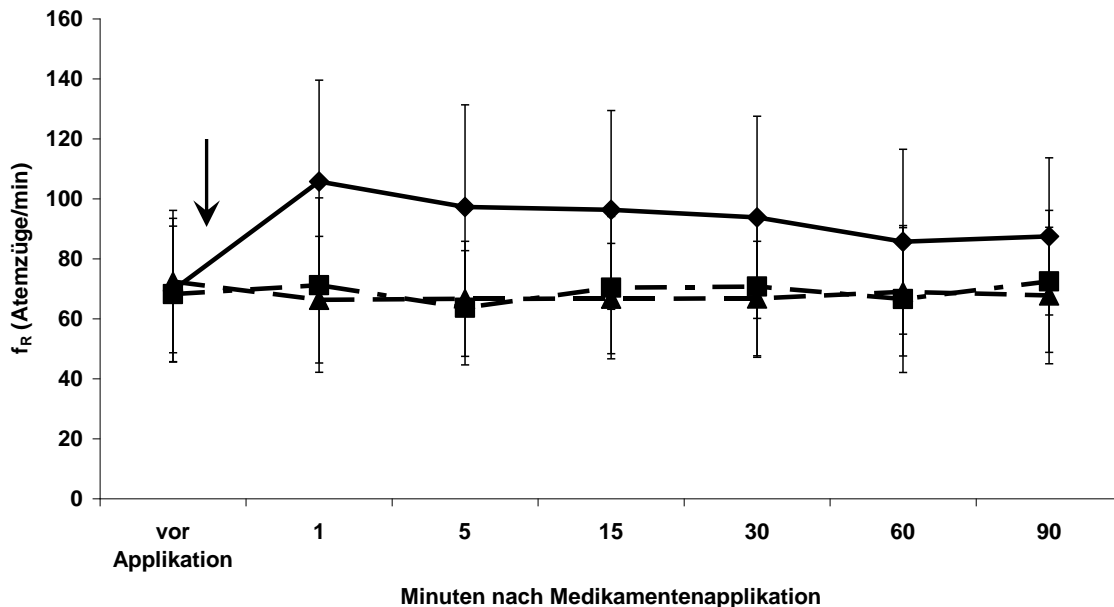


Abb. 3: Verlauf der Atemfrequenz ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 18; ♦), Prethcamid (n = 18; ■) oder Lobelin (n = 17; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.1.2 Herzfrequenz

Über den Messzeitraum von 90 Minuten kam es durch die Gabe der drei Medikamente zu keinen signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz. Die Verläufe der Herzfrequenz nach der Gabe von Doxapram, Lobelin und Prethcamid verliefen sehr ähnlich und lagen zwischen 109 und 129 Schlägen / Minute.

6.1.1.3 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur lag während der Untersuchung bei allen Kälbern zwischen 38.3 und 38.7 °C. Sie war vor der Gabe des Atemstimulans bei den mit Doxapram behandelten Kälbern signifikant höher als bei Prethcamid und Lobelin ($p \leq 0.05$). Die Verläufe der Körpertemperatur nach der Medizinierung verhielten sich signifikant unterschiedlich zueinander (Abb. 3, $p < 0.01$). Während die Temperatur von einem Ausgangswert von 38.7 ± 0.3 °C nach der Gabe von Doxapram kontinuierlich auf den tiefsten Wert 60 Minuten nach der

Medikamentenapplikation mit $38.4 \pm 0.3 \text{ }^\circ\text{C}$ abfiel, kam es während der Behandlung mit von Prethcamid zu einem signifikanten Anstieg der Körpertemperatur von $38.4 \pm 0.3 \text{ }^\circ\text{C}$ vor der Applikation auf $38.7 \pm 0.3 \text{ }^\circ\text{C}$ zum neunzigminütigen Messzeitpunkt.

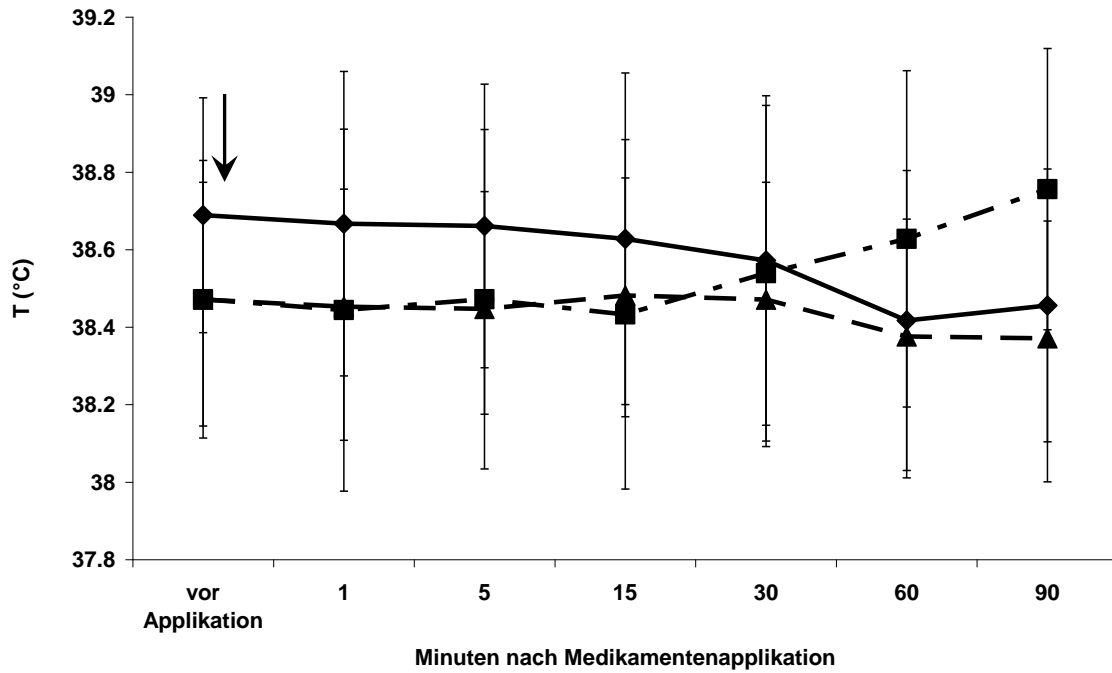


Abb. 4: Verlauf der Körpertemperatur ($\bar{x} \pm \text{SD}$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 18; ♦), Prethcamid (n = 18; ■) oder Lobelin (n = 17; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2 Spirometrische Parameter

6.1.2.1 Inspirationsvolumen

Die Verläufe des Inspirationsvolumens aller drei Medikamente verhielten sich nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 4).

Das Inspirationsvolumen stieg innerhalb der ersten Minute nach Applikation von Doxapram von 0.28 ± 0.08 L auf 0.33 ± 0.06 L signifikant an ($p < 0.05$) und blieb bis zur 30. Messminute nach Applikation wenig höher als vor der Medikamentengabe.

Nach der Applikation von Prethcamid erhöhte sich das Volumen von 0.26 ± 0.08 L auf 0.30 ± 0.10 L nach der ersten Messminute signifikant ($p \leq 0.05$).

Der Verlauf des Inspirationsvolumens nach Lobelinapplikation blieb über den Untersuchungszeitraum relativ konstant und wies keine signifikanten Änderungen auf.

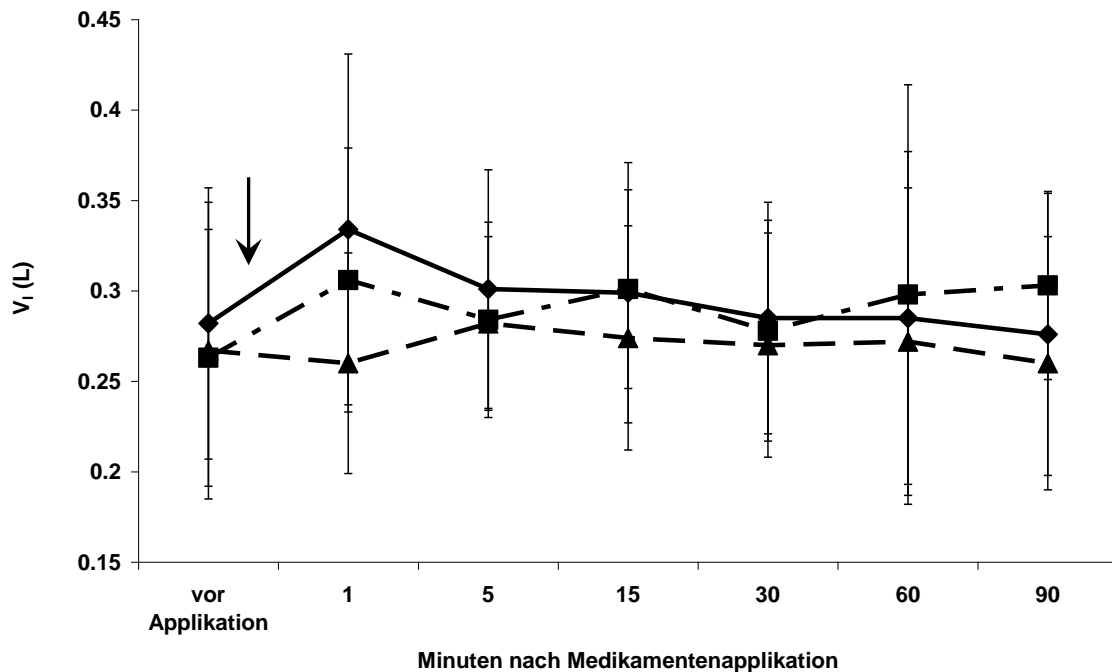


Abb. 5: Verlauf des Inspirationsvolumens ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 15$; \blacklozenge), Prethcamid ($n = 16$; \blacksquare) oder Lobelin ($n = 16$; \blacktriangle), \downarrow Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2.2 Expirationsvolumen

Das Expirationsvolumen stieg innerhalb einer Minute nach der Gabe von Doxapram signifikant von 0.21 ± 0.07 L auf 0.27 ± 0.05 L an (Abb. 5, $p < 0.0001$). Nach der Applikation von Prethcamid erhöhte sich das Expirationsvolumen in der ersten Minute von 0.25 ± 0.10 L auf 0.27 ± 0.10 L signifikant ($p \leq 0.05$). Nach der Applikation von Lobelin gab es über den gesamten Messverlauf keine signifikanten Änderungen.

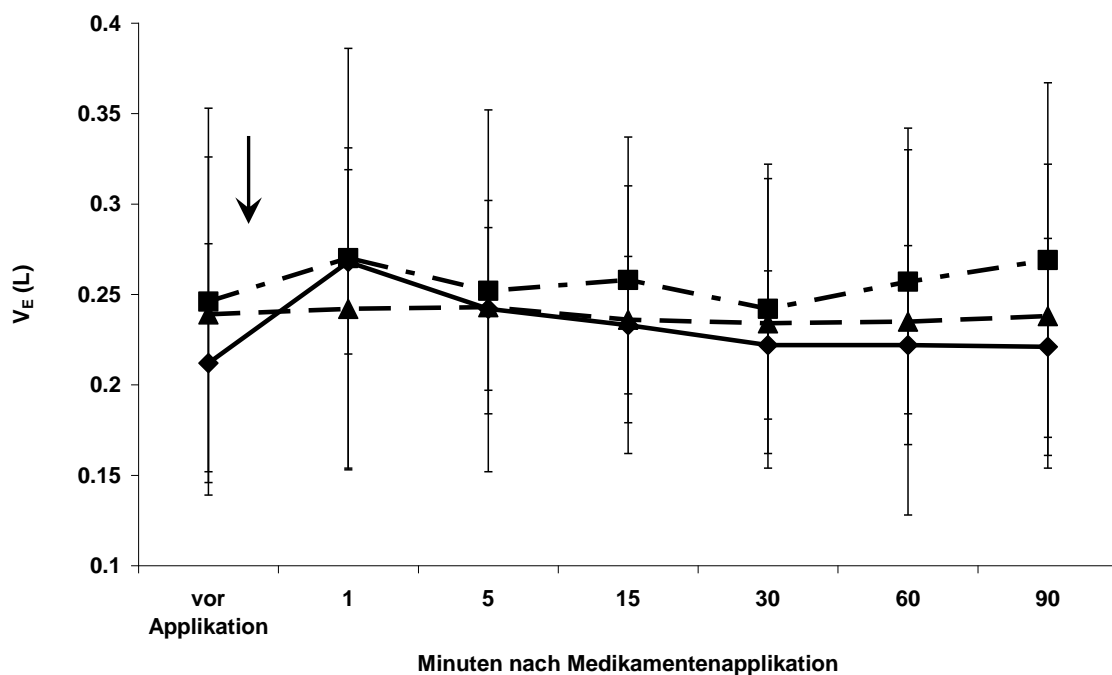


Abb. 6: Verlauf des Expirationsvolumens ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 15; ♦), Prethcamid (n = 16; ■) oder Lobelin (n = 16; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2.3 Maximaler Inspirationsfluss

Der Verlauf des PIF der Doxapram-Behandlungsgruppe unterschied sich von den Verläufen der Behandlungsgruppen Lobelin und Prethcamid signifikant (Abb. 6, $p < 0.001$), welche konstant blieben und keine signifikanten Änderungen aufwiesen. Der höchste Wert des PIF nach Doxapram von 1.59 ± 0.69 L /Sekunde wurde bereits eine Minute nach Gabe des Medikamentes gegenüber

dem Ausgangswert von 0.79 ± 0.21 L / Sekunde erreicht. Auch die folgenden Mittelwerte bis zur 60. Minute nach Beginn der Messung waren gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht.

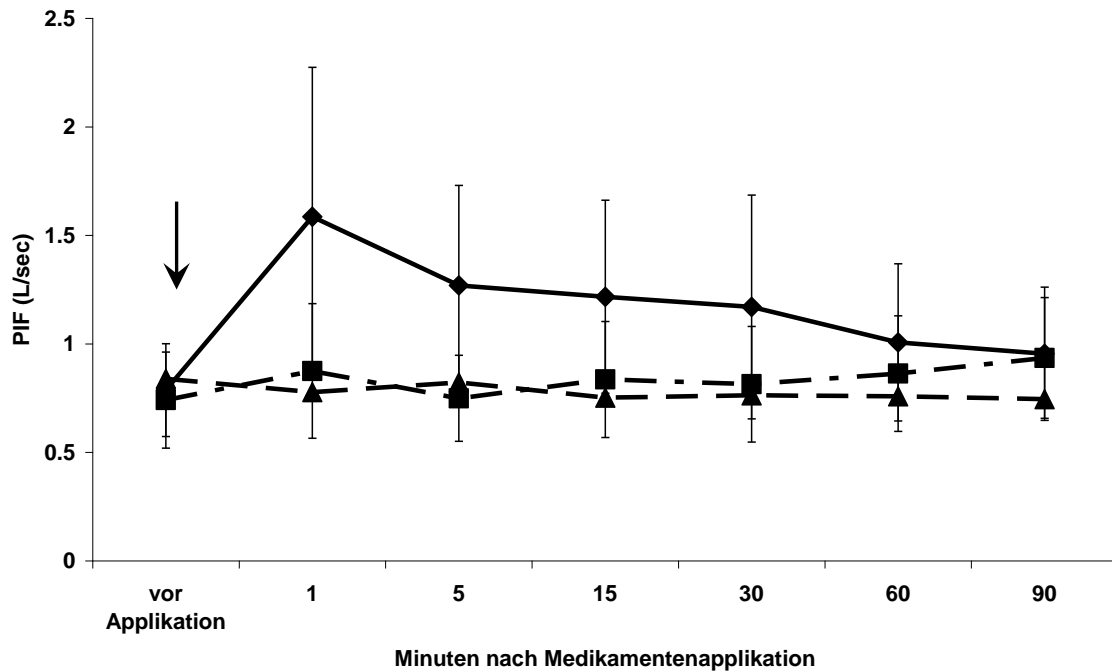


Abb. 7: Verlauf des maximalen Inspirationsflusses ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 15; \blacklozenge), Prethcamid (n = 16; \blacksquare) oder Lobelin (n = 16; \blacktriangle), \downarrow Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2.4 Maximaler Expirationsfluss

Die Verläufe des PEF der Lobelin- und Prethcamid-Gruppe unterschieden sich signifikant von dem der Doxapram-Gruppe (Abb. 7, $p < 0.001$). Während sich die Verläufe des PEF nach der Behandlung mit Lobelin und Prethcamid nicht signifikant veränderten, stieg der PEF vom Anfangswert von 0.79 ± 0.21 L / Sekunde schon zum Zeitpunkt eine Minute nach Doxapramapplikation auf ein Maximum von 1.59 ± 0.67 L / Sekunde an und blieb, verglichen mit dem Ausgangswert, über die gesamte Messung signifikant erhöht.

