



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2006

**Auswirkungen von inhaliertem Stickstoffmonoxid auf Dexmedetomidin
induzierte Veränderungen der kardiopulmonären Parameter beim Schaf**

Kull, Susi

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-163498>

Dissertation

Published Version

Originally published at:

Kull, Susi. Auswirkungen von inhaliertem Stickstoffmonoxid auf Dexmedetomidin induzierte Veränderungen der kardiopulmonären Parameter beim Schaf. 2006, University of Zurich, Vetsuisse Faculty.

Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich
Pferdeklinik
Prof. Dr. Auer
Abteilung für Anästhesiologie

**Auswirkungen von inhaliertem
Stickstoffmonoxid auf Dexmedetomidin
induzierte Veränderungen der
kardiopulmonären Parameter beim Schaf**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Susi Kull

Tierärztin aus Jever, Deutschland

genehmigt auf Antrag von
PD Dr. S. Kästner, Referentin
Prof. Dr. S. Arnold, Korreferentin

Zürich 2006

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	6
2	LITERATURÜBERSICHT	7
2.1	α_2-adrenerge Agonisten.....	7
2.1.1	Wirkmechanismus	7
2.1.2	Zentralnervöse Effekte	7
2.1.3	Respiratorische Effekte	9
2.1.3.1	Atemfrequenz	9
2.1.3.2	Atemmechanik	9
2.1.3.3	Hypoxämie der Wiederkäuer	10
2.1.4	Kardiovaskuläre Effekte.....	13
2.1.4.1	Herzfrequenz	13
2.1.4.2	Blutdruck.....	13
2.1.5	Weitere Wirkungen	14
2.1.6	Dexmedetomidin	14
2.2	Stickstoffmonoxid.....	15
2.2.1	Physikochemische Eigenschaften	16
2.2.2	Biosynthese, Freisetzung und Inaktivierung	16
2.2.3	Wirkmechanismus von inhalativem NO	18
2.2.4	Applikationstechnik	20
2.2.5	Anwendungsgebiete	20
2.2.6	Bronchodilatatorischer Effekt	24
2.2.7	Nebenwirkungen und Toxizität.....	24
2.3	Sevofluran	28
2.3.1	Zentralnervöse Effekte	28
2.3.2	Respiratorische Effekte	28
2.3.3	Kardiovaskuläre Effekte.....	29
2.4	Physiologie der Atmung.....	30
2.4.1	Ventilation der Lunge.....	30
2.4.1.1	Totraum	30
2.4.1.2	Berechnung des Totraums.....	31
2.4.2	Compliance des Atemapparates	32
2.4.3	Atemwegswiderstand	32
2.4.4	Lungenkreislauf.....	33
2.4.4.1	Drücke	33
2.4.4.1.1	Pulmonalarteriendruck	34
2.4.4.1.2	Lungenkapillardruck	35
2.4.4.2	Pulmonaler Gefäßwiderstand.....	35
2.4.4.3	Ventilation und Perfusion.....	37
3	MATERIAL UND METHODEN.....	39
3.1	Schafe.....	39
3.2	Anästhesie	39

3.3	Vorbereitung und Instrumentierung.....	40
3.3.1	Atemgase und Sauerstoffsättigung.....	41
3.3.2	EKG.....	41
3.3.3	Katheter.....	41
3.3.4	Blutprobenentnahme.....	45
3.4	Versuchsaufbau.....	45
3.4.1	Allgemein.....	45
3.4.2	Versuchsablauf.....	46
3.5	Statistik.....	47
3.6	Besondere Vorkommnisse.....	47
4	ERGEBNISSE.....	48
4.1	Atemfunktionen.....	48
4.1.1	Atemfrequenz (RR).....	49
4.1.2	Atemzugvolumen (V_T).....	50
4.1.3	Atemminutenvolumen (AMV).....	51
4.1.4	Totraum (V_D).....	52
4.1.5	Compliance (Crs).....	53
4.1.6	Atemwegswiderstand (R_{aw}).....	54
4.1.7	Endexpiratorische CO_2 - Konzentration (ET CO_2).....	54
4.2	Herz- Kreislauffunktionen.....	55
4.2.1	Lungenkreislauf.....	55
4.2.1.1	Pulmonalarteriendruck (PAP).....	55
4.2.1.2	Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP).....	57
4.2.1.3	Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR/PVRI).....	58
4.2.2	Grosser Kreislauf.....	59
4.2.2.1	Herzfrequenz (HR).....	59
4.2.2.2	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	59
4.2.2.3	Zentralvenöser Druck (CVP).....	61
4.2.2.4	Herzzeitvolumen (CO, CI, SV, SVI).....	62
4.2.2.5	Systemischer Gefäßwiderstand (SVR/SVRI).....	64
4.3	Blutgaswerte.....	66
4.3.1	Sauerstoffpartialdruck (PaO_2).....	66
4.3.2	Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$).....	67
4.4	Säure-Basen-Haushalt.....	68
4.4.1	pH-Werte.....	68
4.4.2	Bicarbonatkonzentrationen (HCO_3^-).....	69
4.4.3	Basenexzess (BE).....	70
5	DISKUSSION.....	71
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
7	SUMMARY.....	80

8	LITERATURVERZEICHNIS	81
9	DANKSAGUNG	90
10	ANHANG	91
10.1	Abbildungsverzeichnis	91
10.2	Tabellenverzeichnis	92
11	LEBENS LAUF	102

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Schafe werden in der medizinischen Forschung häufig als Versuchstiere eingesetzt. Aus ethischen Gründen ist eine zuverlässige analgetische Therapie unabdingbar. Morphine und ihre Derivate sind im Vergleich zu anderen Tierarten bei Schafen weniger wirksam und wegen ihrer Interaktion mit der Arachidonsäure-Kaskade finden nichtsteroidale Entzündungshemmer in Tierversuchen oft keine Anwendung. Demgegenüber haben sich α_2 -Agonisten beim Schaf als effektives Analgetikum bewährt.

Zusätzlich zur Analgesie erreicht man neben einer verlässlichen Sedation, Muskelrelaxation und Anxiolyse eine deutliche Dosisreduktion der verwendeten Anästhetika. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Bradykardien und Bradyarrhythmien, eine Senkung des Herzzeitvolumens und eine zentral ausgelöste lang anhaltende Hypotension. Vereinzelt können beim Schaf speziesspezifisch und individuell schwere Hypoxämien und Lungenödeme auftreten. Als Ursache der Ödeme wird ein α_2 vermittelter pulmonärer Venospasmus vermutet.

Die Kombination aus Anästhetikum sparenden und analgetischen Eigenschaften lassen α_2 -Agonisten als ideale Prämedikation für Schafe erscheinen. Hieraus ergab sich folgende Arbeitshypothese: falls die Hypoxämie durch eine periphere, pulmonäre α_{2B} -adrenerg vermittelte Vasokonstriktion ausgelöst wird, kann ihre Entstehung dann durch die Inhalation eines Vasodilatators verhindert bzw. abgemildert werden?

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 α_2 -adrenerge Agonisten

2.1.1 Wirkmechanismus

Durch Binden eines Agonisten an seinem Rezeptor wird membrangebundenes G-Protein aktiviert. Am Ende der ausgelösten Kettenreaktion steht die Öffnung der postsynaptischen Kaliumkanäle. Durch den hierdurch bedingten Kaliumverlust wird die Zelle hyperpolarisiert und ist nicht mehr responsiv auf exzitatorische Einflüsse (Maze et al. 1997). Der aktivierte Rezeptor hemmt zudem die Adenylatzyklase und unterdrückt durch spannungsgesteuerte Kalziumkanäle den Kalziumeinstrom in die Nervenendigungen.