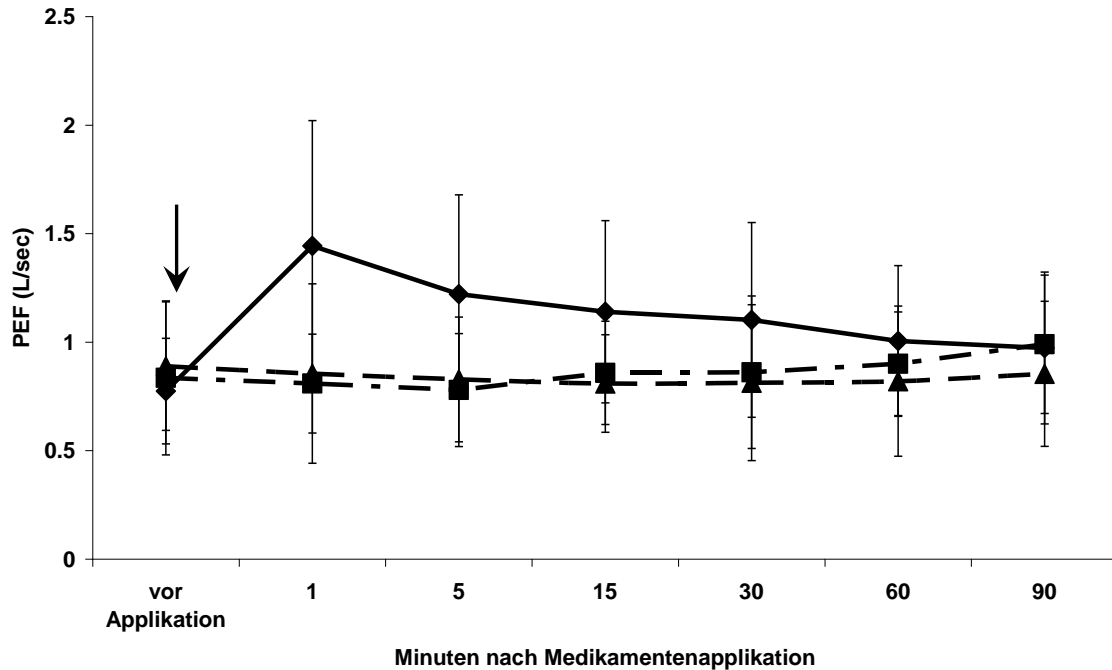


Abb. 8: Verlauf des maximalen Expirationsflusses ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 15; ◆), Prethcamid (n = 16; ■) oder Lobelin (n = 16; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2.5 Atemminutenvolumen

Die Verläufe des Atemminutenvolumens nach der Applikation von Prethcamid und Lobelin unterschieden sich signifikant vom Verlauf des Atemminutenvolumens nach Doxapram (Abb. 8, $p < 0.0001$). Eine Minute nach Injektion des Doxaprams stieg das Atemminutenvolumen von seinem Ausgangswert von 13.83 ± 5 L / Minute auf einen maximalen Wert von 28.45 ± 12.31 L / Minute an ($p < 0.001$). Das Atemminutenvolumen in der Doxapram-Gruppe blieb zu allen Messzeitpunkten signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Die Atemminutenvolumina nach der Gabe von Prethcamid und Lobelin verliefen auf unverändertem Niveau und erst ab der 60. Minute nach Medikamentenapplikation konnte nach Prethcamid ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg des Atemminutenvolumens beobachtet werden.

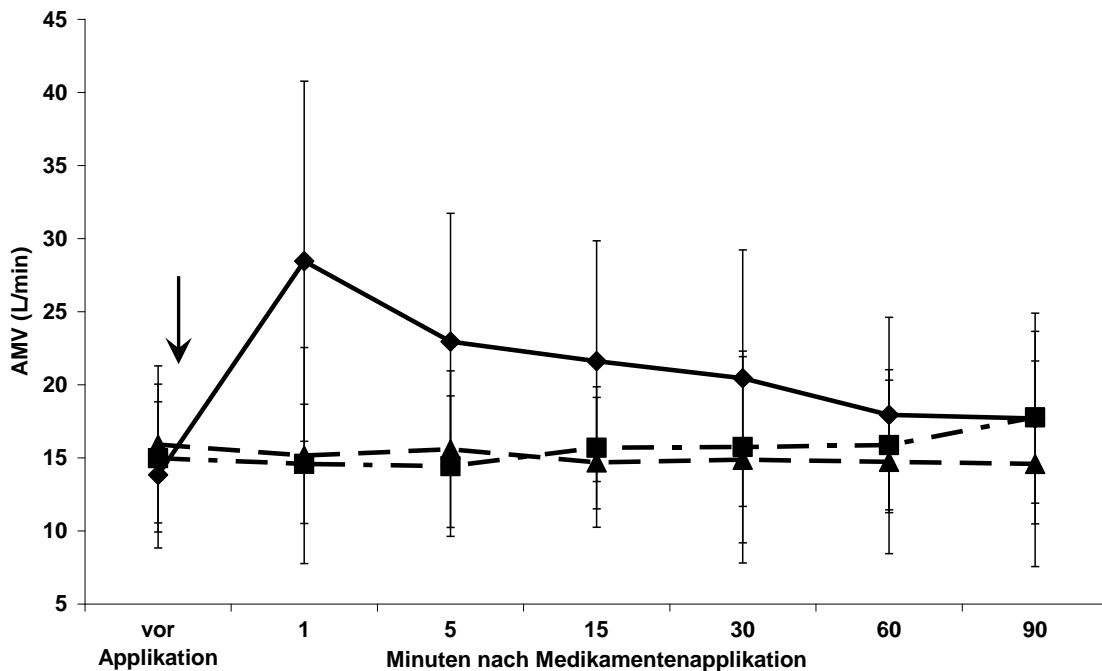


Abb. 9: Verlauf des Atemminutenvolumens ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 15; \blacklozenge), Prethcamid (n = 16; \blacksquare) oder Lobelin (n = 16; \blacktriangle), \downarrow Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.2.6 Verhältnis der Expirationsdauer zur Inspirationsdauer

Die Verläufe von Texp/Tin aller drei Medikamente waren sehr ähnlich und wiesen keine signifikanten Unterschiede über die gesamte Messdauer auf. Auch die Verläufe von Texp/Tin der einzelnen Atemstimulantien zeigten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

6.1.3 Arterielle Blutgasparameter

6.1.3.1 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

Der Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (paO_2) nach der Behandlung mit Doxapram war signifikant unterschiedlich gegenüber den Verläufen nach der Applikation von Lobelin und Prethcamid (Abb. 9). Nach der Gabe von Doxapram kam es zu einem signifikanten Anstieg des paO_2 zwischen dem Ausgangswert

von 77.73 ± 18.76 mmHg und dem Mittelwert eine Minute nach Applikation mit 93.24 ± 23.7 mmHg ($p < 0.01$). Zu diesem Messzeitpunkt wurde der höchste Wert während der gesamten Messung festgestellt.

Obwohl der Verlauf des paO_2 nach der Applikation von Prethcamid insgesamt nicht signifikant war, konnten signifikante Unterschiede im paO_2 zwischen dem Messzeitpunkt 90 Minuten und den gemessenen Werten vor der Applikation sowie den Zeitpunkten 1, 5, 15, 30 Minuten festgestellt werden (alle $p \leq 0.01$).

Der Verlauf des paO_2 nach Lobelin-Gabe blieb ohne signifikante Änderungen.

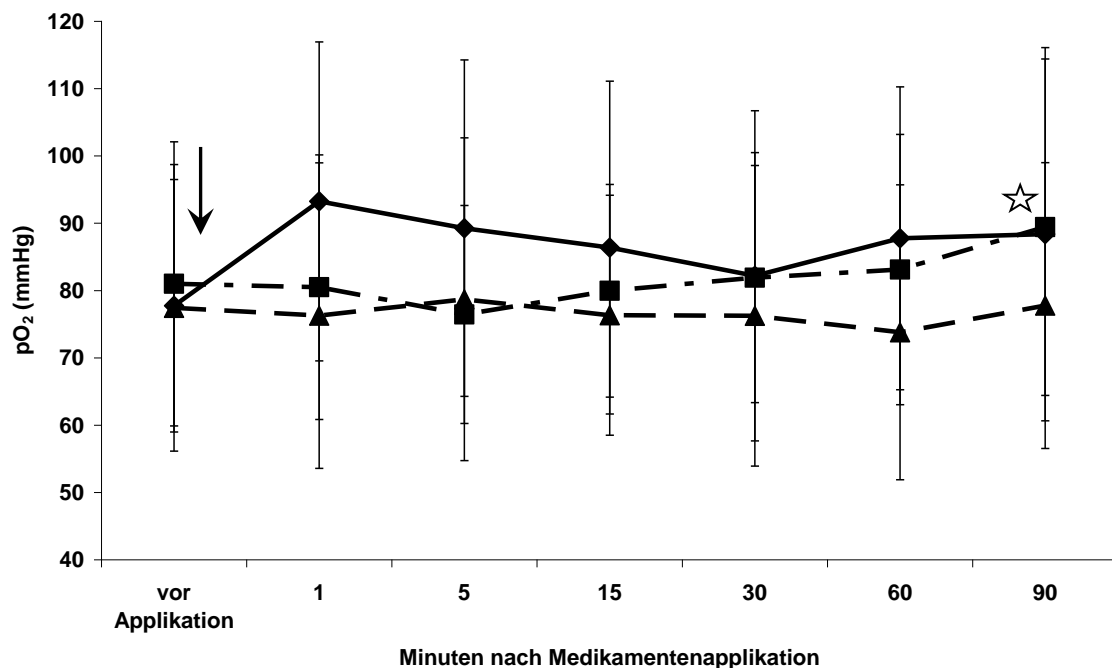


Abb. 10: Verlauf des arteriellen pO_2 ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; ♦), Prethcamid ($n = 15$; ■) oder Lobelin ($n = 14$; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans ☆ der 90-Minuten-Wert nach Prethcamid war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.1.3.2 Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut

Über die Messzeit hinweg verliefen die arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke ($paCO_2$) in Abhängigkeit des applizierten Medikaments signifikant unterschiedlich zueinander (Abb. 10, $p < 0.0001$). Nach Applikation von Doxapram fiel der

paCO₂ gegenüber dem Ausgangswert von 42.61 ± 4.91 mmHg bis zum tiefsten Mittelwert zum Zeitpunkt eine Minute nach Applikation von 33.07 ± 6.6 mmHg signifikant ab und blieb während der gesamten Messung signifikant tiefer als der Anfangswert vor der Doxapramgabe.

Auch die Mittelwerte des paCO₂ nach der Anwendung von Prethcamid änderten sich signifikant über die Zeit (p ≤ 0.05). Der paCO₂ fiel nach Gabe von Prethcamid von 41.0 ± 4.7 mmHg kontinuierlich ab und erreichte bei der 30. Messminute den tiefsten Wert von 38.52 ± 5.69 mmHg.

Durch die Behandlung mit Lobelin kam es über die gesamte Messzeit hinweg zu keinen signifikanten Veränderungen im paCO₂.

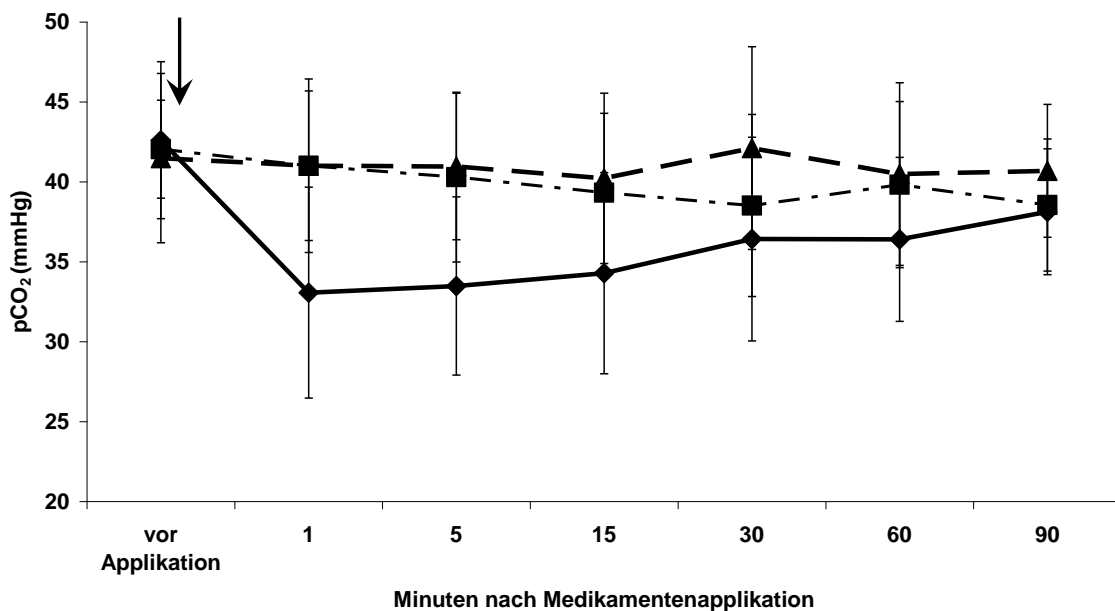


Abb. 11: Verlauf des arteriellen pCO₂ ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 18; ♦), Prethcamid (n = 15; ■) oder Lobelin (n = 14; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.3.3 Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut

In Abhängigkeit des angewandten Atemstimulans unterschieden sich die Verläufe der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) während des Messintervalls von 90 Minuten nicht signifikant voneinander. Bei der einzelnen Betrachtung der SaO_2 -Verläufe nach Doxapram, Lobelin und Prethcamid fiel auf, dass die SaO_2 innerhalb der ersten Minute nach der Gabe des Doxaprams von $91 \pm 10\%$ auf das Maximum von $95 \pm 70\%$ signifikant anstieg (Abb. 11, $p < 0.01$). Durch die beiden anderen Medikamente kam es zu keinen signifikanten Veränderungen in der SaO_2 .

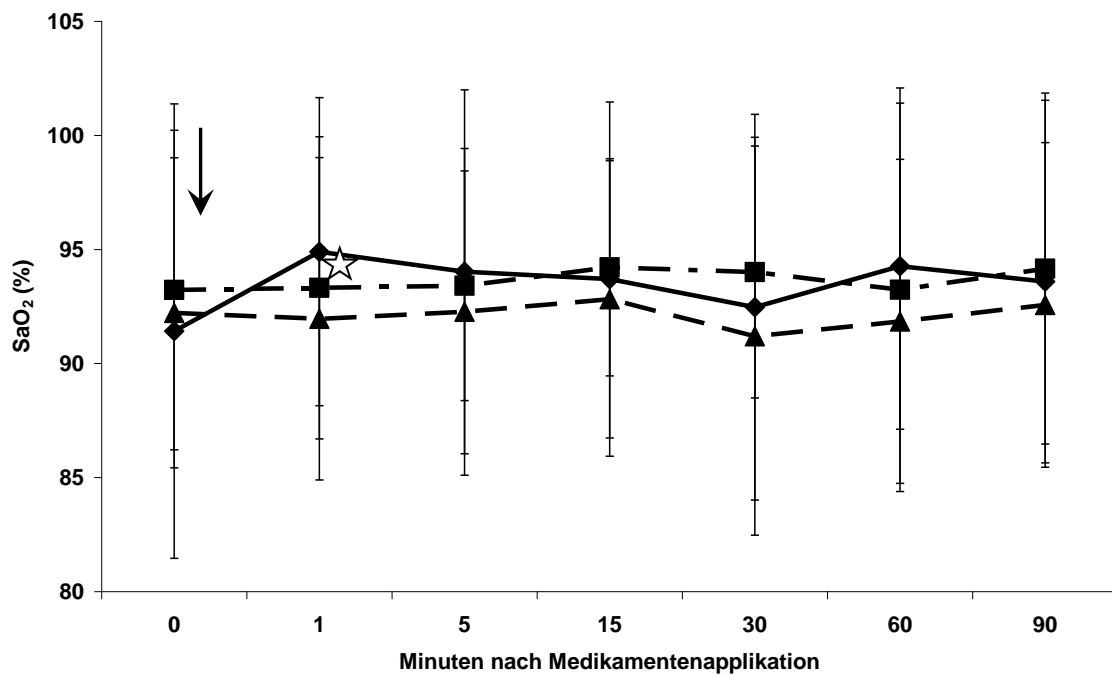


Abb. 12: Verlauf der SaO_2 ($\bar{x} \pm \text{SD}$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; ♦), Prethcamid ($n = 15$; ■) oder Lobelin ($n = 14$; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
☆ der 1-Minuten-Wert nach Doxapram war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.1.3.4 Arterieller pH-Wert

Die Veränderungen des arteriellen pH-Wertes über die Zeit nach der Gabe von Lobelin und Prethcamid unterschieden sich zum Verlauf nach Doxapramgabe nicht signifikant voneinander. Bei der einzelnen Betrachtung der Verläufe war erkennbar, dass sich der pH-Wert durch die Applikation von Doxapram im Verlauf der Messung signifikant änderte. Nach Injektion des Doxaprams stieg der pH von einem Anfangswert von 7.45 ± 0.06 innerhalb der ersten Minute auf einen Maximalwert von 7.51 ± 0.05 an. Über den ganzen Zeitraum der Messung blieb der pH im Vergleich mit dem Ausgangswert signifikant erhöht (Abb. 12, $p < 0.0001$).

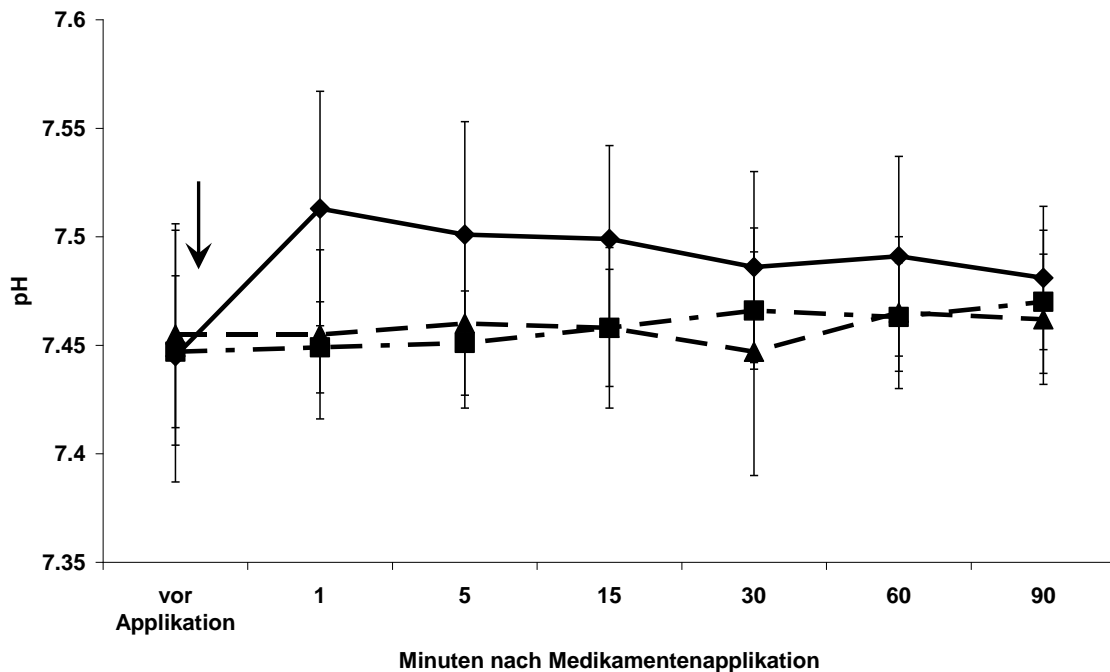


Abb. 13: Verlauf des arteriellen pH-Wertes ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; \blacklozenge), Prethcamid ($n = 15$; \blacksquare) oder Lobelin ($n = 14$; \blacktriangle), \downarrow Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.3.5 Bikarbonatkonzentration im arteriellen Blut

Während sich die Verläufe der Bikarbonatkonzentration durch die Gabe der drei Atemstimulantien nicht signifikant voneinander unterschieden, kam es nach der Doxapraminjektion zu einer signifikanten Änderung über die Zeit (Abb. 13, $p \leq 0.001$). Nach der Applikation des Doxaprams sank die arterielle Bikarbonatkonzentration von einem Anfangswert von 28.18 ± 2.28 mmol / L signifikant ab und erreichte ihren tiefsten Wert von 25.21 ± 4.06 mmol / L nach fünf Minuten. Während der verbleibenden Messungen stieg die arterielle Bikarbonatkonzentration wieder kontinuierlich bis fast auf den Ausgangswert an. Bei den Bikarbonatverläufen nach der Behandlung mit Prethcamid und Lobelin gab es keine signifikanten Änderungen über den Messzeitraum von 90 Minuten.

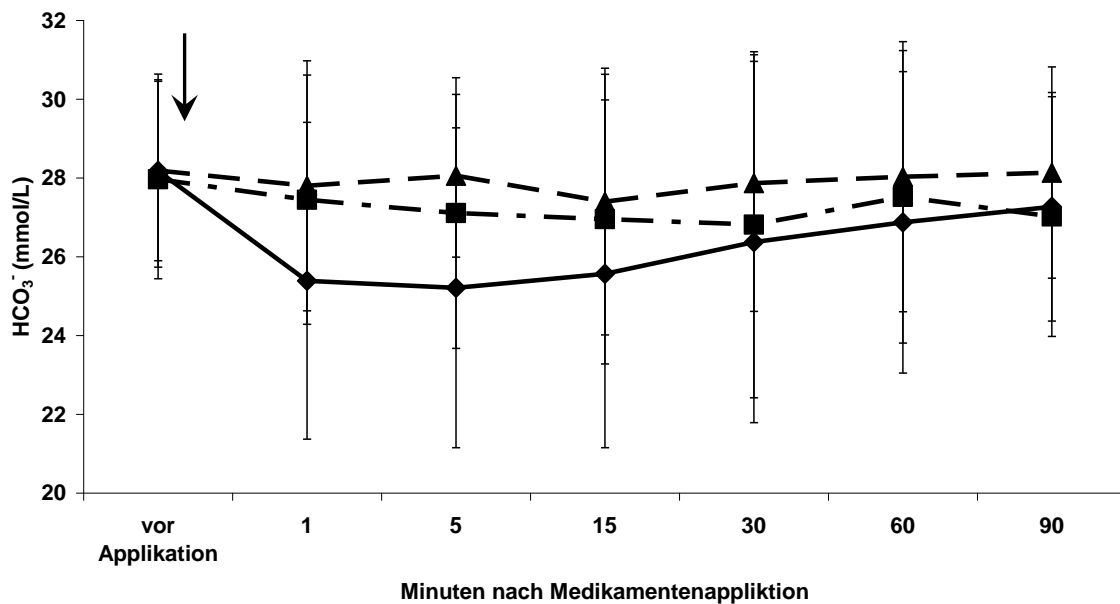


Abb. 14: Verlauf der Bikarbonatkonzentration ($\bar{x} \pm SD$) im arteriellen Blut während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; \blacklozenge), Prethcamid ($n = 15$; \blacksquare) oder Lobelin ($n = 14$; \blacktriangle), \downarrow Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.1.3.6 Basenabweichung im arteriellen Blut

Die Verläufe der Basenabweichung im arteriellen Blut der drei Medikamentengruppen änderten sich während der Messung nicht signifikant. Auch waren sie untereinander nicht signifikant verschieden (Abb. 14).

Nach der Injektion von Doxapram sank die Basenabweichung von einem Anfangswert von 4.34 ± 2.93 mmol/L auf einen Wert nach fünf Minuten von 2.42 ± 4.49 mmol/L ab ($p < 0.05$).

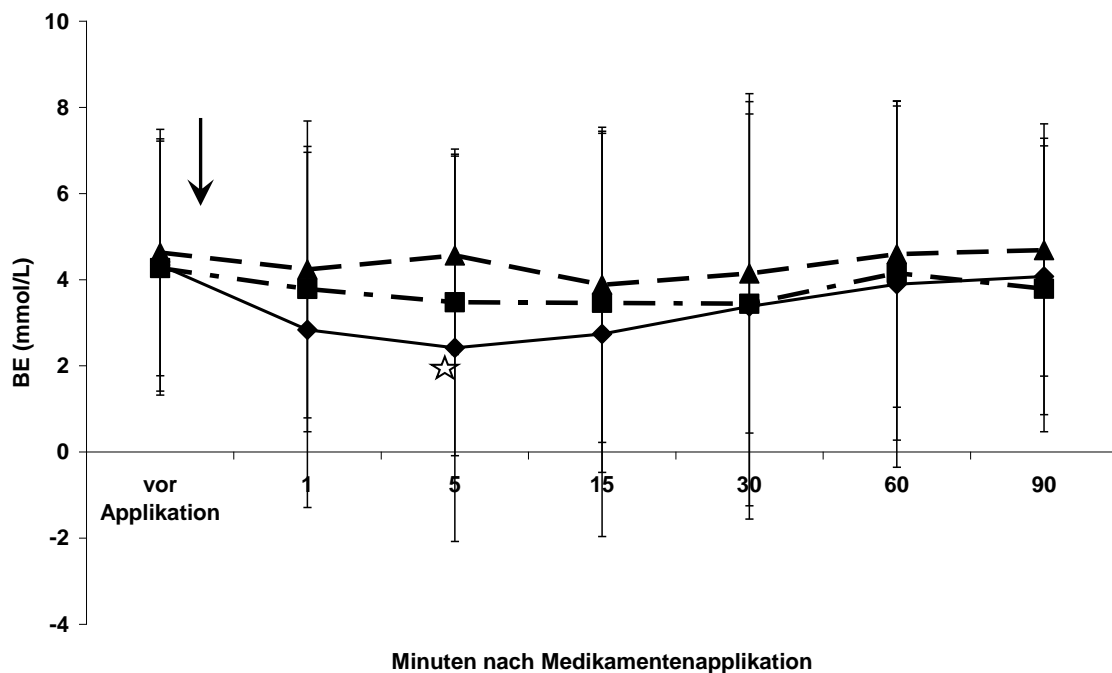


Abb. 15: Verlauf der Basenabweichung ($\bar{x} \pm SD$) im arteriellen Blut während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; ◆), Prethcamid ($n = 15$; ■) oder Lobelin ($n = 14$; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
☆ der 5-Minuten-Wert nach Doxapram war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.1.4 Venöse Blutparameter

6.1.4.1 Venöser Sauerstoffpartialdruck

Die Verläufe des Sauerstoffpartialdrucks im venösen Blut ($p\text{vO}_2$) in Abhängigkeit der drei Medikamente unterschieden sich während der Messzeit nicht signifikant voneinander (Abb.15).

Bei der einzelnen Betrachtung der Verläufe gab es für die Gruppen Doxapram und Lobelin keine signifikanten Änderungen. Nach der Applikation von Prethcamid hingegen kam es zu einem signifikanten Anstieg des $p\text{vO}_2$ vom 1-Minutenwert von 34.00 ± 6.12 mmHg zum 5-Minutenwert von 36.53 ± 5.07 mmHg ($p \leq 0.01$). Zwischen der 60. und der 90. Minute sank der $p\text{vO}_2$ von 36.32 ± 5.11 mmHg auf 34.12 ± 4.08 mmHg ab ($p < 0.05$).

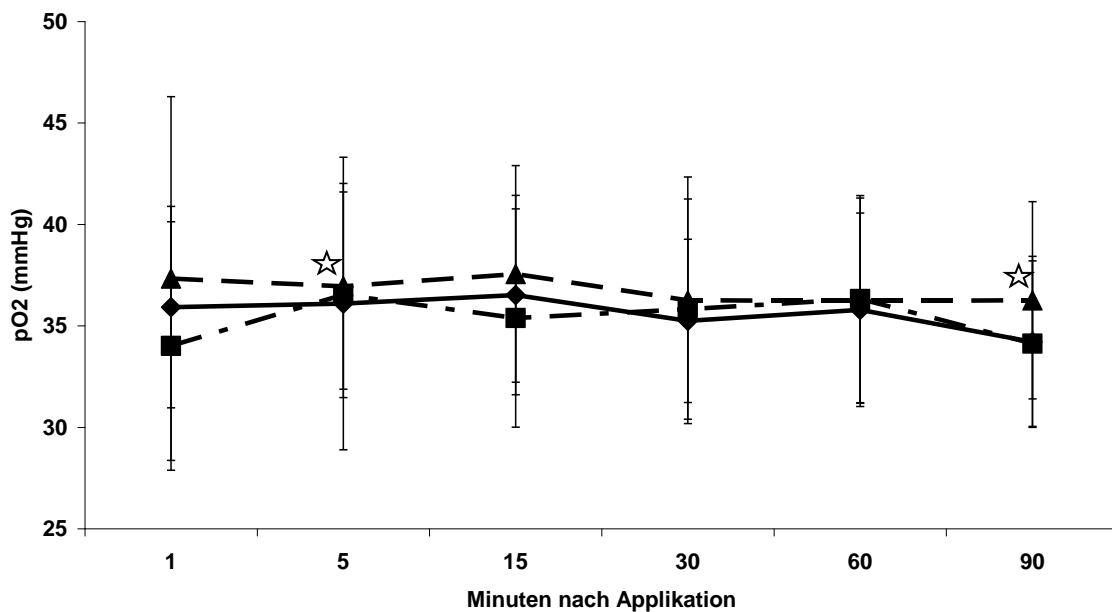


Abb. 16: Verlauf des venösen Sauerstoffpartialdrucks ($\bar{x} \pm \text{SD}$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; ♦), Prethcamid ($n = 18$; ■) oder Lobelin ($n = 17$; ▲)

☆ der 60- und 90-Minuten-Wert nach Prethcamid war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.1.4.2 Venöser Kohlendioxidpartialdruck

Durch die Gabe der drei Medikamente änderte sich der venöse Kohlendioxidpartialdruck (pvCO₂) während der gesamten Messzeit nicht signifikant (Abb. 16). Bei Betrachtung der einzelnen Verläufe gab es keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. Die Anfangswerte eine Minute nach der Gabe von Doxapram 38.02 ± 7.89 mmHg und Prethcamid 45.18 ± 4.95 mmHg unterschieden sich aber signifikant zueinander ($p \leq 0.05$).

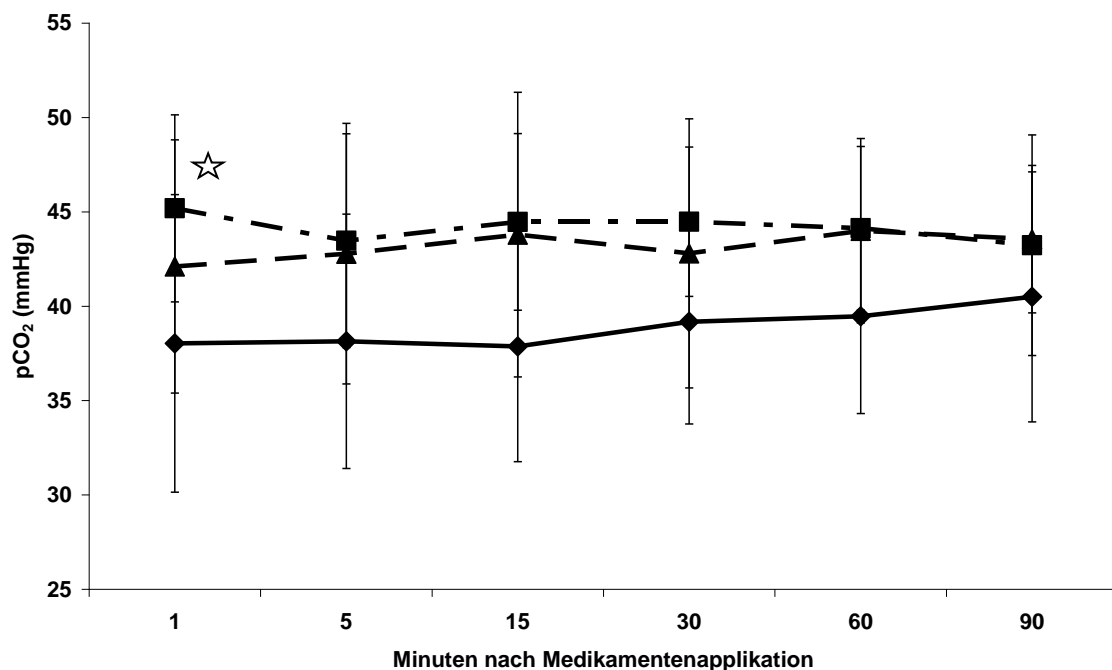


Abb. 17: Verlauf des venösen Kohlendioxidpartialdrucks ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; \blacklozenge), Prethcamid ($n = 18$; \blacksquare) oder Lobelin ($n = 17$; \blacktriangle)
☆ Signifikanter Unterschied Zwischen dem Mittelwert der Doxapram- und der Prethcamid-Gruppe eine Minute nach Applikation der Medikamente

6.1.4.3 Venöse Sauerstoffsättigung

Die Verläufe der venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) in den drei Medikamentengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (Abb.17). Die

Sättigung eine Minute nach der Applikation von Doxapram und Prethcamid unterschieden sich signifikant voneinander (67 ± 70 % bzw. 60 ± 10 %; $p \leq 0.05$). Bei der einzelnen Betrachtung gab es nur im Verlauf des SvO₂ nach der Behandlung mit Prethcamid signifikante Änderungen ($p < 0.01$). Vom Ausgangswert eine Minute nach der Medikation von 60 ± 10 % bis zum fünfminütigen Messwert von 66 ± 9 % gab es einen signifikanten Anstieg, wobei der 5-Minuten-Wert sogleich der höchsten Sättigung der gesamten Messungen entsprach. Bis zur 60. Minute blieb die venöse Sauerstoffsättigung gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht.