Man kennt adrenerge α - und β -Rezeptoren. α -Rezeptoren werden weiter in α_1 - und α_2 -Rezeptoren unterteilt. Von α_2 -Rezeptoren sind wiederum verschiedene Subtypen bekannt. Der α_{2A} -Subtyp beeinflusst den Bewusstseinszustand und die Nozizeption. Die periphere Vasokonstriktion wird durch den α_{2B} -Subtyp vermittelt. Es wird vermutet, dass der α_{2C} -Subtyp die Anxiolyse bewirkt (Maze et al. 1997, McDonald and Scheinin 1995). β -Rezeptoren wirken mit Ausnahme des Herzens allgemein hemmend. Am Herz wirken sie erregend. In der Lunge und in den Atemwegen findet man α_1 -, α_2 - und β_2 -Rezeptoren.

Gegenüber anderen Rezeptoren wie β_1 - und β_2 -, Serotonin-, Dopamin-, Histamin-, GABA-, Opiat-, Benzodiazepin- und muskarinartigen Rezeptoren weisen α_2 -Agonisten schwache oder keine Affinität auf (Virtanen et al. 1988).

2.1.2 Zentralnervöse Effekte

α_2 -Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) liegen überwiegend präsynaptisch und regulieren über einen negativen Feedbackmechanismus die neuronale Ausschüttung von Noradrenalin und anderen Transmittersubstanzen. Sie modulieren Bewusstsein und Nozizeption, kardiovaskuläre und endokrine Funktionen (Bylund et al. 1995). Die reduzierte Konzentration von Noradrenalinmetaboliten (MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) im Liquor cerebrospinalis steht stellvertretend für eine

verminderte Ausschüttung und einen verminderten Metabolismus von Noradrenalin im ZNS (Scheinin et al. 1986).

Untersuchungen zu zentral gelegenen α_2 -Rezeptoren wurden überwiegend an Nagern durchgeführt. α_{2A} -Subtypen kommen gehäuft im Locus coeruleus im Gehirn und im zervikalen Rückenmark vor, α_{2B} -Subtypen dagegen im thorakalen, lumbalen und sakralen Rückenmark. α_{2C} -Subtypen dominieren im Kleinhirn und im zervikalen Kortex (Bylund et al. 1995, Unnerstall et al. 1984).

α_2 -Agonisten senken den Sympathotonus und induzieren so Sedation (Scheinin and MacDonald 1989). Im Unterschied zu den Opioiden zeigen α_2 -adrenerge Agonisten beim Schaf eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Anästhetika sparende Effekte von α_2 -Agonisten werden zum einen auf den verminderten sympathischen Einfluss und zum anderen auf die analgetische Wirkung zurückgeführt (Segal et al. 1989, Vickery 1989). Verglichen mit anderen α_2 -Agonisten ist der anästhetikumsparende Effekt von Medetomidin und Dexmedetomidin wesentlich stärker ausgeprägt. Ursache hierfür könnte die höhere α_2/α_1 -Selektivität sein (Doze et al. 1989). Medetomidin und Dexmedetomidin besitzen in hohen Dosierungen eine hypnotische Wirkung, die durch zentrale postsynaptische α_2 -Rezeptoren vermittelt wird (Doze et al. 1989).

Medetomidin bewirkt beim Schaf in Dosierungen von $2-7\mu\text{g kg}^{-1}$ intravenös eine dosisabhängige Erhöhung der Schmerzschwelle für 60 min. Die Effektivität von $5\mu\text{g kg}^{-1}$ Medetomidin ist mit der von $15\mu\text{g kg}^{-1}$ Fentanyl zu vergleichen (Muge et al. 1994). Die analgetische Wirkung hält dabei länger an als die sedative. α_2 -Antagonisten verhindern im Gegensatz zu Naloxon (Nolan et al. 1987) eine Analgesie.

Die analgetische Wirkung ist bei systemischer Verabreichung variabel. Zusätzlich zu individuellen Unterschieden fallen Unterschiede zwischen den einzelnen Schafrasen auf (Ley et al. 1990). Eine erniedrigte analgetische Wirksamkeit findet sich auch bei Schafen mit chronischen Schmerzzuständen (Klauenfäule). Zwischen klinischer Ausheilung der Läsionen und normaler Reaktion auf Analgetika findet man eine Verzögerung von drei Monaten. Dies wird auf eine veränderte Anzahl von Opioid- und α_2 -adrenergen Rezeptoren zurückgeführt (Ley et al. 1991). Wiederkäuer reagieren

besonders empfindlich auf α_2 -Agonisten, was mit der hohen Dichte an α_2 -Rezeptoren, die Wiederkäuer aufweisen, erklärt werden könnte (Grant et al. 1996, Nolan et al. 1987).

2.1.3 Respiratorische Effekte

Die Wirkung von α_2 -Agonisten auf den Atmungsapparat zeigt extreme tierartliche Unterschiede und ist abhängig vom gewählten Agonisten, von der Applikationsart und der verwendeten Dosis. Schafe können auf Medetomidin eine lebensbedrohliche Hypoxämie entwickeln, die von einer Tachypnoe begleitet wird. Ursache der Hypoxämie ist ein Lungenödem, welches mit diversen histopathologischen Veränderungen einhergeht (Celly et al. 1999a).

2.1.3.1 Atemfrequenz

α_2 -Agonisten verursachen beim Schaf ein verringertes Atemzugvolumen mit erhöhter oder auch erniedrigter Frequenz (Celly et al. 1997b, Hsu et al. 1989). Erhöhte Kohlendioxidpartialdrücke kombiniert mit niedrigen Frequenzen traten meist erst bei höheren Dosierungen auf (Mohammad et al. 1993, Waterman et al. 1987).

2.1.3.2 Atemmechanik

α_2 -Agonisten können zu einem signifikanten Anstieg des alveolären Drucks führen. Xylazin und Clonidin intravenös verabreicht erhöhten den alveolären Druck bei anästhesierten und beatmeten Schafen (Nolan et al. 1986). Dieser Effekt überdauerte die kardiovaskulären Einflüsse und konnte durch intraspinale Applikation nicht ausgelöst werden. Durch Verabreichung des α_2 -Antagonisten Idazoxan konnte der Druckanstieg verhindert werden, nicht aber durch Gabe des α_1 -Antagonisten Prazosin. Folglich wurde dieser Druckanstieg durch periphere α_2 -adrenerge Rezeptoren ausgelöst. Verantwortlich für den Druckanstieg könnte eine erniedrigte Lungencompliance oder ein erhöhter Atemwiderstand sein (Nolan et al. 1986).

Nach Gabe von diversen α_2 -Agonisten, auch nach Gabe des nicht sedierenden Agonisten ST-91, wurde eine erhöhte Amplitude der transpulmonalen Druckveränderung

gefunden. Auch hier könnte die Ursache sowohl in einer Erniedrigung der Lungencompliance als auch in einem erhöhten Atemwiderstand oder auch in beidem zu finden sein. Eine erhöhte Atemfrequenz bei gleichzeitig vermindertem Atemzugvolumen spricht eher für einen erhöhten Atemwiderstand. Durch eine Frequenzsteigerung wird so die zu vollbringende Arbeit vermindert (Celly et al. 1997a, Celly et al. 1999b).

2.1.3.3 Hypoxämie der Wiederkäuer

Schafe können speziesspezifisch und individuell unterschiedlich (Kästner et al. 2001b) mit einer hochgradigen Hypoxämie auf die Verabreichung von Medetomidin und anderen α_2 -Agonisten reagieren (Celly et al. 1999a, Celly et al. 1997a, Celly et al. 1997c, Kästner et al. 2001b). Dauer und Schwere der Hypoxämie sind dosisabhängig (Bryant et al. 1996, Talke et al. 2000, Waterman et al. 1987), scheinen aber unabhängig von der α_2 -Selektivität zu sein (Celly et al. 1997b). Es zeigten sich signifikante Verringerungen des Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) bereits bei einer nicht sedierenden Dosis von $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ Medetomidin (Celly et al. 1999b). In anderen Studien wurden grosse individuelle Unterschiede gefunden (Bryant et al. 1996, Celly et al. 1999b, Celly et al. 1997c, Hsu et al. 1989, Kästner et al. 2001a). Die mittleren PaO_2 -Werte nach $30 \mu\text{g kg}^{-1}$ Medetomidin intramuskulär waren vergleichbar mit den Werten, die nach $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ intravenös erreicht wurden (Kästner et al. 2001a, Kästner et al. 2001b). Bei plasmaspiegelkontrollierten Medetomidininfusionen wurden ab Plasmaspiegeln von 1.6 ng ml^{-1} der systemische und der pulmonäre vaskuläre Widerstand signifikant erhöht. Durch Antagonisierung kehrte nur der systemische Widerstand auf die Ausgangswerte zurück. Der PaO_2 wurde dosiabhängig erniedrigt (Talke et al. 2000).

Die ermittelten PaO_2 -Werte korrelierten in einer Studie von Kästner et al. (Kästner et al. 2003) nicht mit der Höhe der Plasmaspiegel, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die unterschiedliche Sensibilität durch eine unterschiedliche Rezeptordichte oder eine unterschiedliche Rezeptorenverteilung hervorgerufen wird. Wiederkäuer im allgemeinen, und Schafe im Besonderen, haben eine höhere Dichte an α_2 -Rezeptoren als andere Tierarten (Grant et al. 1996, Nolan et al. 1987). Die Pathogenese der Hypoxämie wird kontrovers diskutiert.

Die Positionierung der Schafe während einer Allgemeinanästhesie hat Einfluss auf die Sauerstoffsättigung, dies wird auf entstehende Atelektasen zurückgeführt (Aziz and Carlyle 1978, Hedenstierna et al. 1989, Hsu et al. 1989, Nolan et al. 1986). In Rückenlage kommt es durch den Druck, den die Abdominalorgane auf das Zwerchfell ausüben, zu einem verminderten Atemzugvolumen und verminderter Ventilation. Es entsteht ein Ventilations- und Perfusionsmissverhältnis. Einer Hypoxämie und Hyperkapnie kann durch IPPV (intermittent positive pressure ventilation) mit mindestens 30% O₂ vorgebeugt werden (White and Taylor 2000).

Die durch Muskelrelaxation eintretenden Zwerchfellveränderungen treten bei diversen anderen Spezies auf und werden auch durch andere Medikamente ausgelöst, ohne dort zu schweren Blutgasveränderungen zu führen (Celly et al. 1997c).

Studien über den Einfluss der Sedation kamen zu folgenden Ergebnissen:

Diazepam induzierte eine mit Clonidin vergleichbare Sedation und Muskelrelaxation, der PaO₂-Abfall war jedoch nur gering. Es erfolgte eine vollständige Erholung innerhalb von 10 min im Gegensatz zu Clonidin und dem nicht sedierenden ST-91 (Celly et al. 1997c). Die allgemeine respiratorische Depression mit Hypoventilation als alleinige Ursache für so schwere Blutgasveränderungen wurde ausgeschlossen.

Die vorherige Verabreichung von α_2 -Antagonisten konnte eine Hypoxämie verhindern. Dies gelang nicht mehr, wenn der Antagonist erst 20 min nach dem Agonist appliziert wurde (Doherty et al. 1986).

Andere Erklärungsversuche waren u.a. die Entstehung von Thrombozytenthrombi in den Lungengefäßen. Man konnte zwar α_2 -Rezeptoren auf Thrombozyten, aber keine Thrombi in der Lunge nachweisen (Bacon et al. 1998, Celly et al. 1999a). Gegen die „Thrombozytentheorie“ spricht zum einen, dass sich die PaO₂-Werte nach 30 min zu erholen beginnen (Kästner et al. 2001b). Zum anderen schien das Cyclooxygenasesystem nicht beteiligt zu sein (Nolan et al. 1990).

Für Erhardt et al. (Erhardt et al. 1985) nehmen die Wiederkäuer eine Sonderstellung bezüglich der anästhesiebedingten Veränderungen des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Systems ein. In ihrer mit Etomidat/Alfentanyl durchgeführten Studie kam

es bei Schafen, im Gegensatz zum Hund, zu einer plötzlichen, langsam reversiblen und die Aufwachphase überdauernden umfangreichen Shuntdurchblutung. Die Shuntfraktion (Q_S/Q_T) ist der prozentuale Anteil von nichtoxygeniertem Blut am Herzzeitvolumen. In seinen Untersuchungen kam es zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes (PAP), des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) und des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP). Diese Faktoren zusammen führten seiner Meinung nach zu einer Flussbehinderung, die zu einer Umverteilung des Blutflusses in der Lunge geführt hat. Wegen der schnellen Entstehung des Kurzschlusses zog er zentrale oder auch humorale Auslöser als Ursache in Betracht.

Schafe, die eine hochgradige Hypoxämie bekamen, entwickelten ein alveoläres und interstitielles Lungenödem bei dem es auch zu einer Extravasation von Erythrozyten in die Alveolen und zu Schäden am Kapillarendothel und an Alveolarzellen (Typ I) kam. Dies erklärt die längere Dauer der Hypoxämie, die weit über die Sedation hinaus anhielt. Zwölf Stunden später waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar (Celly et al. 1999a). Die Ödeme verursachten ein Rechts-links-Kurzschluss und verhinderten so einen effektiven Gasaustausch (Bacon et al. 1998, Celly et al. 1997a, Celly et al. 1999b, Celly et al. 1997c).

Was ist jedoch die Ursache dieser Ödeme?

Im wesentlichen stehen sich zwei Hypothesen gegenüber. Eine Hypothese geht von einer Permeabilitätsstörung der Gefäße aus, ausgelöst durch eine toxische Noxe oder eine Entzündung. Dosisunabhängig würden dem Schaf eigene, pulmonäre intravaskuläre Makrophagen (PIM) aktiviert, welche dann Entzündungsmediatoren freisetzen (Celly et al. 1999a). Dieser Theorie des toxischen Effektes widerspricht jedoch die schnelle Reversibilität der Veränderungen. Auch konnten Bacon et al. (Bacon et al. 1998) kein entzündliches Filtrat feststellen, noch fanden sie Anzeichen einer Freisetzung von Radikalen.

Die andere Hypothese geht von einer vaskulären Kongestion durch eine Vasokonstriktion aus (Eisenach 1988). Durch Stimulation von α_{2B} -Rezeptoren im Lungenparenchym käme es zu einer Vasokonstriktion, die bei Schafen ausgeprägt sei (Aantaa 2000, Docherty and McGrath 1980, Grant et al. 1996, Nolan et al. 1987).

Als Folge der Vasokonstriktion stiege der hydrostatische Druck und eine Folge der pulmonalen Hypertension wäre das Lungenödem. Ein pulmonärer venöser Spasmus würde auch die hohe Shuntfraktion erklären.

2.1.4 Kardiovaskuläre Effekte

Dexmedetomidin führte intravenös appliziert zu einer deutlich verringerten Durchblutungsrate der meisten untersuchten Organsysteme bei Schafen. Diese hämodynamischen Veränderungen konnten durch Atipamezol rückgängig gemacht werden, allerdings kam es zu einer Umverteilung des Blutflusses von Gehirn, Herz und Nieren zur Skelettmuskulatur (Talke et al. 2000).

2.1.4.1 Herzfrequenz

α_2 -Agonisten senken die Herzfrequenz und vermindern die Herzauswurfleistung (Bryant 1998, Celly et al. 1999b, Mohammad et al. 1993). Dabei wird die Bradykardie durch verschiedene Mechanismen vermittelt (Maze et al. 1997, Mohammad et al. 1993, Unnerstall et al. 1984):

- der reduzierte Sympathotonus bewirkt eine geringere positiv chronotrope Wirkung am Herz;
- der Anstieg des Blutdruckes löst reflektorisch durch Barorezeptoren einen erhöhten Vagustonus aus;
- Überleitstörungen wie AV-Blocks wurden beobachtet (Mohammad et al. 1993) und Untersuchungen über den antiarrhythmogenen Effekt von α_2 -Agonisten zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Hayashi et al. 1991, Pettifer et al. 1996).