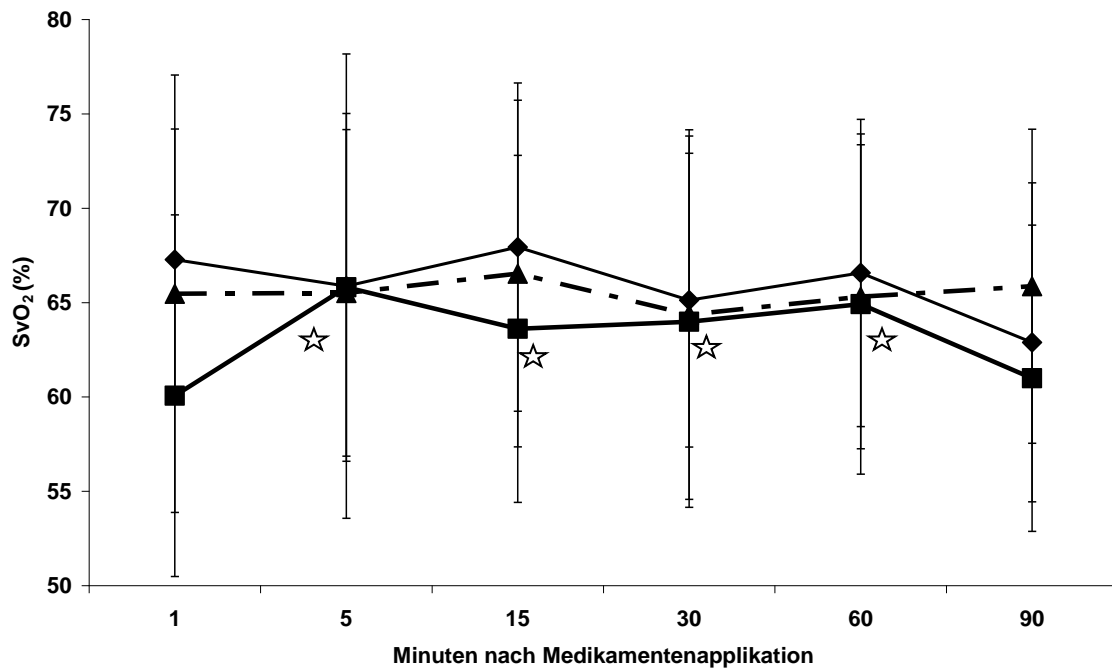


Abb. 18: Verlauf der venösen Sauerstoffsättigung ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 18; ♦), Prethcamid (n = 18; ■) oder Lobelin (n = 17; ▲)

☆ Prethcamidgruppe: Signifikant unterschiedlich gegenüber dem Wert eine Minute nach der Medikation waren die Mittelwerte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach der Medikamentenapplikation

6.1.4.4 Venöser pH-Wert

Die Anfangswerte eine Minute nach der Behandlung mit den Atemstimulantien Doxapram (7.48 ± 0.08), Prethcamid (7.42 ± 0.04) und Lobelin (7.44 ± 0.04) unterschieden sich signifikant (Abb. 18, $p < 0.05$). In der Folge waren auch die Verläufe des pH-Werts von Lobelin und Prethcamid gegenüber Doxapram signifikant unterschiedlich ($p < 0.001$). Der Anfangswert nach Applikation von Prethcamid unterschied sich signifikant zu den Werten nach 15, 30, 60 und 90 Minuten ($p < 0.01$). Der Wert eine Minute nach Doxapramapplikation unterschied sich knapp nicht signifikant vom Wert nach 90 Minuten ($p = 0.06$).

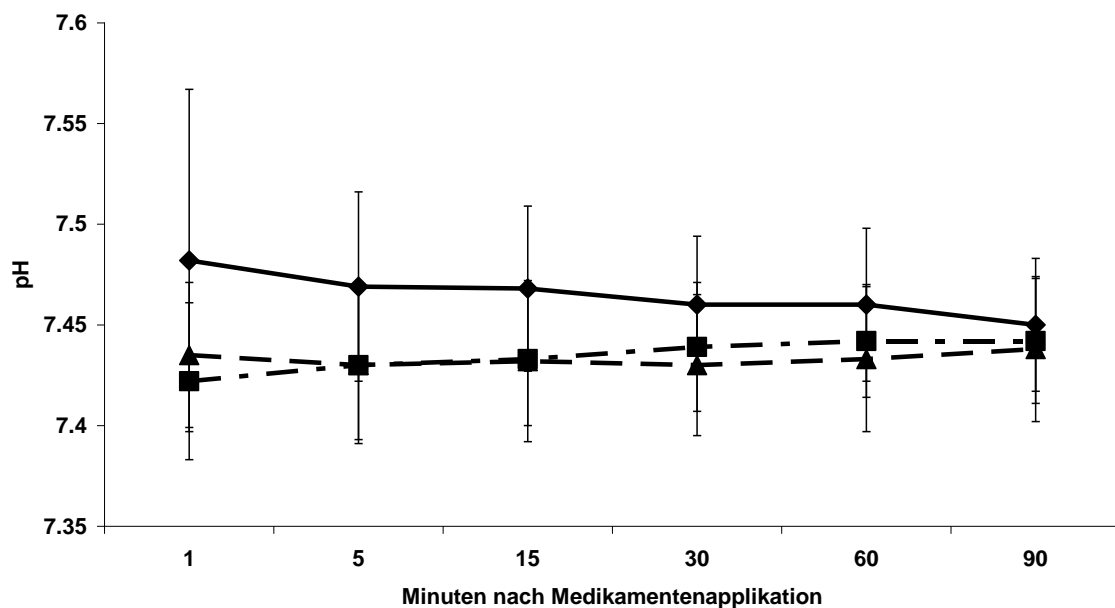


Abb. 19: Verlauf des venösen pH-Wertes ($\bar{x} \pm SD$) während 90 Minuten nach Applikation von Doxapram ($n = 18$; \blacklozenge), Prethcamid ($n = 18$; \blacksquare) oder Lobelin ($n = 17$; \blacktriangle)

6.1.4.5 Venöse Bikarbonatkonzentration

Die Verläufe der venösen Bikarbonatkonzentration unterschieden sich durch die Applikation der Medikamente Doxapram, Prethcamid und Lobelin nicht

signifikant. Weder bei Betrachtung der einzelnen Verläufe, noch beim Vergleich der Anfangswerte waren signifikante Unterschiede festzustellen.

6.1.4.6 Venöse Basenabweichung

Die Verläufe und die Anfangswerte der Basenabweichung unterschieden sich während der gesamten Messdauer nicht signifikant voneinander.

6.1.5 Die Resultate der klinischen Untersuchungen vom zweiten bis zum vierten Tag

Siebzehn der 18 Versuchstiere, die nach den Messungen noch vier Tage am Tierspital blieben und täglich klinisch untersucht wurden, wiesen einen guten Allgemeinzustand auf. Ein Kalb erkrankte an einer leichtgradigen Pneumonie und wurde zwei Tage mit Bromhexin (Bisolvon, Boehringer Ingelheim, Deutschland) und Clenbuterol (Ventipulmin, Boehringer) und für fünf Tage mit Enrofloxacin (Baytril, Bayer, Mohnheim, Deutschland) behandelt, worauf es sich schnell erholte.

Bei den Kälbern, denen ein Katheter in eine Femoralarterie gelegt wurde, kam es nach dem Entfernen der Katheter zu leichtgradigen Hämatomen im Bereich der Punktionsstelle. All diese Veränderungen waren bei der Palpation nicht schmerzhaft und nach zwei bis drei Tagen war das Hämatom nicht mehr feststellbar.

6.1.5.1 Klinisch-chemische Parameter

Die Konzentration der neutrophilen Granulozyten ($p < 0.001$) sowie der Lymphozyten ($p < 0.001$) wiesen zwischen den Messungen signifikante Unterschiede auf. Bei den klinisch-chemischen Werten gab es signifikante Unterschiede bei folgenden Parametern P ($p < 0.01$), Na ($p < 0.05$), Mg ($p < 0.05$), Cl ($p < 0.05$), CK ($p < 0.05$) und GGT ($p < 0.05$).

Dabei lagen sie alle im Referenzbereich der bovinen Neonaten (Adams, Garry et al. 1992).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Untersuchungen der klinisch-chemischen Parameter vor der ersten Medikamentengabe sowie nach der Gabe der drei Atemstimulanzen und in Tabelle 2 sind die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen dargestellt.

Tab 1: Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) der untersuchten klinisch-chemischen Parameter von 18 Kälbern nach der Behandlung mit den drei Atemstimulantien Doxapram, Lobelin und Prethcamid.

		vor Medikamentengabe		nach Doxapram		nach Lobelin		nach Prethcamid	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Substrate									
	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	11.97	5.25	13.41	7.35	14.02	7.30	13.05	7.55
	Harnstoff (mmol/l)	3.07	1.13	3.35	1.34	3.37	1.46	3.15	1.22
Enzyme									
	ASAT (U/l)	76.67	20.39	81.67	14.74	81.92	13.60	83.77	14.48
	CK (U/l)	566	475.70	459.83	263.14	461.39	327.55	468.23	256.57
	GGT (U/l)	1645.57	1111.94	1902.83	1469.59	1810.23	1382.92	1783.85	1331.31
	GLDH (U/l)	8.37	2.25	7.63	1.04	9.54	3.38	9.33	3.31
	SDH (U/l)	8.58	2.74	8.07	1.63	10.38	3.14	9.88	4.54
Elektrolyte									
	Calcium (mmol/l)	2.70	0.15	2.62	0.20	2.66	0.11	2.60	0.18
	Chlorid (mmol/l)	101.77	3.47	103	4.61	103.62	4.01	104	4.51
	Kalium (mmol/l)	5.17	0.40	4.97	0.43	5.25	0.63	5.21	0.50
	Magnesium (mmol/l)	1.07	0.17	1.11	0.17	1.13	0.17	1.10	0.16
	Natrium (mmol/l)	145.16	2.15	146.83	4.99	146.92	3.52	147.08	3.66
	Phosphat (mmol/l)	1.98	0.29	2.10	0.39	2.09	0.37	2.09	0.28

Tab 2: Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) der hämatologischen Untersuchungen von 18 Kälbern nach der Behandlung mit den drei Atemstimulantien Doxapram, Lobelin und Prethcamid.

	Messgrößen	Vor Medikamentengabe		Nach Doxapram		Nach Lobelin		Nach Prethcamid	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Hämatologie:									
	Erythrozyten ($\cdot 10^6/\mu\text{l}$)	7.44	1.05	7.49	1.01	7.63	1.26	7.52	1.31
	Hämoglobin (g/dl)	10.44	1.56	10.48	1.55	10.62	1.65	10.47	1.76
	Hämatokrit (%)	32.5	4.83	32.42	4.78	32.77	5.29	32.31	5.71
	MCH (pg)	14.08	0.79	14.17	0.72	14.08	0.76	14	0.82
	MCHC (g/dl)	32.33	0.89	32.5	0.8	32.39	0.65	32.39	0.77
	MCV(fl)	43.5	2.07	43.33	1.92	43.23	2.24	43.23	2.24
	Leukozyten ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	15.72	7.65	15.63	5.37	15.29	6.39	15.09	5.71
Leukozyten-Differenzierung									
	Neutrophile ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	11.32	6.13	10.98	4.43	10.49	5.76	10.31	4.62
	Neutrophile %	79.8	6.91	78.18	7.95	76.16	9.28	75.06	9.93
	Eosinophile ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	0.05	0.15	0.1	0.28	0.03	0.04	0.12	0.36
	Eosinophile%	0.48	1.32	0.59	1.47	0.216	0.39	0.68	1.91
	Basophile%	0.92	0.59	0.75	0.5	1.29	0.49	0.67	0.26
	Basophile ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	0.1	0.03	0.1	0.06	0.22	0.2	0.08	0.03
	Lymphocyten ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	3	0.93	3.3	1.02	3.34	0.92	3.26	1.15
	Lymphocyten%	21.55	9.55	25.4	9.72	24.5	10.2	25.96	10.3
	Monocyten%	2.3	1.42	1.72	0.76	2.17	1.97	1.85	1.77
	Monocyten ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	0.36	0.26	0.24	0.12	0.32	0.27	0.25	0.22
	Segmentkernige ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	11.7	5.94	10.18	3.91	11.04	5.72	9.75	4.01
	Segmentkernige%	73.64	10.1	70.9	10.2	69.96	9.26	70.59	10.7
	Stabkernige%	7	7.21	1.75	1.66	2.25	3.06	1.33	1.44
	Stabkernige ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	2.22	3.05	0.29	0.26	0.61	1.04	0.24	0.32

6.2 Ergebnisse des zweiten Teils: Vergleich der Herz- und Atemfrequenz, der Körpertemperatur und der venösen und arteriellen Blutgase von neugeborenen Kälbern, die direkt nach der Geburt mit Doxapram, Prethcamid oder Lobelin behandelt wurden

6.2.1 Klinische Parameter

6.2.1.1 Herzfrequenz

Die Verläufe der Herzfrequenzen unterschieden sich nicht signifikant in Abhängigkeit der drei applizierten Medikamente. Auch der Unterschied der Ausgangswerte vor der Behandlung war nicht signifikant.

Bei der einzelnen Betrachtung des Verlaufes nach Gabe von Doxapram zeigte sich, dass sich die Herzfrequenz von 128.80 ± 15.64 Schlägen / Minute vor der Gabe von Doxapram stetig bis zum 20-Minuten-Messzeitpunkt erhöhte, an dem sie auch ihr Maximum von 150.80 ± 24.44 Schlägen / Minute erreichte und danach wieder sank (Abb. 19, $p \leq 0.05$).

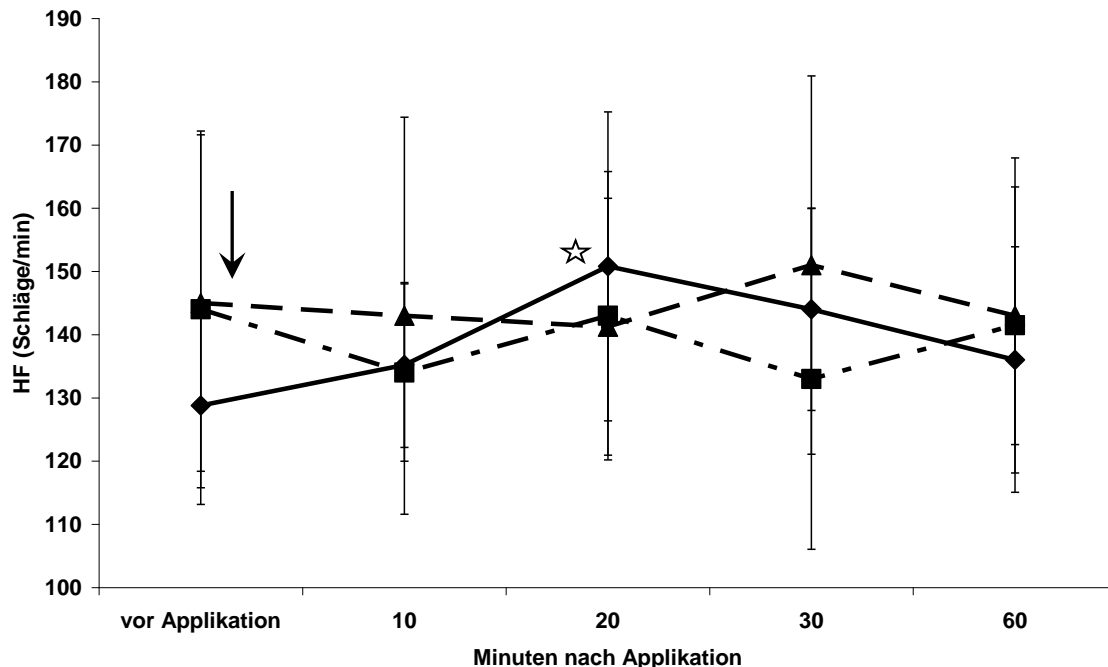


Abb. 20: Verlauf der Herzfrequenz ($\bar{x} \pm SD$) während 60 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 20-Minuten-Wert nach Doxapram war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.2.1.2 Die Atemfrequenz

Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Atemfrequenzverläufen der zwei Behandlungsgruppen Lobelin und Doxapram (Abb. 20, $p \leq 0.05$). Schon die durchschnittliche Ausgangsfrequenz von 70 ± 19 Atemzüge / Minute vor Doxapraminjektion und die von 48 ± 10 Atemzügen / Minute vor Lobelininjektion waren signifikant unterschiedlich ($p < 0.01$). Die Atemfrequenz nach Doxapraminjektion war zu Beginn der Messung sehr hoch und sank im Verlauf der Messung kontinuierlich ab ($p < 0.05$). Nach 60 Minuten erreichte sie einen Mittelwert von 43 ± 6 Atemzügen / Minute, ganz im Gegensatz zu den Verläufen der Atemfrequenz nach Lobelin - und Prethcamidapplikation, die während der gesamten Messung keine signifikanten Veränderungen zeigten.

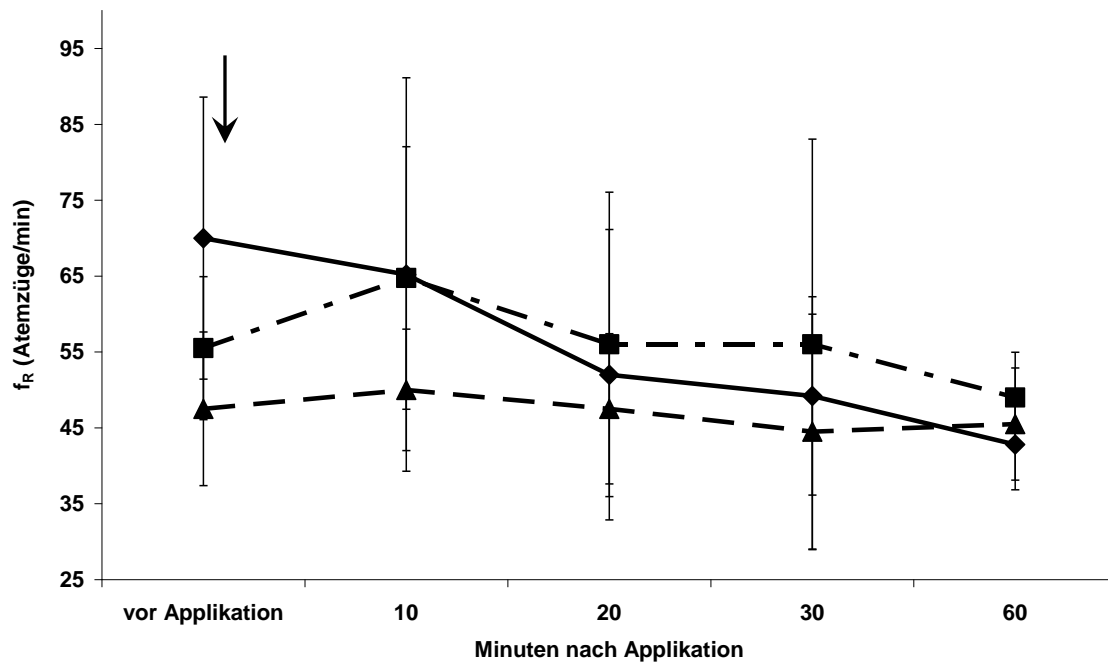


Abb. 21: Verlauf der Atemfrequenz ($\bar{x} \pm SD$) während 60 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ♦), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.2.1.3 Körpertemperatur

Die Temperaturverläufe der drei Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Dabei wiesen die Kälber unmittelbar vor der Medikamentengabe eine mittlere Körpertemperatur von 39.81 °C auf, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden. In allen drei Gruppen sank die Körpertemperatur während des Messzeitraums kontinuierlich ab (Abb. 21).

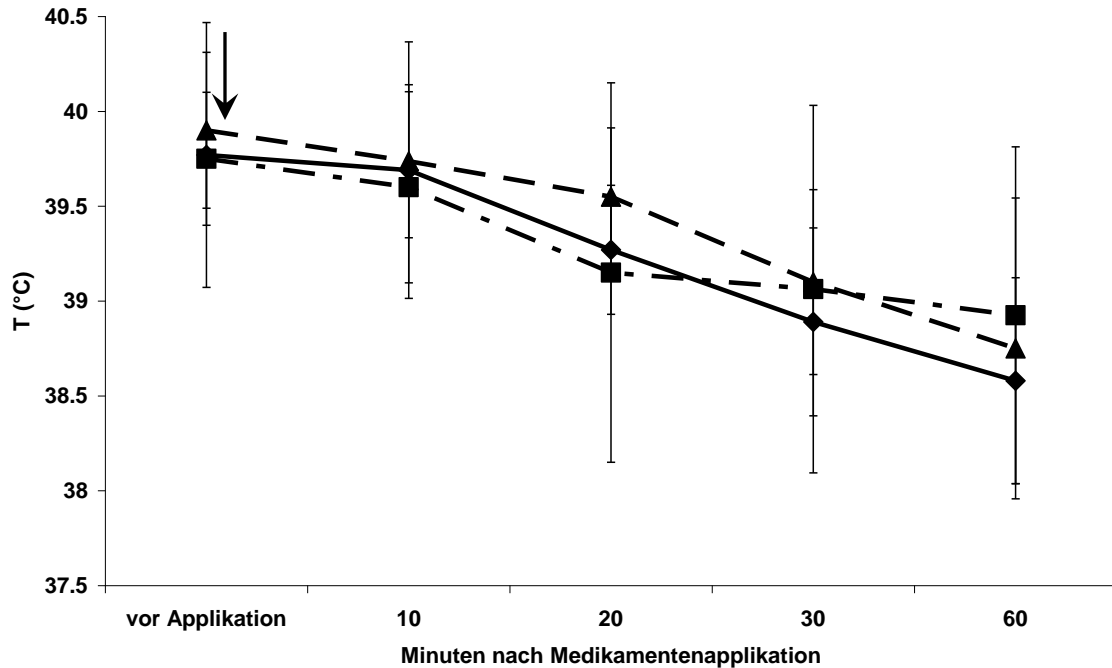


Abb. 22: Verlauf der Körpertemperatur ($\bar{x} \pm SD$) während 60 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ♦), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.2.2 Arterielle Blutgasparameter

Die Verläufe des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zeigten während der gesamten Messung keine signifikanten Unterschiede durch die Behandlung mit den Atemstimulantien.

Wie bei den Verläufen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks waren auch die Verläufe des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks nicht signifikant unterschiedlich in Abhängigkeit des verwendeten Medikamentes. Die Mittelwerte unterschieden sich zwischen der Messung nach 10 und nach 60 Minuten kaum voneinander und sanken im Verlaufe der Messungen nach Doxapram- und Lobelininjektion nur minimal.

Die arterielle Sauerstoffsättigung stieg im Verlauf der Messung von Doxapram und Prethcamid kontinuierlich aber nicht signifikant an. Es bestanden keine

signifikanten Unterschiede zwischen den drei Medikamentengruppen und deren Verlauf.

6.2.2.1 pH, Bikarbonatkonzentration und Base Excess im arteriellen Blut

Auch die Verläufe des pH-Wertes, der Bikarbonatkonzentration und des Base Excess blieben zwischen den drei Behandlungsgruppen ohne signifikante Unterschiede.

6.2.3 Die venösen Blutgasparameter

6.2.3.1 Der venöse Sauerstoffpartialdruck

Die Verläufe des pvO_2 der Behandlungsgruppen Doxapram, Prethcamid und Lobelin unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Bei allen drei Medikamenten stieg der venöse Sauerstoffpartialdruck nach 20 Minuten an, bei Prethcamid ($p \leq 0.01$) und Lobelin ($p < 0.01$) war dieser Anstieg signifikant (Abb.22).

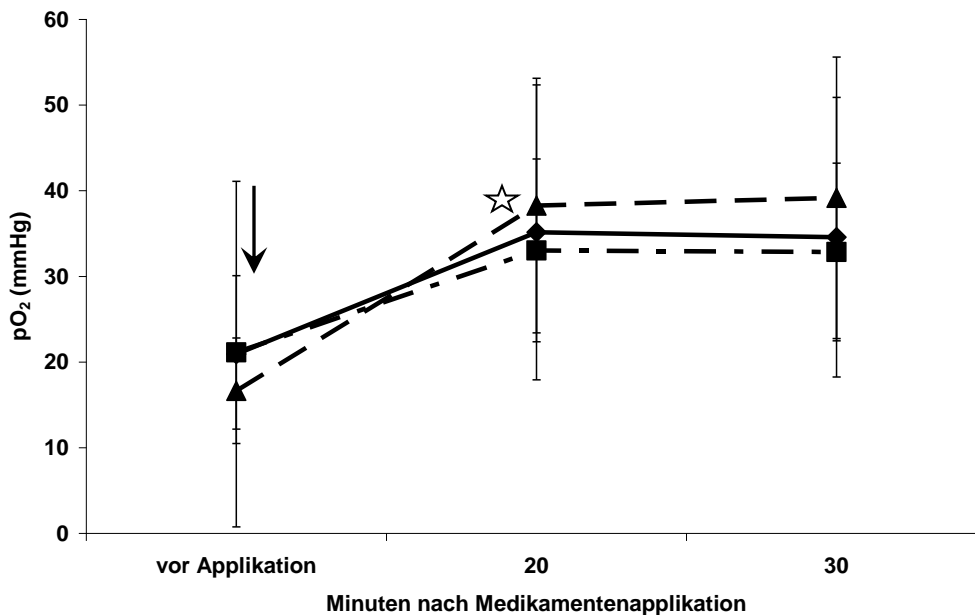


Abb. 23: Verlauf des venösen Sauerstoffpartialdrucks ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ♦), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 20-Minuten-Wert nach Prethcamid und Lobelin war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.2.3.2 Der venöse Kohlendioxidpartialdruck

Die Verläufe des p_vCO_2 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Mittelwerte vor der Behandlung unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Bei der einzelnen Betrachtung des Mittelwertverlaufs nach der Gabe von Doxapram konnte ein signifikanter Abfall zwischen dem p_vCO_2 vor der Behandlung mit 78.49 ± 15.74 mmHg und dem p_vCO_2 nach 30 Minuten von 66.09 ± 10.61 mmHg festgestellt werden (Abb. 23, $p < 0.001$).

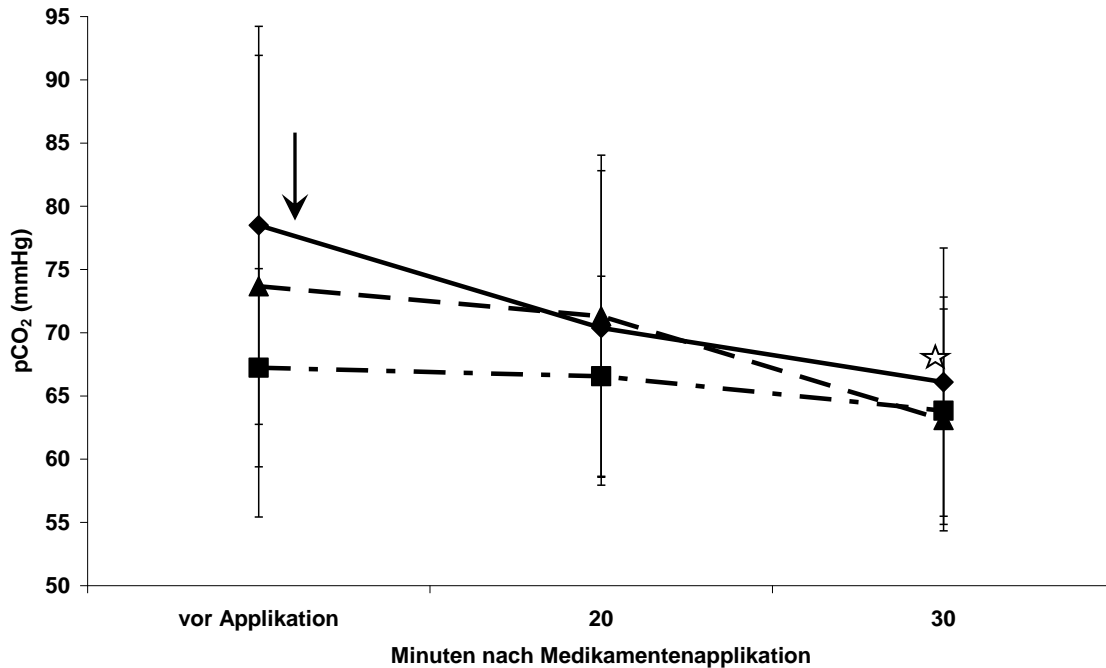


Abb. 24: Verlauf des venösen Kohlendioxidpartialdrucks ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 30-Minuten-Wert nach Doxapram war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.2.3.3 Venöse Sauerstoffsättigung

Die Verläufe der venösen Sauerstoffsättigung der drei Medikamentengruppen verliefen ohne signifikante Unterschiede zueinander. Innerhalb der Behandlungsgruppen gab es signifikante Änderungen über die Zeit nach der Applikation von Prethcamid und Lobelin.

Von einem Ausgangswert vor der Behandlung mit Lobelin ($17 \pm 6 \%$) stieg die SvO₂ innerhalb der ersten 20 Minuten signifikant auf $38 \pm 15 \%$ an ($p < 0.01$). Vor der Prethcamidapplikation lag die SvO₂ bei $21 \pm 9 \%$ und stieg nach 20 Minuten ebenfalls signifikant auf ein Maximum von $33 \pm 11 \%$ (Abb. 24, $p < 0.001$).

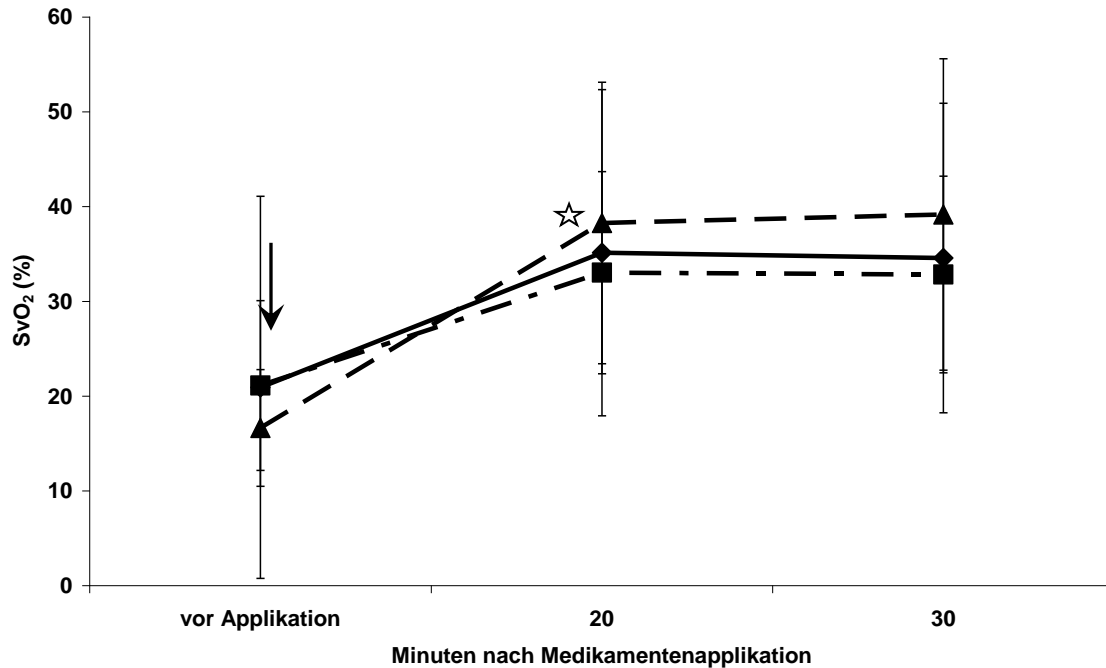


Abb. 25: Verlauf der venösen Sauerstoffsättigung ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 30-Minuten-Wert nach Prethcamid und Lobelin war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.2.3.4 Der venöse pH-Wert

Die Verläufe des pH im venösen Blut waren im Vergleich der drei Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich zueinander (Abb. 25).

Bei der Einzelbetrachtung der Verläufe gab es aber signifikante Veränderungen über die Zeit. Nach der Doxapramapplikation stieg der pH-Wert innerhalb von 20 Minuten von 7.09 ± 0.22 auf 7.26 ± 0.06 an und blieb bis zum Ende der Messung konstant ($p < 0.01$). Auch nach der Lobelinapplikation gab es einen signifikanten Anstieg von 7.14 ± 0.14 auf 7.28 ± 0.09 nach 20 Minuten ($p < 0.01$).

Im Verlauf der Messung nach Prethcamidapplikation gab es einen kontinuierlichen Anstieg des pH-Wertes über die gesamte Messzeit, wobei sich

der Ausgangs-pH und der pH-Wert nach 30 Minuten signifikant voneinander unterschieden ($p \leq 0.05$).

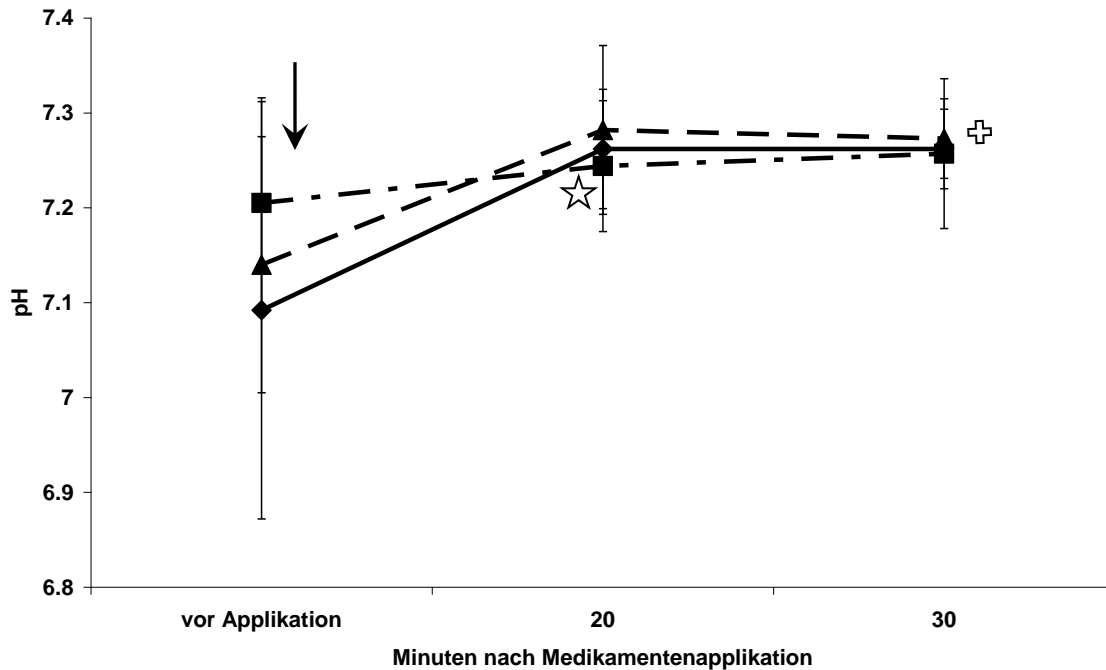


Abb. 26: Verlauf der venösen pH-Wertes ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 20-Minuten-Wert nach Doxapram und Lobelin war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert
 ⊕ der 30-Minuten-Wert nach Prethcamid war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

6.2.3.5 Die Bikarbonatkonzentration im venösen Blut

Die Verläufe der Bikarbonatkonzentration wurden durch die Behandlung mit den Atemstimulantien nicht signifikant unterschiedlich beeinflusst. Die zeitlichen Veränderungen der Bikarbonatkonzentration in der Lobelingruppe waren signifikant (Abb. 26, $p \leq 0.05$).