2.1.4.2 Blutdruck

Das für α_2 -Agonisten typische biphasische Blutdruckprofil besteht aus einem transienten Blutdruckanstieg gefolgt von einem langandauernden dosisabhängigen Blutdruckabfall. Die Hypertension wird durch direkte Wirkung an peripheren α_{2B} -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße hervorgerufen (Docherty and McGrath 1980, Savola 1989). Der pulmonäre vaskuläre Widerstand ist ebenfalls erhöht (Talke et al. 2000). Die Bindung an die peripheren Rezeptoren

erfolgt, bevor die α_2 -Agonisten ihre zentrale Wirkung entfalten können. Durch die Aktivierung der zentralen präsynaptischen α_2 -Rezeptoren kommt es dann zur folgenden, länger andauernden hypotensiven Phase (Aantaa and Scheinin 1993, Kobinger and Pichler 1978, Scheinin et al. 1986). Die Hypotension konnte durch Atipamezol aufgehoben werden (Savola 1989).

2.1.5 Weitere Wirkungen

Periphere α_2 -Rezeptoren liegen überwiegend postsynaptisch, wobei der α_{2B} -Subtyp dominiert (Bylund et al. 1995). In der glatten Muskulatur der Gefäße löst die Bindung eines Agonisten eine Vasokonstriktion aus. Weitere Lokalisationen sind die β -Zellen des Pankreas (Inhibition der Insulinausschüttung), die Adenohypophyse (Ausschüttung von Wachstumshormon), Fettzellen (Inhibition der Lipolyse), Thrombozyten (Inhibition der Aggregation), sympathische- und parasympathische Nervenendigungen (Inhibition der Transmitterausschüttung) (MacDonald et al. 1988).

Durch Hemmung des antidiuretischen Hormons (ADH) und des Renins kann es zu einer ausgeprägten Diurese kommen (Maze et al. 1997). Dem gegenüber steht eine Verringerung des Blutflusses durch die Nieren (Talke et al. 2000). Im Gastrointestinaltrakt wird v.a. bei Katzen häufig Erbrechen ausgelöst. α_2 -Agonisten senken die Körpertemperatur und bewirken eine Relaxation der Skelettmuskulatur. Dexmedetomidin senkt die Durchblutungsrate der Skelettmuskulatur deutlich (Talke et al. 2000).

2.1.6 Dexmedetomidin

Medetomidin (Domitor®, Orion-Farmos, Turku, Finnland) ist ein racemisches Gemisch, in dem die beiden Enantiomere in gleichem Verhältnis auftreten. Es konnte gezeigt werden, dass das D-Enantiomer die aktive Komponente ist und das L-Enantiomer in klinischen Versuchen keinerlei Effekte hatte (Doze et al. 1989, Segal et al. 1989, Vickery 1989). Die α_1/α_2 - Selektivität von Medetomidin beträgt 1620 (Detomidin 260, Clonidin 220, Xylazin 160) (Virtanen et al. 1988). Medetomidin ist der selektivste zur Zeit kommerziell erhältliche α_2 -adrenerge Agonist. Es ist einfach zu antagonisieren (Antisedan®, Atipamezol, Orion-Farmos, Turku, Finnland) und wird bei Hund, Katze, Pferd, Schaf, Zoo- und Heimtieren angewendet.

Dexmedetomidin (Precedex®, Orion-Farmos, Turku, Finnland) ist das reine aktive D-Enantiomer und weist bei in vitro durchgeführten Rezeptorbindungsstudien eine doppelt so hohe Wirksamkeit wie Medetomidin auf (Virtanen et al. 1989). Medetomidin und Dexmedetomidin sind sehr lipophil und werden von allen Spezies schnell absorbiert und verteilt.

Nach intramuskulärer Applikation wird die maximale Plasmakonzentration von Medetomidin nach 10 min (Ratte) bzw. 15-30 min (Hund/Katze) erreicht. In gut durchbluteten Organen wie dem Gehirn, wurden bereits nach 5 min hohe Konzentrationen gemessen, was klinisch mit den ersten Anzeichen einer Sedation zusammenfällt (Vainio 1989). Nur ein geringer Teil ist in freier aktiver Form im Plasma vorhanden, 85% sind proteingebunden (Salonen 1989).

Medetomidin wird in der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Aufgrund des diuretischen Effektes wurden dosisabhängig 1-10% unverändert im Urin vorgefunden (Salonen and Eloranta 1990). Die Halbwertszeit liegt zwischen 1,0 Stunden (intravenös) und 1,6 Stunden (subkutan) (Salonen 1989). Schafe zeigten mit einer mittleren Halbwertszeit von 37,9 min eine vergleichsweise sehr schnelle Elimination (Muge 1996).

2.2 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide / NO) beeinflusst als inter- und intrazellulärer Mediator ein breites Spektrum von physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen: als potenter Vasodilatator die lokale Regulation der Gefäßweite, als Entzündungsmediator inflammatorische und immunologische Prozesse, das Thrombozytenverhalten, die Proteinsynthese und die Ausbreitung von Erregungssignalen im zentralen und peripheren Nervensystem.

Eine Störung in der endothelabhängigen durch NO vermittelten Relaxation ist ein Frühzeichen von Gefässerkrankungen (Atherosklerose, Diabetes, Hypertonie, Vasospasmen und chronischen Lungenkrankheiten).

2.2.1 Physikochemische Eigenschaften

NO ist ein farbloses, leicht metallisch riechendes Gas, das ausserhalb des Organismus bei Verbrennungsprozessen entsteht. Die NO-Konzentrationen in der Umwelt schwanken zwischen 100-500 ppb. In verkehrsreicher Umgebung werden 1,5 ppm und bei der Inhalation einer brennenden Zigarette bis zu 1000 ppm erreicht (Steudel et al. 1999).

NO ist ein freies Radikal, das in Gasform äusserst reaktiv und somit instabil ist. Die Halbwertszeit in biologischen Geweben beträgt weniger als 5 Sekunden. Seine Wasserlöslichkeit ist niedrig. Es ist lipophil und diffundiert schnell und unabhängig von einem Carriermechanismus durch biologische Membranen. NO ist potenziell toxisch und umwelttechnisch nicht unproblematisch.

2.2.2 Biosynthese, Freisetzung und Inaktivierung

NO wird unter enzymatischer Kontrolle der Nitric-Oxide-Synthase (NOS) von Endothelzellen, Makrophagen und von spezifischen Neuronen aus L-Arginin unter Bildung von L-Citrullin produziert. Es sind verschiedene Isoformen des Enzyms bekannt, die in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden können: konstitutive NOS (cNOS), die in Endothelzellen und neuronalem Gewebe vorkommen, und induzierbare NOS (iNOS), die in Zellen des Immunsystems und auch in Endothelzellen vorkommen.

Die kalziumabhängige konstitutive Form wird auf niedrigem Level exprimiert. In Anwesenheit von Kalzium setzt sie konstant NO frei und ist für die physiologische Autoregulation des regionalen Vasotonus und somit für die regionale Perfusion verantwortlich (Booke et al. 1996a). Sie kann rasch durch einen Anstieg von zytoplasmatischem Kalziumionen aktiviert werden. Konstitutive Isoformen können hochreguliert werden. So hat man nachgewiesen, dass kontinuierliches körperliches Training bei Hunden einen Anstieg von NOS in Endothelzellen bewirkt (Sessa et al. 1994). Dies könnte eine Ursache für die allgemein positiven Effekte von regelmässigem Sport darstellen.

Die kalziumunabhängige induzierbare Form ist unter physiologische Bedingungen inaktiv. Sie kommt u.a. in Makrophagen, Fibroblasten und Neutrophilen vor und kann durch Toxine und Zytokine (u.a. TNF- α , INF- γ , IL1, LPS, LDLP) in verschiedenen Organen aktiviert werden, z.B. im Myokard, in der Leber und v.a. in der Lunge. Die durch iNOS induzierte freigesetzte Menge an NO übersteigt die der Endothelzellen um ein Tausendfaches. Ergebnis ist eine überschüssige NO-Produktion, die nicht mehr regional den Gefäßtonus moduliert, sondern zu einer generellen Vasodilatation führt. Die cNOS wird quantitativ irrelevant. Es gibt Hinweise, dass parallel zur Aktivierung der iNOS eine Inaktivierung von cNOS vorstatten geht (Assreuy et al. 1993). Das freigesetzte NO übernimmt keine regulatorischen Aufgaben, sondern dient als Killer-Molekül. In Zielzellen bindet es an Cu²⁺- und Fe²⁺-Proteine unter Bildung von toxischen Hydroxyl-Radikalen. Nettoeffekt sind massive Zellschäden, verursacht durch oxidativen Stress (Anggard 1994).