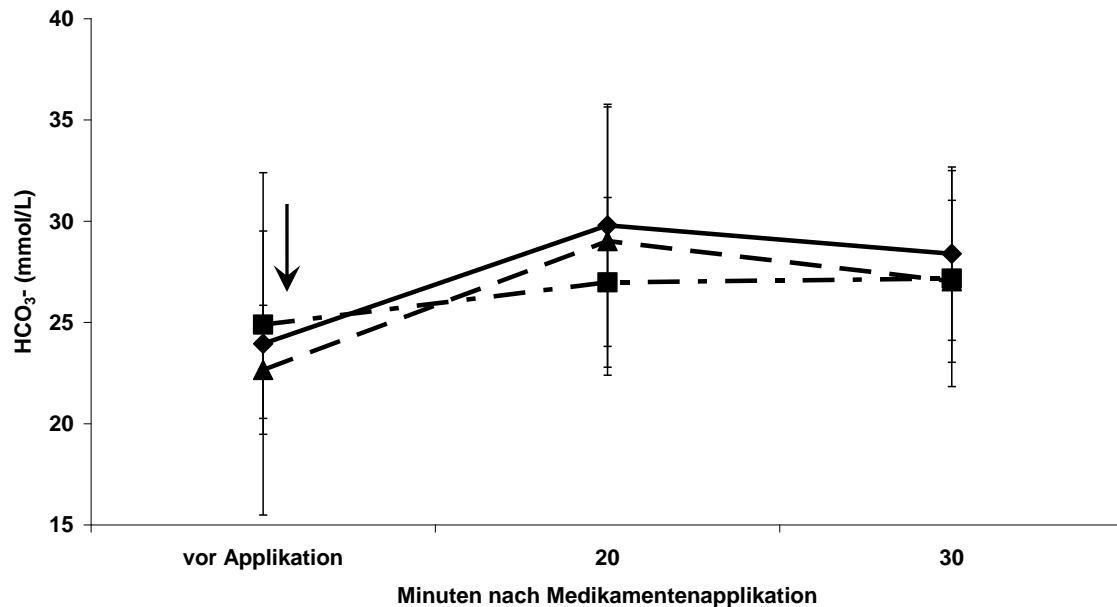


Abb. 27: Verlauf der venösen Bikarbonatkonzentration ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans

6.2.3.6 Die venöse Basenabweichung

Die Verläufe der Basenabweichung im venösen Blut in Abhängigkeit der drei Atemstimulantien wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei der Betrachtung der Veränderungen der Basenabweichung innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen gab es aber signifikante Unterschiede. Nach der Applikation von Doxapram kam es zu einem signifikanten Anstieg zwischen der Basenabweichung vor der Applikation des Medikaments von -5.31 ± 11.99 mmol/L auf den Wert nach 20 Minuten von 3.05 ± 6.60 mmol/L (Abb. 27, $p \leq 0.05$). Auch nach der Lobelinapplikation stieg die venöse Basenabweichung von ihrem Ausgangswert von -5.77 ± 5.24 auf 2.44 ± 7.27 mmol/L nach 20 Minuten an ($p \leq 0.05$).

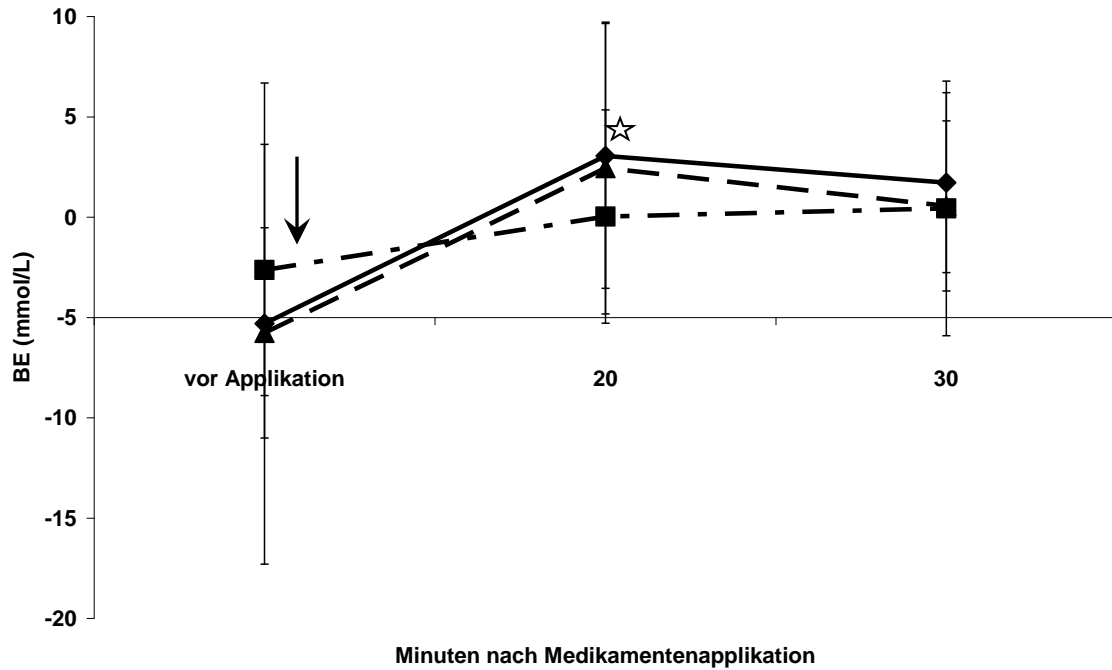


Abb. 28: Verlauf der venösen Basenabweichung ($\bar{x} \pm SD$) während 30 Minuten nach Applikation von Doxapram (n = 10; ◆), Prethcamid (n = 8; ■) oder Lobelin (n = 8; ▲), ↓ Zeitpunkt der Gabe des Atemstimulans
 ☆ der 20-Minuten-Wert nach Doxapram und Lobelin war signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ausgangswert

7 Diskussion

7.1 Einfluss der Behandlung von neugeborenen Kälbern mit Doxapram, Lobelin oder Prethcamid auf klinische, blutgasanalytische, hämatologische und ausgewählte spirometrische Parameter

Der Übergang vom intrauterinen zum extrauterinen Leben ist eine tiefgreifende Umstellung des neonaten Organismus, der von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Ein intaktes Atemzentrum sowie die korrekte Entfaltung der Lunge sind für ein Überleben des Kalbes unmittelbar nach der Geburt nötig. Sauerstoffmangel, Dystokien, zu langanhaltende und starke Zugkraft erschweren die Umstellung an das extrauterine Leben.

Störungen dieser Anpassung sind die Hauptursachen perinataler Mortalität bei neugeborenen Kälbern (Eigenmann 1981; Szenci 2003). Seit langem werden in der Veterinär-obstetrik neben den bekannten mechanischen Reanimationsmethoden immer wieder neue und praxisrelevante Methoden zur Erstversorgung lebensschwacher Kälber gesucht (Szenci 1986; Uystepuyst et al. 2002).

Die hier vorgelegte Studie soll die Wirksamkeit der oben genannten atemstimulierenden Medikamente auf ausgewählte spirometrische, klinische und blutgasanalytische Parameter aufzeigen.

7.1.1 Klinische Parameter

Innerhalb einer Minute nach Doxapraminjektion stieg die Atemfrequenz um 52% auf seinen maximalen Wert von 105 ± 33 Atemzüge/min an und blieb während der gesamten Messung über 90 Minuten höher als die Atemfrequenzen nach Applikation von Lobelin und Prethcamid.

Bleul et al. (2009) stellten ebenfalls einen Anstieg der Atemfrequenz neugeborener Kälbern nach Gabe von Doxapram fest. Dabei stieg die Atemfrequenz innerhalb 30 Sekunden um 59% an und erreicht ihren maximalen

Wert innerhalb von 10 Minuten, was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht. Der rasche Anstieg der Atemfrequenz, der durch Rezeptoren in der Aorta und der Karotisarterie oder direkt durch das Respirationszentrum ausgelöst wird und unabhängig von pO_2 und pCO_2 ist, wurde auch bei Fohlen (Giguère et al. 2007) und adulten Pferden (Taylor 1990) festgestellt. Giguère et al. (2007) untersuchten die Wirkung von Doxapram bei narkotisierten Fohlen in verschiedenen Dosierungen, wobei nach einer Initialdosis von 0.5 mg/kg KGW eine Infusion mit 0.03 mg/kg/min und danach von 0.08 mg/kg/min folgte. Nach der tieferen Doxapramdosierung erhöhte sich die Atemfrequenz um 60% gegenüber dem Ausgangswert und nach Gabe der höheren Dosierung gar um 180%. In der vorliegenden Studie kam es nach der Gabe von 40 mg Doxapram bei durchschnittlich 44 kg schweren Kälbern zu einer Erhöhung der Atemfrequenz, die der nach der niedrigen Dosierung beim Fohlen entsprach. Lobelin hatte in der vorliegenden Untersuchung keine Auswirkung auf die Atemfrequenz. Art et al. (1991) stellten demgegenüber nach Lobelinapplikation in einer Dosierung von 5 mg Lobelin bei Ponies eine 90 Sekunden dauernde Erhöhung der Atemfrequenz um das Dreifache fest. Da in unserer Studie dieselbe Dosierung von Lobelin verwendet wurde, kann das Ausbleiben einer Erhöhung der Atemfrequenz und das von diesen Autoren ebenfalls festgestellte Ansteigen des Atemzugvolumens um das sechsfache möglicherweise an den unterschiedlichen Messintervallen liegen. Unsere erste Messung fand erst eine Minute nach der Behandlung statt, wohingegen die erste Messung von Art et al. (1991) schon nach 5 Sekunden begann. In der Studie von Herholz et al. (2001) wurde ebenfalls die Wirkung von Lobelin bei gesunden Pferden sowie an subklinisch oder manifest an COPD erkrankten Warmblutpferden untersucht. Nach intravenöser Applikation von Lobelin in einer Dosierung von 0.2 mg/kg KGW ergab sich ein signifikanter Anstieg der Atemfrequenz, der zwischen 30 und 60 Sekunden dauerte. Auch dieser sehr kurze Effekt könnte mit den von uns gewählten Messintervallen verpasst worden sein.

Alle drei Atemstimulantien hatten keinen messbaren Einfluss auf die Herzfrequenz. Dies stimmt nicht mit der Studie von Bleul et al. (2010) überein, in der sich die Herzfrequenz 30 Sekunden nach einer Doxapramgabe während 10 Minuten vorübergehend um 29% erhöhte. Unter Umständen reagierten die in diese Studie verwendeten Kälber deutlicher auf zentral stimulierende Wirkstoffe, da sie unmittelbar nach der Geburt behandelt wurden und nicht einige Stunden zur Adaptation Zeit hatten.

Die gemessenen Körpertemperaturen der Kälber lagen während der gesamten Untersuchung zwischen 38.3 °C und 38.7 °C, was dem physiologischen Bereich neonataler Kälber entspricht (Bittrich et al. 2002). Somit ist der Einfluss der applizierten Medikamente auf die Körpertemperatur der Kälber unwahrscheinlich, jedoch war die durchschnittliche Körpertemperatur der mit Doxapram behandelten Kälber schon vor Beginn der Messungen signifikant höher als diejenige der mit Lobelin und Prethcamid behandelten Kälber. Da die Umgebungstemperatur sowie der Ablauf der Versuche konstant blieben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Lobelin oder Prethcamid die Körpertemperatur bis zum Beginn der nachfolgenden Messungen mit Doxapram erhöht hat.

7.1.2 Spirometrische Parameter

Die Ex- und Inspirationsvolumina stiegen innerhalb einer Minute nach der Gabe von Doxapram um 18% bzw. 29% an. Das Inspirationsvolumen blieb über einen Zeitraum von 30 Minuten höher als vor Medikamentengabe während das Expirationsvolumen schon 5 Minuten nach der Applikation wieder im Bereich vor Applikation des Medikamentes lag. Die Zunahme der Ex- und Inspirationsvolumina eine Minute nach Gabe des Doxaprams in dieser Studie kann vermutlich vor allem auf den Anstieg des Inspirations- und Expirationsflusses um 102% resp. 86% zurückgeführt werden.

Das Ex- und Inspirationsvolumen erhöhte sich ebenfalls nach der Gabe von Prethcamid. Allerdings war diese Erhöhung um 8% bzw. 15% geringer als nach

der Doxapramapplikation und auch nur nach der ersten Minute nachweisbar. Dieser kurze und schwache Anstieg der Ex- und Inspirationsvolumina führte allerdings nicht zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens, was vermutlich an der nur sehr kurzen Veränderung der der Ex- und Inspirationsvolumina lag.

Im Gegensatz dazu stieg das Atemminutenvolumen in der ersten Minute nach Verabreichung von Doxapram um 106% an, was vermutlich neben den deutlich erhöhten Atemzugvolumen auch in dem Anstieg der Atemfrequenz begründet ist. Bei Lämmern im Alter von 2 bis 6 Tagen erhöhte Doxapram das Atemminutenvolumen um 57 % (Bairam et al. 1990). Die dabei verwendete Dosis lag mit 2.5 mg/kg KGW deutlich höher als die in der vorliegenden Studie verwendete (40 mg i.v. bei durchschnittlich 45 kg schweren Kälbern). Bei 1 bis 3 Tage alten, narkotisierten Fohlen mit induzierter Hyperkapnie bewirkte Doxapram mit einer Initialdosis von 0.5 mg/kg KGW gefolgt von einer Infusion mit 0.03 mg/kg/min oder von 0.08 mg/kg/min eine Erhöhung des Atemminutenvolumens nach niedriger und hoher Dosierung von Doxapram um 96% bzw. 165%. Dies entspricht den vorliegenden Ergebnissen bei neugeborenen Kälbern.

Bei adulten Pferden war der Effekt einer einmaligen Gabe von Doxapram nur gerade 5 Minuten nachweisbar, d.h. eine kontinuierliche intravenöse Infusion wäre notwendig, um einen länger dauernden Effekt zu erzielen (Wernette et al. 1986; Taylor 1990; Aguilera-Tejero et al. 1997; Giguère et al. 2007). Unter Umständen reagieren adulte Tiere geringer auf Doxapram oder aber es wird von diesen schneller eliminiert.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Studien ergaben weder die spirometrischen Messungen noch die Blutgasanalysen Auswirkungen von Lobelin nach intravenöser Gabe auf die Atmung. So wurde nach Applikation von Lobelin in einer Dosierung von 0.25 mg/kg bei Kälbern der Rassen Holstein und blauen Belgiern und einem Körpergewicht von 143 ± 20 kg ein erhöhtes Atemminutenvolumen gemessen (Bureau et al. 1999).

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung verschiedener Dosierungen von Lobelin untersucht. Auch in dieser kam es bei einer Dosis von 0.25 mg/kg KGW, welche auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde, zu einem signifikanten

Anstieg der Atemfrequenz, des Atemminutenvolumens und des Atemzugvolumens. Diese Resultate wurden an Kälber in einer Altersgruppe zwischen 15 und 365 Tagen erhoben und können nicht unkritisch auf andere Altersgruppen übertragen werden (Bureau et al. 1999a). So ist es möglich, dass der fehlende Effekt der Lobelingabe in unserer Studie auf das frühe Alter der Kälber zurückzuführen ist.

Auch bei anderen Tierarten konnte nach Lobelinapplikation ein Anstieg der Atemfrequenz sowie ein Anstieg des Atemzugvolumens gezeigt werden (Winnie 1973; Herholz et al. 2001). In einer ähnlichen Dosierung des Lobelins, wie sie in unserer Studie verwendet wurde, war bei bis zu 10 Tage alten Fohlen (Marlin et al. 1997) und bis zu 14 Tage alten Kälbern eine geringere Wirkung des Lobelins auf die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen und das Atemzugvolumen festzustellen als bei adulten Tieren (Bureau et al. 1999a). Auch daraus lässt sich vermuten, dass die Wirkung von Lobelin dosis- und altersabhängig ist.

In keiner der drei Messgruppen gab es über die gesamte Messdauer signifikante Unterschiede der T_{exp}/T_{in} . Im Gegensatz zur hier vorgelegten Studie hatten Giguère et al. (2007) nach initialer Dosis von 0.5 mg/kg gefolgt von einer Infusion (0.03 mg/kg/min oder 0.08 mg/kg/min) von Doxapram bei Fohlen mit induzierter respiratorischer Azidose signifikante Änderungen von T_{exp}/T_{in} , welche immer mit dem Serumspiegel im Blut korrelierten. Bei tiefer Dosierung stieg T_{exp}/T_{in} von 1/5.7 auf 1/3.2 und bei hoher Dosierung auf 1/2.9. Ein Anstieg wurde auch in Studien mit adulten Pferden nachgewiesen, wobei der Effekt von Doxapram aber nur über 5 Minuten anhielt (Wernette et al. 1986; Taylor 1990; Aguilera-Tejero et al. 1997; Giguère et al. 2007). Im Gegensatz zu unserer Studie, in der nur klinisch gesunde Kälber untersucht wurden, wurden die Fohlen anästhesiert und einer respiratorisch induzierten Azidose ausgesetzt, bevor der Einfluss des Doxaprams getestet wurde. So könnte die Anästhesie oder die Azidose einen Einfluss auf das Verhältnis von Inspiration und Expiration haben, was den Unterschied zu den von uns untersuchten Kälbern erklären könnte. Auch könnten hier tierartspezifische Unterschiede vorliegen.