NO reagiert mit zahlreichen eine Hämgruppe tragenden Proteinen unter Bildung ihrer jeweiligen Nitrosyl-Hämprodukte, die stabiler als das freie NO sind. Die Bindung an Hämoglobin und Myoglobin erfolgt schnell, NO wird dabei inaktiviert. Die Tatsache, dass NO unmittelbar nach seinem Übertritt in den Intravasalraum inaktiviert wird, beschränken die Wirkungsdauer von inhaliertem NO auf 2-20 sec (Walmrath et al. 1997). Der Weitertransport in den Systemkreislauf wird weitgehend verhindert. Das entstehende Nitrosylhämoglobin wird unter der Anwesenheit von Sauerstoff zu Methämoglobin und letztlich zu Nitrat oxidiert. Auch in Anwesenheit von Superoxid-anionen wird NO schnell inaktiviert. Proteine, die Superoxidradikale entfernen (Superoxiddismutase), schwächen die Inaktivierung von NO deutlich ab.

Der Mensch produziert im Nasopharyngealraum NO, welches autoinhaliert wird. Autoinhaliertes NO zusammen mit dem im Endothel der Lunge gebildeten NO ist von Geburt an entscheidend an der Regulation des Pulmonalkreislaufes beteiligt (Gerlach et al. 1994).

Inhibitoren der Enzymsynthese sind Glucokortikoide und Polymyxin. Ziel ist es, selektive iNOS-Inhibitoren zu entwickeln. Dies gäbe die Möglichkeit, Einfluss auf ein hyperaktives NO-System zu nehmen (Schock, Hirnschlag), ohne die konstitutive NO-Freisetzung zu vermindern. Generell ist die Inhibition einer Überproduktion von NOS

ein zweiseitiges Schwert. Die positiven Effekte eines Anstiegs im Blutdruck können aufgewogen werden durch negative Effekte in der Mikrozirkulation, bedingt durch gesteigerte Adhäsion und Aggregation der Blutzellen.

2.2.3 Wirkmechanismus von inhalativem NO

Eine gezielte Applikation von Medikamenten über die Atemwege gestattet es, die Konzentration und damit die Effektivität eines Pharmakons in der Lunge zu erhöhen und gleichzeitig seine systemischen Nebenwirkungen zu minimieren. Wirkort der inhalativen Vasodilatoren sind die präkapillären Widerstandsgefäße der Lunge. Vermittelt wird der vasodilatative Effekt in den glatten Muskelzellen über den second messenger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) nach Stimulation der löslichen Guanylatzyklase (sGC) durch NO (Abb. 1). Die zyklischen Nukleotide führen über eine Aktivierung von Proteinkinasen und über die Herabsetzung der zytosomatischen Kalziumspiegel zu einer Hemmung der Aktin-Myosininteraktion und damit zu einer Abnahme des Vasotonus. Der relaxierende Effekt wird durch den raschen Abbau des second messengers durch Phosphodiesterasen begrenzt (Cuthbertson et al. 1997, Grimminger et al. 2000). Inwieweit die zusätzliche Gabe eines Phosphodiesterase-Inhibitors die günstigen Wirkungen von NO auf Gasaustausch und Hämodynamik verlängert, ist unklar (Nagamine et al. 2000).

Die cNOS kann kalziumabhängig NO produzieren, während die iNOS durch Zytokine aktiviert wird. In beiden Fällen wird von L-Arginin enzymatisch NO abgespalten. Nitropräparate führen über direkte NO-Freisetzung zu einer Aktivierung der sGC.

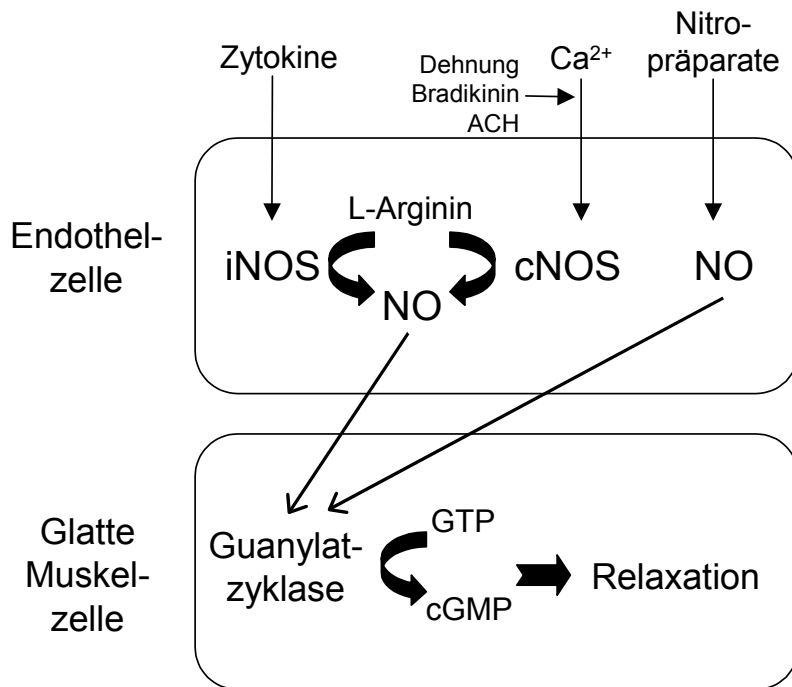


Abb. 1: Wirkmechanismus von Stickstoffmonoxid (vereinfacht)

Die cNOS kann kalziumabhängig NO produzieren, während die iNOS durch Zytokine aktiviert werden muss. Von L-Arginin wird enzymatisch NO abgespalten, welches die Guanylatzyklase (GC) aktiviert. Die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) führt letztendlich zur Relaxation der glatten Muskelzelle. Nitropräparate führen über direkte NO-Freisetzung zur GC-Aktivierung.

Atriales natriuretisches Peptid (ANP) erhöht den intrazellulären cGMP-Spiegel über die partikuläre GC. Im Falle des Prostazyklins (PGI₂) oder des Prostaglandins (PGE₁) ist der second messenger membrangebundene Adenylatzyklase (AC) (Walmrath et al. 1997).

Die physiologische Wirkung von NO und PGI₂ kann völlig unabhängig voneinander an der Muskelzelle entfaltet werden, setzt allerdings die Präsenz eines intakten Gefäßendothels voraus (Booke et al. 1996a). Das „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) ist eine Erkrankung, in deren Verlauf es typischerweise zu einer Schädigung des pulmonal-vaskulären Endothels kommt. Die verminderte Produktion sowohl von NO als auch von PGI₂ scheint mitverantwortlich für den pulmonalen Hypertonus zu sein (Booke et al. 1996a).

Bezüglich der pulmonalen Widerstandssenkung oder der Verbesserung der Oxygenierung konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen inhaliertem NO und aerosolisiertem PGI₂ nachgewiesen werden (Walmrath et al. 1996, Zwissler et al. 1996). Klinische Erfahrungen liegen bislang überwiegend für NO und erst begrenzt - allerdings vielversprechend - für inhalierte Prostanoiden vor.

Ein Teil der humanen Patienten reagierte nicht auf die NO-Therapie. Der Anteil an Non-Respondern schwankt zwischen 35-50% und ist bei Patienten mit begleitender Sepsis am höchsten (Walmrath et al. 1997).

2.2.4 Applikationstechnik

Es sind verschiedene Systeme im Einsatz. Grundsätzlich sollte eine genaue Dosierung der Substanz sowie ein Monitoring von NO und NO₂ möglich sein. Die Kontaktzeit mit Sauerstoff sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Beim Einsatz von halbgeschlossenen oder geschlossenen Anästhesiegeräten muss der Frischgasfluss über dem Atemminutenvolumen liegen, um Dosierungsfehler zu vermeiden. Eine Unterbrechung der NO-Zufuhr ist wegen des Reboundphänomens potentiell gefährlich. Um eine Anreicherung von NO im inspiratorischen Schenkel zu verhindern, wird eine automatische Abschaltung der NO-Zufuhr bei fehlendem Frischgasfluss benötigt. Die Gefahr einer Kontamination der Raumluft auf Konzentrationen, die zu einer Gefährdung des Personals führen, ist nach heutigem Kenntnisstand nicht gegeben.

2.2.5 Anwendungsgebiete

Eine klinische Zulassung in den USA und der EU existiert bisher nur für inhaliertes NO (iNO), und diese Zulassung beschränkt sich auf die einzige Indikation „primäre pulmonale Hypertension des Neugeborenen“. Trotz reproduzierbarer günstiger Effekte konnte weder eine Verbesserung der Überlebensrate noch eine Reduktion der Beatmungstage nachgewiesen werden (Zwissler 2002). Seinen Einsatzschwerpunkt hat NO in der humanen Pädiatrie. Weitere Anwendungsgebiete sind die Kurzzeitanwendung zur hämodynamischen Rekompensation bei akuter pulmonaler Hypertonie oder akuten schweren Störungen der Ventilations-Perfusions-Verteilung, zur Über-

windung einer pulmonal hypertensiven Krise, zur Überbrückung in der Transplantationsvorbereitung und zum Test der pulmonalen Gefäßreagibilität (Grimminger et al. 2000). Es hat sich im „Off Label Gebrauch“ in Notfallsituationen als effektives und schnell verfügbares Mittel bei einem selektiven Patientengut bewährt.

Die beiden Hauptindikationen für iNO sind die arterielle Hypoxämie aufgrund eines Missverhältnisses von pulmonaler Ventilation und Perfusion und das Rechtsherzversagen.

Physiologischerweise besteht eine optimale Anpassung des Perfusionsflusses an die Ventilation. „Was gut ventiliert wird, muss auch gut durchblutet werden“. Umgekehrt werden Gefäße wegen einer Minderbelüftung und Hypoxie der zugehörigen Alveole mit dem Euler-Lilljestrand-Reflex konstringiert. Diesen wichtigen physiologischen Anpassungsmechanismus nennt man hypoxische pulmonäre Vasokonstriktion (HPV).

Intravenöse oder enterale Applikation von Vasodilatoren wird begleitet von zwei erheblichen Nachteilen:

- Unerwünschte systemische Effekte führen zu einem unterschiedlich ausgeprägten Abfall des systemischen Widerstandes, da sie in aktiver Form in die systemische Zirkulation gelangen. Eine evtl. vorbestehende Hypotension wird noch verstärkt.
- Antagonisierung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) mit der Konsequenz, dass schlecht oder gar nicht ventilierte Areale vermehrt perfundiert werden. Dies hat zusätzlich zum Blutdruckabfall eine Verschlechterung des Gasaustausches zur Folge (Walmrath et al. 1997).

Der Applikationsmodus der Inhalation nutzt die räumliche Nähe der Alveolen zu den präkapillären Widerstandsgefäßen der Lunge und ist ein neuer Ansatz für die Behandlung von Lungenfunktionsstörungen, die auf einer pathologischen Verengung der Lungengefäße beruhen. Die Inhalation führt zu einer Anreicherung der Agenzien in der Lunge (pulmonale Selektivität). Dadurch, dass die Pharmaka die Gefäße von extravasal erreichen, wird die Dosierung durch die regionale Ventilation bestimmt. Dies führt zu einer bevorzugten Deposition in gut belüfteten Alveolarbezirken (intrapulmonale Selektivität). Die erwünschte Abnahme des pulmonalen Widerstandes ist

so gleichzeitig mit einer Optimierung der intrapulmonalen Perfusionsverteilung und einer konsequenter Weise folgenden Verbesserung des Gasaustausches verbunden (Grimminger et al. 2000).

Als intrapulmonaler Shunt wird Blut bezeichnet, welches nicht am Gasaustausch teilnimmt. Erfolgt ein Teil der Perfusion durch ödematöse oder atelektatische Bezirke, nimmt dieses Blut nicht am Gasaustausch Teil. Eine unselektive Weitstellung aller Gefäßareale in der Lunge ist mit einer Zunahme des Shuntflusses verbunden. Hohe Lokalkonzentrationen des Vasodilatators in gut belüfteten Arealen führen zu einer Umverteilung des Blutflusses von den Shuntarealen zu gut belüfteten Arealen und führen somit zu einer Verminderung des Shuntflusses.

Bei 80% der Humanpatienten verbessert iNO den PaO_2 signifikant. Der pulmonalvaskuläre Widerstand wurde in 60% der Fälle reduziert (Rossaint et al. 1995). Durch Senkung des pulmonalkapillären Druckes wird die pulmonale Extravasation von Flüssigkeit vermindert (Benzing et al. 1995, Benzing and Geiger 1994). Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Oxygenierung konnten sowohl die Beatmungsdrücke als auch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) gesenkt werden (Puybasset and Rouby 1997). Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, als dass die fibroproliferative Spätphase des ARDS durch aggressive Beatmungsmuster und hierdurch ausgelöste Barotraumen mitverantwortet wird (Walmrath et al. 1997).

Die optimale therapeutische Konzentration ist individuell unterschiedlich, liegt jedoch meist im Bereich zwischen 0,1 – 5 ppm NO (Zwissler 2002). In zahlreichen Studien konnte bei einer Inhalation zwischen 1 – 40 ppm NO bei einem Teil der Patienten eine Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes um 20 – 30% erreicht werden. Diese war begleitet von einer ausgeprägten Verbesserung der arteriellen Oxygenierung (Gerlach et al. 1993a, Puybasset et al. 1995, Puybasset et al. 1994, Rossaint et al. 1995). Für eine halbmaximale Verbesserung des Gasaustausches waren in einer klinischen Studie geringere Konzentrationen nötig (0,1 ppm) als für eine halbmaximale Reduktion des Pulmonalarteriendruckes (2,3 ppm) (Gerlach et al. 1993b). Durch gleichzeitige Gabe eines Stimulators der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion konnten die positiven Auswirkungen auf den Gasaustausch noch gesteigert werden

(Gallart et al. 1998, Lu et al. 1995, Payen et al. 1993). Mit Noradrenalin war dies nicht möglich (Papazian et al. 1998). Eine Reduktion des PAP und PVR mit Verbesserung der Oxygenierung durch iNO wurde vor, während und nach Lungentransplantationen belegt (Date et al. 1996).

Während sich die Widerstandsgefäße physiologischerweise kontinuierlich in einem Stadium NO vermittelter Vasodilatation befinden, hat der basale NO-Spiegel keinen Einfluss auf den Tonus der peripheren Venen. Venen haben in vivo einen deutlich geringeren basalen Tonus an NO als Arterien und sind besonders sensitiv auf exogenes NO (Klimm J 1992).

In Thrombozyten wirkt NO als intrazellulärer Messenger, der die Thrombozytenaggregation über einen negativen Rückkopplungsmechanismus hemmt. Aggregierende Thrombozyten stimulieren die Freisetzung von NO aus dem Endothel. Hierdurch wird eine Zunahme der Thrombenbildung im Gefäßlumen verhindert und die Vasokonstriktion durch vasoaktive Substanzen, die aus den aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden, erheblich reduziert (Klimm J 1992). Als potenter Inhibitor der Thrombozytenaktivierung und der Thrombozytenadhäsion hat NO das Potential, die Thrombose im Gefäßbett der Lunge, des Herzens, des Gehirns und des Splanchnikusgebietes einschliesslich der gastrointestinalen Mukosa zu verhindern und den lokalen Blutfluss aufrechtzuerhalten. Unter Inhalation von 30 ppm NO wurde bei gesunden Menschen eine Verlängerung der Blutungszeit beobachtet (Hoegmann et al. 1993a, Radomski et al. 1987).