7.1.3 Arterielle Blutgasparameter

Ein schneller Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks neugeborener asphyktischer Kälber ist für deren Überleben essentiell. In den ersten 12 Lebensstunden erhöht sich bei gesunden bovinen Neonaten der arterielle Sauerstoffpartialdruck von durchschnittlich 45 mmHg auf 72 mmHg (Bleul et al. 2007). Eine schwerwiegende Asphyxie kann bei Neugeborenen und Tieren aller Spezies zur Beeinträchtigung der Atemtätigkeit oder sogar zur Apnoe mit Unterdrückung des Atemzentrums führen (Daniel et al. 1966; Phillips et al. 2001). Dies kann innerhalb kürzester Zeit zum Tod führen, wenn die Atemtätigkeit und damit die Sauerstoffaufnahme nicht stimuliert werden kann. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck wurde bei den von uns untersuchten Kälbern durch die Applikation von Doxapram entsprechend erhöht. Auch bei 1 bis 3 Tage alten, klinisch gesunden, anästhesierten Fohlen mit induzierter respiratorischer Azidose wurde nach Applikation von Doxapram ein signifikanter Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes und des pH-Wertes erreicht (Giguère et al. 2007). Doxapram wirkt somit über die Erhöhung des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz effektiv auf den Sauerstoffpartialdruck während Lobelin den Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck bei neonaten Kälbern nicht zu ändern vermag. Hier ist anzunehmen, dass die bereits diskutierte mangelnde Stimulation der Atemfunktion dafür verantwortlich ist.

In dieser Studie änderten sich der Sauerstoff- sowie der Kohlendioxidpartialdruck über die Zeit nach Prethcamidgabe, so dass 90 bzw. 30 Minuten nach Injektion von Prethcamid höhere Sauerstoffpartialdrücke und signifikant tiefere Kohlendioxidpartialdrücke gegenüber dem Ausgangswert feststellbar waren, was auf eine Verbesserung der Atmung hinweisen würde. Trotzdem verursachte Prethcamid keine messbaren Änderung des Atemminutenvolumens, jedoch einen unmittelbaren, kurzfristigen Anstieg des Atemzugvolumens. Eventuell sind die respiratorischen Veränderungen so gering, dass sie spirometrisch nicht erfasst werden konnten und erst nach einer längeren Zeit im Blut feststellbar sind. Ein deutlicher Effekt des Prethcamids könnte möglicherweise nur bei Tieren

mit einem sehr hohen Kohlendioxidpartialdruck ausgeprägter zum Vorschein kommen, obschon angenommen wird, dass sein Effekt unabhängig vom Kohlendioxidpartialdruck ist (Anderton and Harris 1963).

In der ersten Minute nach der Doxapramapplikation fiel der arterielle Kohlendioxidpartialdruck um 23% innerhalb von einer Minute ab. Auch Bleul et al. (2010) stellten fest, dass der arterielle Kohlendioxidpartialdruck nach Doxapraminjektion absinkt und zwar um 40%. In der vorliegenden Studie fiel dieser jedoch nur um 23%. Auch hier könnte der Alterunterschied der untersuchten Kälber eine Rolle spielen, da in der oben genannten Studie die Kälber unmittelbar nach der Geburt untersucht wurden. Diese haben vermutlich einen höheren Kohlendioxidpartialdruck als die von uns untersuchten Kälber, so dass bei diesen der Ausgleich deutlicher ausfällt.

Der Effekt von Doxapram kann wiederum durch das erhöhte Atemzugvolumen und die erhöhte Atemfrequenz erklärt werden. In Folge dieser Hyperventilation kommt es zu einem Absinken des $p\text{CO}_2$ im arteriellen Blut, da bei ungestörter Lungenfunktion dabei die Kohlendioxidabgabe erhöht wird. Dies könnte besonders bei Kälbern post natum von Vorteil sein, da sie zumeist einen sehr hohen Kohlendioxidpartialdruck von durchschnittlich 67 mm Hg aufweisen und somit der respiratorische Anteil der zumeist vorliegenden Azidose schnell ausgeglichen werden kann (Bleul et al. 2007). Die signifikante Senkung des $p\text{CO}_2$ bleibt über den gesamten Messzeitraum von 90 Minuten erhalten. Auch in einer Studie, in der azidotische, per Kaiserschnitte geborene Kälber mit Doxapram behandelt wurden, konnte ein signifikantes Absinken des Kohlendioxidpartialdrucks 60 Minuten post partum festgestellt werden (Szenci 1986). Dieses Absinken war tiefer als bei unbehandelten Kontrollkälbern (Herfen 1997).

Wie auch schon in anderen Untersuchungen gezeigt, stieg der pH-Wert nach der Doxapramapplikation an (Bleul et al. 2010). Grund dafür dürfte die Hyperventilation sein, in deren Folge verstärkt CO_2 abgeatmet wird.

Bei asphyktischen Kälbern kann so der Zeitraum, während dessen ein asphyktisches Kalb tiefen pH-Werten sowie hohen Kohlendioxidkonzentrationen

und somit einer Blut- und Gewebsazidose, Apnoe oder gar der Unterdrückung des Atemzentrums ausgesetzt ist, durch die Anwendung von Doxapram massiv verkürzt werden.

Der tiefe paCO_2 durch die Hyperventilation nach Doxapramgabe verschiebt das Kohlensäure-Bikarbonat-Gleichgewicht in Richtung der Bildung von CO_2 und H_2O (Meyfeldt 2004), was mit einem Absinken der Bikarbonatkonzentration und des BE einhergeht. Schon 5 Minuten nach der Injektion erreichte die Bikarbonatkonzentration den tiefsten Wert der gesamten Messung und glich sich bis zum 90-minütigen Messzeitpunkt wieder dem Ausgangswert an. Dieser Verlauf gleicht dem des pCO_2 , was ebenfalls auf eine respiratorische Ursache der Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt hindeutet.

Während in der hier vorliegenden Studie kein Effekt des Prethcamid auf die Parameter des Säure-Basen-Haushalt feststellbar war, bewirkte Prethcamid in einer anderen Studie, im Gegensatz zu unbehandelten Kontrolltieren, Änderungen des pH und BE (Szenci 1986). In einer Dosierung von 0.7 - 2.2 mg/kg KGW gab es bei nicht-azidotischen Kälbern, die via Kaiserschnitt zur Welt kamen, ein signifikantes Absinken dieser beiden Parameter 10 und 60 Minuten nach der Geburt (Szenci 1986). Mögliche Ursachen hierfür können, neben den unterschiedlichen Dosierungen des Medikamentes, sein, dass die Kälber in einem azidotischen Zustand waren.

7.1.4 Venöse Blutgasparameter

Im Gegensatz zu den arteriellen Blutgasparametern wurde bei den venösen Blutgasparametern der Wert vor der Medikamentengabe nicht bestimmt. Die erste Messung fand erst eine Minute nach Gabe der Atemstimulantien statt.

Änderungen nach der Doxapraminjektion waren nur bei der Messung des pH und des BE signifikant. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die meisten signifikanten Veränderungen bei den arteriellen Blutgasparametern zwischen dem Wert vor und dem Wert nach der ersten Medikamentenapplikation nach 60

Sekunden stattfanden. Da der erste Wert nicht erhoben wurde, konnten diese Veränderungen im venösen Blut nicht erfasst werden.

Im Gegensatz zum arteriellen Sauerstoffpartialdruck, bei dem keine Änderungen über die Zeit festzustellen waren, gab es im venösen Blut im Verlauf der Messungen einen signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks zwischen der 1. und 5. Minute nach der Applikation von Prethcamid. Möglicherweise ist dies darin begründet, dass im arteriellen Blut dieser Anstieg unmittelbar nach der Gabe des Prethcamid stattfand und nach der ersten Minute schon nicht mehr festzustellen war.

Der venöse Kohlendioxidpartialdruck nach der Doxapraminjektion war in der ersten Messminute signifikant tiefer als diejenigen nach Prethcamidapplikation. Möglich wäre, dass durch die sofortige Wirkung des Doxaprams nach einer Minute schon soviel CO₂ abgeatmet wurde, dass der Kohlendioxidpartialdruck auch im venösen Blut nach Doxapramapplikation im Vergleich zum langsamer wirkenden Prethcamid gesunken ist.

Der pH-Wert nach Doxapramverabreichung fiel über den Messzeitraum ab, während der Verlauf nach Prethcamidadministration 15 Minuten nach dessen Gabe anstieg. Der Abfall nach Doxapram ist mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Ausgleich des massiven pH-Anstiegs aufgrund des Abfalls des pCO₂ unmittelbar nach der Medikamentengabe geschuldet. Die Veränderungen nach Prethcamidgabe können die Folge der protrahierten Wirkung des Medikaments sein. Auch könnten sie physiologisch sein und nicht im Zusammenhang mit der Medikamentengabe stehen, da sich auch bei unbehandelten Kälbern der pH-Wert in den ersten Stunden nach der Geburt steigt und sich an den physiologischen Wert älterer Tiere anpasst (Eigenmann 1981; Szenci et al. 1988; Bleul 2008).

Durch die Anwendung von Lobelin wurden keine Veränderungen im venösen Blut erreicht. Ob eine andere Dosierung, Applikationsart oder Messmethode bei der Anwendung von Lobelin zu anderen Ergebnissen führen würde, müsste in weiteren Studien abgeklärt werden.

7.2 Schlussfolgerung für den ersten Teil der Studie

Die Durchführung der spirometrischen Messungen war gut zu bewerkstelligen und das verwendete Equipment erwies sich als praktikabel. Die Narkosemaske aus Plexiglas verhinderte sicher das Ausströmen der Atemluft an der dem Spirometer abgewandten Seite und war einfach zu handhaben. Nach kurzer Gewöhnungszeit an die Narkosemaske wurde diese von den Neonaten gut akzeptiert und führte zu keinerlei Aufregung der Tiere. Nicht ohne Probleme erwies sich hingegen das Setzen des arteriellen Ohrkatheters. Bei einigen Kälbern musste deshalb ein arterieller Femoraliskatheter gesetzt werden. Dieser konnte aber nicht so sicher wie der Ohrkatheter fixiert werden und rutschte in einigen Fällen wieder aus der Arteria femoralis, so dass nicht alle Messungen vollständig durchgeführt werden konnten.

Die Atemstimulation mit Doxapram und Lobelin ist durch das Vorhandensein eines Venenverweilkatheters einfach durchzuführen. Auch die orale Verabreichung von Prethcamid am eintägigen Kalb ist gut durchzuführen. In dieser Studie war der Effekt der oralen Gabe von Prethcamid auf die untersuchten Atmungsparameter und die Blutgase minimal. Signifikante Effekte bei den Parametern arterieller Sauerstoffpartialdruck und arterieller Kohlendioxidpartialdruck, venöser Sauerstoffpartialdruck, venöse Sauerstoffsättigung und venöser pH-Wert konnten dabei vor allem zu den letzten Messungen im Versuchszeitraum festgestellt werden, was für die Therapie einer akuten Asphyxie unmittelbar post natum weniger geeignet ist.

Grundsätzlich stellt sich zudem die Frage, ob nur bei hochgradig azidotischen, hypoxischen und hyperkapnischen Kälbern ein messbares Ansprechen des Atemzentrums nach Applikation der Medikamente Lobelin und Prethcamid induziert werden kann oder ob eine andere Applikationsart oder Dosierung zum Ansprechen führen würde.

Doxapram führte zu ausgeprägten Änderungen der spirometrischen, Blutgas- und Säure-Basen-Parametern. Eine schnelle Erhöhung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens und eine damit verbundene Erhöhung des

Atemminutenvolumens konnte nur nach der Applikation von Doxapram erreicht werden. Die respiratorische Stimulation durch Doxapram führte insbesondere zu einer deutlichen und schnellen Abgabe von Kohlendioxid, wodurch der respiratorische Anteil einer asphyxiebedingten Azidose effektiv behandelt werden kann (Richter 2005). Allerdings setzt das eine ungestörte Lungenfunktion voraus (Bleul et al. 2010). Diese erwünschten Effekte von Doxapram scheinen somit auch für die Behandlung neonater asphyktischer Kälber geeignet zu sein, da sie die postnatale hypoxische Phase und auch die Dauer der respiratorischen Azidose verkürzen sollten.

Im den klinischen Untersuchungen und in den klinisch-chemischen Parametern der neonaten Kälber wurden während der Untersuchungsdauer keine unerwünschten Wirkungen der Medikamente festgestellt, so dass von einer sicheren Anwendung ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse der Studie führen zum Schluss, dass die medikamentöse Atemstimulation asphyktischer Kälber einzig durch die Doxapraminjektion in der angegebenen Dosierung und Applikationsart von 40mg i.v. effektiv ist.

7.3 Diskussion zweiter Teil der Studie

7.4 Vergleich der klinischen und blutgasanalytischen Parameter von neugeborenen Kälbern, die direkt nach der Geburt mit Doxapram, Prethcamid oder Lobelin behandelt wurden

7.4.1 Herz-, Atemfrequenz und Körpertemperatur

Bei der Atemfrequenz gab es nur nach der Gabe der mit Doxapram behandelten Kälber signifikante Unterschiede im Verlauf der Messung. Die Atemfrequenz blieb deutlich höher als diejenige der mit Lobelin und Prethcamid behandelten Kälber und glich sich erst bei der letzten Messung nach 60 Minuten der Atemfrequenz an diejenige mit Lobelin und Prethcamid behandelten Kälbern an. Eine erwünschte Atemstimulation wurde durch die Applikation von Lobelin und Prethcamid nicht erreicht, sie blieben auf diesen Parameter unwirksam. Die Atemfrequenz vor Doxapraminjektion war allerdings schon bei der ersten Messung höher, als diejenige vor der Lobelininjektion. Die Ursache hierfür konnte aus den bestimmten Parametern nicht festgestellt werden.

Die Körpertemperatur sank während der gesamten Messung kontinuierlich aber nicht signifikant ab. Dies ist für Kälber post natum physiologisch und ist unabhängig von der medikamentösen Behandlung. Einerseits ist die Aussentemperatur deutlich tiefer als die Temperatur im Uterus, andererseits verlieren die durch das Fruchtwasser feuchten Kälber an Wärme.

7.4.2 Blutgasparameter

Die arteriellen Blutgasparameter der drei Behandlungsgruppen zeigten während der gesamten Messzeit keine signifikanten Unterschiede. Auch die Anfangswerte wiesen keinerlei signifikante Unterschiede auf. Eine Erklärung dafür, dass keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren, könnte in der Wahl der Messzeitpunkte liegen. Diese waren bei 10 und 60 Minuten nach Applikation der Medikamente und sind womöglich zu spät gewählt, um noch Unterschiede

feststellen zu können. Es wäre also möglich, dass Unterschiede vor der ersten Messung, wie sie im ersten Teil der Studie feststellbar waren, aufgetreten sind, welche mit den hier gewählten Messintervallen nicht erkannt wurden.

Die Verläufe des venösen pO_2 sowie der venösen sO_2 stiegen nach Lobelin- und Prethcamidapplikation signifikant an. Auch nach Doxapramapplikation stieg der venöse pO_2 an, jedoch nicht signifikant ($p = 0.39$). Gründe für diese Anstiege wären, dass sich im Verlauf der ersten halben Stunde nach Geburt durch den starken Stimulus der vorhandenen Hyperkapnie und Hypoxie und die Etablierung einer effektiven Atmung deutlich vermehrt Sauerstoff aufgenommen wird, ohne dass ein messbarer Einfluss der Medikamente besteht. Im Gegensatz dazu hatten die Kälber im ersten Teil der Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung schon einen relativ konstanten pO_2 erreicht, so dass der Effekt der Applikation von Doxapram messbar wurde.

So zeigen nicht-azidozische und azidotische Kälber innerhalb der ersten 24 Lebensstunden auch ohne medikamentöse Behandlung eine Anpassung an die physiologischen Blutgas- und Säurebasenwerte (Bleul et al. 2007), wobei sich die nicht-azidotischen Kälber signifikant schneller als die azidotischen Kälber anpassten (Varga et al. 2001).

Ein Absinken des venösen pCO_2 war nur nach der Doxapraminjektion festzustellen. Möglicherweise wurde durch die Gabe von Doxapram die Atemfrequenz so stark erhöht, dass das kumulierte CO_2 in kurzer Zeit abgeatmet wurde. Allerdings bestand bereits vor der Doxapramapplikation eine deutliche höhere Atemfrequenz gegenüber den anderen Gruppen, so dass auch diese für die vermehrte Abatmung des CO_2 verantwortlich sein könnte.

Die venöse Bikarbonatkonzentration stieg initial während der gesamten Messung bei allen untersuchten Medikamenten an, doch nur nach der Lobelininjektion war der Anstieg signifikant. Die Anpassung ans extrauterine Leben führt automatisch und unabhängig von Medikamenten zu einem gewissen Absinken der Bikarbonatkonzentration. Die metabolische Azidose, die die meisten Kälber unter der Geburt aufweisen führt zu einem Verbrauch des Bikarbonats, was mit einem Absinken der Bikarbonatkonzentration und einem Absinken des BE einhergeht.

Nach der Geburt kommt es zu einem Ausgleich dieser Verschiebung über eine renale Rückgewinnung des Bikarbonats sowie über dessen Bildung aus dem vermehrt vorhandenen CO_2 und H_2O (Bleul et al. 2007). Der hier festgestellte Anstieg der Bikarbonatkonzentration bei den in dieser Studie untersuchten Kälber liegt aber wohl in erster Linie daran, dass die azidotischen Kälber ($\text{pH} \leq 7.1$ und $\text{BE} \leq -7 \text{ mmol/l}$) 5.4 %iges Natriumhydrogenkarbonat zum Ausgleich der Blutazidose bekamen.

Der venöse pH-Wert nach der Doxapraminjektion stieg schon nach der ersten Messung signifikant an und blieb während der gesamten Messung signifikant höher als der zu Beginn gemessene Ausgangswert. Dieser deutliche Anstieg ist wohl ebenfalls hauptsächlich in der Behandlung mit Natriumhydrogenkarbonat begründet. Bei unbehandelten Kälbern stieg der pH im gleichen Zeitraum nämlich nur um durchschnittlich 0.06 (Bleul et al. 2007) und nicht wie bei den hier untersuchten Kälbern um 0.2.