Es gelang mittels iNO mehrfach, einen nach Lungenembolie neu aufgetretenen Rechts-links-Shunt über ein offenes Foramen ovale zu terminieren (Estagnasie et al. 1994) oder auch die Hämodynamik nach einer Embolie wieder zu stabilisieren (Schenk et al. 1999). Die Effektivität im Tierexperiment war jedoch nur begrenzt (Zwissler et al. 1995a).

Im Rahmen immunologischer Prozesse ist die Freisetzung von NO ein genereller Modulationsmechanismus. Zytotoxische und zytostatische Effekte aktivierter Makrophagen beruhen auf der Inaktivierung von Elektronentransportketten und Krebszyklus durch NO. NO-vermittelte Aktivierung der Guanylatzyklase spielt eine

Rolle bei der neutrophilen Chemotaxis. Durch Zunahme des Blutflusses und Erzeugen einer Hypotension wird eine Veränderung des Verhaltens von Leukozyten, Thrombozyten und anderen immunologischen Funktionen bewirkt. Bei einer Sepsis wird NO zunächst zur Infektabwehr freigesetzt, trägt später aber zur Pathogenese des septischen Schocks bei.

Experimentellen Daten zufolge kann iNO durch Hemmung der Leukozytenaktivierung bzw. der Leukozyten-Endothel-Interaktion und einer Verminderung freier O_2 -Radikale zu einer Reduktion des Reperfusionsschadens nach einer Ischämie beitragen (Luh et al. 2000, Struber et al. 1999). Durch den Phosphodiesterase-Inhibitor Zaprinast wird dieser Effekt noch verstärkt (Schutte et al. 2000). Prophylaktische intraoperative Gabe von 20 ppm iNO konnte ein Reperusionsödem zwar nicht vollkommen verhindern, jedoch PAP und PVR senken (Ardehali et al. 2001). Das Höhenlungenödem, welches bei disponierten Personen in grosser Höhe regelmässig auftritt, ist durch Zufuhr von 40 ppm iNO effizient zu therapieren (Scherrer et al. 1996). Es könnte sein, dass der Disposition für den lebensbedrohlichen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks ein endogener Defekt der NO-Synthese zugrunde liegt.

Im zentralen und peripheren Nervensystem dient NO als Neurotransmitter. Im Gehirn haben niedrige NO-Spiegel positive und neuroprotektive Effekte, zu hohe Spiegel hingegen verursachen zum Teil irreparable Zellschäden.

2.2.6 Bronchodilatatorischer Effekt

Ein bronchodilatatorischer Effekt, wie er in Tierversuchen nachgewiesen wurde (Dupuy et al. 1992, Hoegmann et al. 1993b), liess sich bei Humanpatienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung nicht sicher belegen und hat sich auch klinisch nicht bestätigt (Hoegmann et al. 1993c, Sanna et al. 1994, Zwissler et al. 1995b).

2.2.7 Nebenwirkungen und Toxizität

In wässriger Lösung entstehen aus NO Nitrit (NO_2^-) und Nitrat (NO_3^-). Mit Sauerstoff reagiert NO zu NO_2 . Die Geschwindigkeit hängt dabei von der Konzentration der Reaktionspartner ab (Steudel et al. 1999). Die NO- NO_2 Konversion verläuft direkt

proportional zur Sauerstoffkonzentration und quadratisch zur NO-Konzentration. Je höher die prozentuale inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) und die Konzentration an iNO sind, um so mehr und um so schneller entsteht NO_2 . NO_2 ist zytotoxisch und bildet in wässriger Lösung salpetrige Säure, die zu schweren entzündlichen Veränderungen der Bronchialschleimhaut und bei hohen Konzentrationen zum Lungenödem führen kann (Clutton-Brock 1967). Wird NO_2 in hoher Konzentration eingeatmet, führt dies ähnlich wie Ozon zu einer Gewebsschädigung mit Freisetzung von O_2 -Radikalen, zur Lipidperoxidation der Zellmembranen und einer Beeinträchtigung des Surfactant. Die pulmonale Infektabwehr und mukoziliäre Clearance verschlechtert sich (Troncy et al. 1997).

Bei einer *Pseudomonas-aeruginosa*-Pneumonie in Ratten wirkte iNO antibakteriell und reduzierte das Ausmass der Leukozyteninfiltration (Webert et al. 2000). In Gegenwart von Superoxid-Anionen (O_2^-) wird Peroxynitrit ($ONOO^-$) gebildet. Peroxynitrit oxidiert und nitriert biologisch wichtige Moleküle, kann Apoptose induzieren und beeinträchtigt die Surfactantfunktion. Andererseits vermittelt es den zytotoxischen Effekt der Granulozyten gegenüber Tumorzellen und Mikroorganismen und wirkt somit protektiv. Ob die toxischen Effekte, wie sie nach der Applikation von iNO in hohen Konzentrationen vorkommen, dem NO oder aber seinen Metaboliten zuzuschreiben sind, ist unklar. Die Ausführungen machen deutlich, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungspotential von NO auf molekularer Ebene von der individuellen Konstellation abhängig ist. In seiner Komplexität ist es noch nicht vollständig verstanden (Zwissler 2002).

Folgend eine aktuelle Übersicht der häufigsten Nebenwirkungen (Zwissler 2002).

Klinisch beobachtete Nebenwirkungen:

- Rebound-Effekt (Lavoie et al. 1996);
- Methämoglobinämie;
- Hemmung Thrombozytenaggregation (Ferrer et al. 1998, Samama et al. 1995);
- Akutes Linksherzversagen bei vorbestehender Herzinsuffizienz (Loh et al. 1994).

Experimentell beobachtete Nebenwirkungen:

- Direkte Lungenschädigung;
- Verstärkung eines vorbestehenden Lungenschadens (Nader et al. 1999);
- Verschlechterung der Funktion von pulmonalem Surfactant;
- Mutagene/karzinogene Wirkung.

Nach mehrstündiger inhalativer Anwendung von NO kommt es offenbar zu einer Herabregulation der körpereigenen NO-Bildung. Aus plötzlichem Absetzen des iNO resultiert ein überschüssiger Druckanstieg, der die Ausgangswerte vor NO-Inhalation erheblich überschreiten kann und ein akutes Rechtsherzversagen zur Folge haben kann (Berner et al. 1993). Die Verschlechterung des PaO₂ nach akutem Absetzen von iNO scheint weitgehend verhindert werden zu können, wenn 24h vor Absetzen mit einer Prostazyklin-Infusion begonnen wird (Hermon et al. 1999).

Mit relevanter Methämoglobinbildung ist erst ab Dosen über 100 ppm zu rechnen (Zwissler 2002). Die Methämoglobinämie ist selten und kommt klinisch relevant i.d.R. nur bei Patienten mit Met-Hb-Reduktasemangel vor. Eine Behandlung erfolgt mit Methylenblau oder Methylthionin.

Ursache des Linksherzversagens ist nicht ein negativ-inotroper Effekt von iNO, sondern die Zunahme der linksventrikulären Vorlast infolge der verstärkten pulmonalen Perfusion (Zwissler 2002). In vitro Studien über eine direkt negativ-inotrope Wirkung von NO auf das Myokard (Finkel et al. 1992) haben sich in vivo nicht bestätigt (Natori et al. 2000).

Das in vitro in Gegenwart von unphysiologisch hohen NO-Konzentrationen beobachtete mutagene Potential (Nguyen et al. 1992) hat sich klinisch noch nicht bestätigt (Luhr et al. 1998). Ebenso wenig sind toxische Spätfolgen von NO-Therapien beim Mensch bekannt (Steudel et al. 1999).