In der venösen Basenabweichung gab es nach Doxapram- und Lobelingabe signifikante Anstiege über die Messdauer. All diese Ergebnisse können aber auch die Ursache der Natriumhydrogenkarbonatinfusion sein und sind deshalb nicht auf die Atemstimulation zurückzuführen.

7.5 Schlussfolgerung zweiter Teil der Studie

Auch im zweiten Teil der Studie scheint Doxapram das potenteste Atemstimulans der drei getesteten Medikamente zu sein. Die wichtigsten Parameter für die Behandlung asphyktischer Kälber (Atemfrequenz, pH-Wert, pCO_2 , und BE) ändern sich signifikant. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, denn die veränderten Parameter waren teilweise schon vor der Behandlung von denen der anderen Medikamente unterschiedlich. Zudem wurden die Verläufe durch die Gabe von Natriumhydrogenkarbonat beeinflusst. Somit stellt sich die Frage, weshalb, im Gegensatz zum ersten Teil der Studie, nach Doxapraminjektion keine signifikanten Unterschiede im Verlauf von pO_2 und sO_2 festzustellen sind.

Es ist möglich, dass die physiologischen Veränderungen der venösen Blutgase nach der Geburt der Kälber so gross sind, dass der Effekt von Doxapram nicht zum Vorschein kommt. Leider war eine konstante oder zumindest frequente Messung der arteriellen Blutgase im zweiten Teil der Studie nicht möglich. Andererseits hatten die in diesem Teil der Studie verwendeten Kälber zum grossen Teil nur eine gering- bis mittelgradige Asphyxie, so dass eine Störung der Atemfunktion bei den meisten verwendeten Probanden nicht vorhanden oder nur mässig ausgeprägt war. Weiterführende Studien über die Wirkung der verwendeten Atemstimulanzien auf die arteriellen Blutgase in der ersten Lebensstunde von Kälbern, die mit einer hochgradigen fetalen Asphyxie entwickelt werden, sind in diesem Fall zu empfehlen.

8 Literaturübersicht

AGUILERA-TEJERO, E., J. R. PASCOE, B. L. SMITH und M. J. WOLINER (1997): The effect of doxapram-induced hyperventilation on respiratory mechanics in horses. *Res Vet Sci* 62, 143-146.

AMMANN, H., M. BERCHTOLD und F. SCHNEIDER (1974): Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse bei normalen und asphyktischen Kälbern. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 87, 66 - 68.

ANDERTON, J. und E. HARRIS (1963): Ventilatory effects of prethcamide in healthy young men. *Brit J Pharm Chemoth* 20, 139-149.

APGAR, V. (1953): A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32, 260-267.

ART, T., D. DESMECHT, H. AMORY und P. LEKEUX (1991): Lobeline-induced hyperpnea in equids. Comparison with rebreathing bag and exercise *Zentralbl Vet Med A* 38, 148-152.

BAIER, W. und F. SCHÄTZ (1981): *Tierärztliche Geburtskunde*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

BAIRAM, A., P. W. BLANCHARD, K. MULLAHOO, K. BEHARRY, N. LAUDIGNON und J. V. ARANDA (1990): Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profiles of keto-doxapram and doxapram in newborn lambs. *Pediatr Res* 28, 142-146.

BALDWIN, D., J. PILLOW, J. STOCKS und U. FREY (2006): Lung-function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. *Pediatr Pulm* 41, 391-419.

BARRINGTON, K. J., N. N. FINER, K. L. PETERS und J. BARTON (1986): Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr* 108, 124-129.

BERETTA, C., R. FAUSTINI und G. GALLINA (1973): Analeptic medication in domestic animals: species differences observed with doxapram and combinations of it with other stimulants. *Vet Rec* 92, 217-221.

BITTRICH, MOREL, PHILIPONA, ZBINDEN, HAMMON und BLUM (2002): Physiological traits in preterm calves during their first week of life. *J Anim Physiol An N* 86, 185-198.

BLEUL (2008): Peripartal monitoring of the bovine fetus and consequences for

therapy of asphyxia. Habilitation Thesis, Clinic of Reproductive Medicine. Zurich, Switzerland

BLEUL, SCHWANTAG und KÄHN (2007): Blood gas analysis of bovine fetal capillary blood during stage II labor
Theriogenology 69, 245-251.

BLEUL, U. (2009): Respiratory distress syndrome in calves. *Vet Clin N Am-Food A* 25, 179-193.

BLEUL, U., C. BACHOFNER, H. STOCKER, M. HASSIG und U. BRAUN (2005): Comparison of sodium bicarbonate and carbicarb for the treatment of metabolic acidosis in newborn calves. *Vet Rec* 156, 202-206.

BLEUL, U., B. BIRCHER, R. S. JUD und A. P. N. KUTTER (2010): Respiratory and cardiovascular effects of doxapram and theophylline for the treatment of asphyxia in neonatal calves. *Theriogenology* 73, 612-619.

BLEUL, U., B. LEJEUNE, S. SCHWANTAG und W. KAHN (2007): Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. *Vet Rec* 161, 688-691.

BOPP, P., G. DRUMMOND, J. FISHER und J. MILIC-EMILI (1979): Effect of doxapram on control of breathing in cats. *Can Anaesth Soc J* 26, 191-195.

BRACHER, V., R. VON FELLEBERG, C. WINER, G. GRUENIG, M. HERMAN und A. KRAEHENMANN (1991): An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Vet J* 23, 136-141.

BUESS, C., P. P., W. GUGGENBÜHL und E. KOLLER (1989): A pulsed diagonal-beam ultrasonic airflow meter. *J Appl Physiol* 67, 2639.

BUESS, C., P. PIETSCH, W. GUGGENBÜHL und E. KOLLER (1986): Design and construction of a pulsed ultrasonic air flowmeter. *IEEE T Bio-Med Eng* 33, 768-774.

BUREAU, F., J. COGHE, C. H. UYSTEPRUYST, D. DESMECHT und P. LEKEUX (1999): Maximal Ventilation Assessment in Healthy Calves. *Vet J* 157, 309-314.

BUREAU, F., C. H. UYSTEPRUYST, J. COGHE, M. L. VAN DE WEERDT und P. LEKEUX (1999a): Spirometric Variables Recorded after Lobeline Administration in Healthy Friesian and Belgian White and Blue Calves: Normal Values and Effects of Somatic Growth. *Vet J* 157, 302-308.

CRIÉE, C., D. BERDEL, D. HEISE, P. KARDOS, D. KÖHLER, W. LEUPOLD, H. MAGNUSSEN, W. MAREK, R. MERGET, H. MITFESSEL, M. ROLKE, S. SORICHTER, W. WORTH und H. WUTHE (2006): Recommendations on spirometry by Deutsche Atemwegsliga, 576-584.

DANI, C., G. BERTINI, M. PEZZATI, S. PRATESI, L. FILIPPI, M. TRONCHIN und F. F. RUBALTELLI (2006): Brain hemodynamic effects of doxapram in preterm infants. *Biol Neonate* 89, 69-74.

DANIEL, S., G. DAWES, L. JAMES und B. ROSS (1966): Analeptics and the resuscitation of asphyxiated monkeys. *Brit Med J* 2, 562-563.

DE VILLIERS, G. S., A. WALELE, P. L. VAN DER MERWE und N. N. KALIS (1998): Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. *J Pediatr* 133, 149-150.

EIGENMANN, SCHOON, JAHN und GRUNERT (1984): Neonatal respiratory distress syndrome in the calf. *Vet Rec* 114, 141-144.

EIGENMANN, U. J. (1981): Der Einfluss geburtshilflicher Massnahmen auf die Lebensfähigkeit neugeborener Kälber. *Prakt Tierarzt* 62, 933-942.

EIGENMANN, U. J. E., E. GRUNERT und K. LUETGEBRUNE (1983): Asphyxie des Kalbes. *Prakt Tierarzt* 64, 603 - 611.

ENGELHARDT und BREVES (2000): Physiologie der Haustiere, Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart

FLEMING, P. J. (1980): Neonatal respiratory distress. *Practitioner* 224, 1239-1244.

GIGUÈRE, S., L. SANCHEZ, A. SHIH, N. SZABO, A. WOMBLE und S. ROBERTSON (2007): Comparison of the effects of caffeine and doxapram on respiratory and cardiovascular function in foals with induced respiratory acidosis. *Am J Vet Res* 68, 1407-1416.

GRUNERT, E. (1993): Pathologie der Früchte, Neugeborenen und Säuglinge. In: Tiergeburtshilfe, Hrsg.: J. Richter und R. Götze, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 524-559

GUPTA, P. und J. DUNDE (1973): Hastening of arousal after general anaesthesia with doxapram hydrochloride. *Brit J Anaesth* 45, 493-496.

GUSTIN, D. GROOTE, DHEM, BAKIMA und LOMBA (1988): A comparison of pO₂, pCO₂, pH and bicarbonate in blood from the carotid and coccygeal arteries of calves. *Vet Res Commun* 12, 343-346.

GUSTIN, P., M. BAKIMA, T. ART, P. LEKEUX, F. LOMBA und K. VAN DE WOESTIJNE (1988): Pulmonary function values and growth in Belgian white and blue double-muscled cattle. *Res Vet Sci* 45, 405-410.

HERFEN, K. (1997): Überprüfung verschiedener Therapiemodelle bei der neonatalen Atemdepression des Kalbes unter Berücksichtigung klinischer und blutgasanalytischer Vitalitätskriterien, Dissertation Universität Giessen

HERHOLZ, C., R. STRAUB und A. BUSATO (2001): The variability and repeatability of indices derived from the single-breath diagram for CO₂ in horses with chronic obstructive pulmonary disease and the effect of Lobelin hydrochloride on these indices. *Vet Res Commun* 25, 401-412.

HIRSH, K. und S. WANG (1974): Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to pentylenetetrazaol. *J Pharmacol Exp Ther* 189, 1-11.

JENSEN, A., U. LANG und G. BRAEMS (1989): Die Dynamik des Kreislaufschocks unreifer und reifer Feten bei akuter Asphyxie. *Perinatale Med* 13, 223-224.

KASARI, T. R. (1999): Metabolic acidosis in calves. *Vet Clin N Am-Food A* 15, 473-486

KÄSTNER, S. B. R., D. J. MARLIN, C. A. ROBERTS, J. A. AUER und P. LEKEUX (2000): Comparison of the performance of linear resistance and ultrasonic pneumotachometers at rest and during lobeline-induced hyperpnoea. *Res Vet Sci* 68, 153-159.

KLINKE, R. und S. SILBERNAGEL (1996): *Lehrbuch der Physiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KNOTTENBELT, D. C., N. HOLDSTOCK und J. E. MADIGAN (2001): *Equine Neonatology* Saunders, 71-74

KÖCHLI (1969): Clinical experiences with the respiratory stimulant Respirot especially in asphyxia of newborn calves. *Schweiz Arch Tierh* 111, 28-32.

MARLIN, D., N. SMITH, C. HOLLINGWORTH, C. ROBERTS, R. SCHROTER, W. ALLEN, P. ROSSDALE, J. OUSEY und P. LEKEUX (1997): Preliminary investigation into the use of lobelin to assess respiratory capacity and mechanics in 10 day old foals. In: 15th Comparative Respiratory Society Meeting, Liège, Belgium, 2-8

MARTIN, W., S. KUMAR und J. SLOAN (1988): Opioid and nicotinic medullary hyperalgesic influences in the decerebrated rat. *Pharmacol Biochem Behav* 29, 725-731.

MAURER-SCHWEIZER, H. und K. WALSER (1977): Azidose und klinischer Zustand bei asphyktischen Kälbern. Berl Münch Tierärztl Wschr 90, 369-371.

MAURER-SCHWEIZER, H., U. WILHELM und K. WALSER (1977): Blutgase und Säure-Basen-Haushalt bei lebensfrischen Kälbern in den ersten 24 Lebensstunden. Berl Münch Tierärztl Wschr 90, 192 - 196.

MERILAINEN, P., Hanninen, H., TUOMAALA, L. (1993): A novel sensor for routine continuous spirometry of intubated patients. J Clinical Monitor 9, 374-380.

MITCHELL, R. A. und D. A. HERBERT (1975): Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid-body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. Anesthesiology 42, 559-566.

MEYFELDT, B. K. (2004): Die Blutgasfibel, Radiometer GmbH, Willich

NASTI, E. und H. LAUFENSTEIN-NASTI (1955): The use of lobelin as a respiratory stimulant in small animal practice. Can Anaesth Soc J 19, 313-314.

PHILLIPS, ZIDEMAN, WYLLIE, RICHMOND und V. REEMPTS (2001): A statement from the Paediatric Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council: European Resuscitation Guidelines 2000 for Newly Born Life Support, Resuscitation 2235-2239.

PICKEL, M., W. ZAREMBA und E. GRUNERT (1989): Comparison of arterial and venous blood gas and acid-base values in prematurely born healthy calves or calves with a late asphyxia. Zbl Vet Med A 36, 653-663.

PIERCE, R. (2005): Spirometry: an essential clinical measurement Aust Fam Physician 34, 513-608.

RAPPOLT, R. S., D. INABA und G. GAY (1980): NAGD regime (naloxone (Narcan), activated charcoal, glucagon, doxapram (Dopram)) for the coma of drug-related overdoses. Clin Toxicol 16, 395-396.

RICHTER, B. R. (2005): Prognostische Aussagekraft arterieller gegenüber venöser Blutgasparameter im wiederholten Messrhythmus hinsichtlich des Schweregrades des neonatalen Atemnotsyndroms beim Kalb, Dissertation Universität Giessen

SAMS, R., D. GERKEN und S. ASHCRAFT (1997): Pharmacokinetics of intravenous and oral prethcamide in horses. J Pharm Biomed Anal 15, 639-651.

SCHMIDT R.F., THEWS G., LANG F. (2000): Physiologie des Menschen,

Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg

SCHUIJT, G. und M. A. TAVERNE (1994): The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves. *Vet Rec* 135, 111-115.

SCOTT, R. M., J. G. WHITWAM und M. K. CHAKRABARTI (1977): Evidence of a role for the peripheral chemoreceptors in the ventilatory response to doxapram in man. *Br J Anaesth* 49, 227-231.

SILBERNAGEL, S. und A. DESPOPOULOS (2001): Taschenatlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

STEAD, L. und J. HUGHES (2012): Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*

SZENCI, O. (1985): Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves. *Acta Vet Hung* 33, 205-220.

SZENCI, O. (1986): The use of Dopram-V, Lobelin and Respirot in newborn calves: A preliminary note. *Proceedings of the 14th World Congress on Disease of Cattle*, 1283.

SZENCI, O. (2003): Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves: A review. *Veterinary Bulletin* 73

SZENCI, O. und T. BESSER (1990): Changes in blood gas and acid-base values of bovine venous blood during storage. *J Am Vet Med Assoc* 197, 471-474.

SZENCI, O., M. A. TAVERNE, S. BAKONYI und A. ERDODI (1988): Comparison between pre- and postnatal acid-base status of calves and their perinatal mortality. *Vet Q* 10, 140-144.

TAYLOR, P. (1990): Doxapram infusion during halothane anaesthesia in ponies *Equine Vet J* 329-332

UYSTEPRUYST, C., J. COGHE, T. DORTS, N. HARMEGNIES, M. DELSEMME, T. ART und P. LEKEUX (2002): Effect of Three Resuscitation Procedures on Respiratory and Metabolic Adaptation to Extra Uterine Life in Newborn Calves. *Vet J* 163, 30-44.

UYSTEPRUYST, C., P. REINHOLD, J. COGHE, F. BUREAU und P. LEKEUX (2000): Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry. *Res Vet Sci* 68, 47-55.

VARGA, SZENCI, DUFRASNE, BÖRZSÖNYI und LEKEUX (1998): Respiratory mechanical function in newborn calves immediately postpartum. *Vet J* 156, 63-76.

VARGA, J., L. MESTER, L. BÖRZSÖNYI, P. LEKEUX und O. SZENCI (1999): Adaptation of Respiration to Extrauterine-Life in Healthy Newborn Calves. *Reprod Domest Anim* 34, 377-379.

VARGA, J., L. MESTER, L. BÖRZSÖNYI, P. LEKEUX und O. SZENCI (2001): Improved pulmonary adaptation in newborn calves with postnatal acidosis. *Vet J* 162, 226-232.

WALSER, K. und H. BOSTEDT (1990): Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere, Enke Verlag, Stuttgart

WALSER, K. und H. MAURER-SCHWEIZER (1978): Die Asphyxie der Neugeborenen. *Tierärztl Prax* 6, 451-459.

WERNETTE, K., J. HUBBELL, M. W. III. und R. SAMS (1986): Doxapram: cardiopulmonary effects in the horse. *Am J Vet Res*, 1360-1362.

WINNIE, A. (1973): Chemical respirogenesis: A comparative study. *Acta Anaesthesiol Scand, Suppl* 51, 1-32.

WU, C., M. MOK, J. CHEN, G. WU, Y. WEN und C. LIN (2006): Doxapram shortens recovery following sevoflurane anesthesia. *Can J Anesth* 53, 456-460.

YOST, C. (2006): A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Rev* 12, 236-249.

ZAREMBA, W. und E. GRUNERT (1985): Zur Asphyxie des Kalbes. *Prakt Tierarzt Sondernr. 67*, 17-24.