Wegen der kurzen intravasalen Halbwertszeit von NO und dem Fehlen eines systemischen Blutdruckabfalls nach Inhalation wurde lange Zeit von einer absolut pulmonal-selektiven Wirkung von iNO ausgegangen. Diese Vorstellung lässt sich ange-

sichts aktueller experimenteller und klinischer Daten nicht mehr aufrecht erhalten (Zwissler 2002). Nach Inhalation von NO fand man folgende systemischen Auswirkungen:

- Zunahme von renalem Blutfluss, glomerulärer Filtrationsrate und Diurese beim Mensch (Wraight and Young 2001) und Schwein (Troncy et al. 1997);
- Zunahme des zerebralen Blutvolumens beim Schwein (Kuebler and Kisch-Wedel 2001, Kuebler et al. 2003);
- Zunahme der Durchblutung eines Skelettmuskels beim Mensch (Cannon et al. 2001);
- Abnahme der Thrombozytenaggregation (Ferrer et al. 1998, Samama et al. 1995);
- Verminderte Akkumulation von neutrophilen Granulozyten im Darm von Ratten und Schweinen (Steudel et al. 1999).

Obige Befunde legen die Vermutung nahe, dass in der Lunge resorbiertes NO durch Bindung an Oxyhämoglobin nicht dauerhaft inaktiviert wird, sondern weitere, reversible Bindungen eingeht und seine Aktivität aufrecht erhält.

NO kann sowohl mit dem Eisen des Hämoglobins reagieren (S-Nitrosyl-Hämoglobin) als auch mit Plasmathiolen (Cystein, Gluthation) kovalent binden und S-Nitrosothiole bilden. Durch Bindung an das Cystein des Hämoglobins entsteht N-Nitroso-Hb (Stamler et al. 1997).

Interessant hierzu ist, dass N-Nitroso-Hb einen Bohreffekt besitzt. In Gegenwart hoher O₂-Konzentrationen (Lunge) wird NO bevorzugt gebunden und in Gegenwart niedriger O₂-Konzentrationen (peripheres Gewebe) wird NO bevorzugt abgegeben (McMahon et al. 2000). Dies veranschaulicht, warum in der Lunge aufgenommenes NO peripher vasoregulierende Funktionen ausüben kann (Zwissler 2002), was auch einen Teil der bislang bekannten systemischen Wirkungen erklären würde.

2.3 Sevofluran

Sevofluran zeichnet sich durch einen kleinen Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizienten aus, was es für die Verwendung in Systemen mit niedrigen Frischgasflüssen als sehr geeignet erscheinen lässt. Die Nachteile von Sevofluran sind zum einen die Entstehung von Fluoridionen durch seine Metabolisierung und zum anderen die Baseninstabilität, die Sevofluran in Gegenwart von Sodakalk (CO₂-Absorber) in potentiell toxische Komponenten zerfallen lässt. Die Degradationsprodukte akkumulieren im Kreislage-system in Abhängigkeit vom Systemwashout, der wiederum proportional zum Frischgasfluss ist.

2.3.1 Zentralnervöse Effekte

Grundsätzlich steigern alle Inhalationsanästhetika die Hirndurchblutung, wobei beim Lachgas dieser Effekt am ausgeprägtesten ist. Teilweise waren die Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss (CBF) minimal, jedoch sank die zerebrale Sauerstoffmetabolisierungsrate (CMRO₂) signifikant. Es ist nicht geklärt, warum die sinkende Metabolisierung nicht von einem sinkenden Blutfluss begleitet wurde. Die hieraus resultierende „Luxusperfusion“ könnte sich protektiv auf ischämische Schädigungen auswirken (Jantzen 2000).

2.3.2 Respiratorische Effekte

Wie alle Inhalationsanästhetika bewirkt Sevofluran eine Reduktion der Atemtätigkeit. Sevofluran ist stärker atemdepressiv als Halothan (Green 1995, Mutoh et al. 1997). Eine Reduktion des Atemminutenvolumens und die relative Zunahme des Totraumvolumens am Atemzugvolumen führen zu einer Verminderung der alveolären Ventilation und damit zu einem Anstieg des PaCO₂. Die atemstimulierende Wirkung, die von einem erhöhten PaCO₂ ausgeht, wird zusätzlich durch die Inhalationsanästhetika unterdrückt (Steffey 1996). Wie die meisten Inhalationsanästhetika verhindert oder reversiert Sevofluran Bronchospasmen (Brown et al. 1993, Clarke 1999, Mitsuhata et al. 1994). In einem Anaphylaxiemodell beim Hund konnte Sevofluran den Atemwegswiderstand signifikant senken (Mitsuhata et al. 1994), ebenso bei Humanpatienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Rooke et al. 1997). Welche Mechanismen zu diesem Effekt führen, konnte nicht geklärt werden. In Frage kämen

eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur oder eine Hemmung der vagalen Reflexe (Green 1995, Hirshman and Bergman 1990, Mitsuata et al. 1994).

2.3.3 Kardiovaskuläre Effekte

Der Einfluss von Sevofluran auf die Herzrate wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren konnten keine Veränderung der Herzfrequenz feststellen (Eger 1993, Malan et al. 1995). Andere fanden einen dosisabhängigen Anstieg der Herzrate (Bernard et al. 1990, Lowe et al. 1996). Dieser Anstieg wurde als baroreflexmediert interpretiert und konnte durch die pharmakologische Blockade des autonomen Nervensystems verhindert werden (Harkin et al. 1994). Takahata et al. (Takahata et al. 1995) wiederum fanden eine Absenkung der Herzrate. Deren Ursache sehen sie in einer direkten Hemmung auf den sinoatrialen Knoten oder in einer Hemmung des Baroreflexes, bedingt durch eine verminderte sympathische efferente Aktivität des Herzens.

Sevofluran hat die Eigenschaft, das Herzminutenvolumen aufrecht zu erhalten, so dass eine Absenkung des mittleren Blutdruckes vor allem auf die Reduktion des systemischen Widerstandes zurückzuführen ist (Eger 1993). Es wurden aber auch dosisabhängige Reduktionen des Herzminutenvolumens um 25-33% festgestellt (Bernard et al. 1990, Harkin et al. 1994, Lowe et al. 1996). Sevofluran erzeugt einen negativ inotropen Effekt (Bernard et al. 1990, Harkin et al. 1994, Lowe et al. 1996). Die Reduktion der myokardialen Kontraktilität ist dosisabhängig und betrug bei einem MAC (minimal alveolar concentration) von 1.5% bereits 44% (Bernard et al. 1990, Harkin et al. 1994) oder 50% (Lowe et al. 1996). Als in Frage kommende Ursache wurde in vitro eine Senkung des Kalziumeinstroms gefunden (Hatakeyama et al. 1993).

Es wird vermutet, dass die Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) für die Absenkung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) verantwortlich ist (Eger 1993, Malan et al. 1995). Sevofluran erzeugt eine dosisabhängige Senkung des MAP, die bei einem MAC von 1.5% bei 30% des Ausgangswertes lag (Harkin et al. 1994, Lowe et al. 1996). Sevofluran hat eine geringe koronar-vasodilatatorische Wirkung (Harkin et al. 1994).

2.4 Physiologie der Atmung

2.4.1 Ventilation der Lunge

Die Ventilation der Lunge wird durch die Parameter Atemfrequenz (RR), Atemzugvolumen oder Tidalvolumen (V_T), Atemminutenvolumen (AMV) und Totraumvolumen (V_D) beschrieben. Das Atemminutenvolumen ist das Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz und hängt im wesentlichen vom O_2 -Verbrauch und der CO_2 -Produktion ab. Atemfrequenz und Atemzugvolumen unterliegen grossen individuellen Schwankungen, die u.a. vom Lebensalter und der körperlichen Belastung abhängen.

2.4.1.1 Totraum

Ein Teil des eingeatmeten Volumens gelangt nicht in die Alveolen, sondern bleibt in den zu- und ableitenden Atemwegen. Dieser Anteil des Atemzugvolumens nimmt nicht am Gasaustausch teil und wird deswegen als anatomischer Totraum ($V_{D \text{ anat}}$) bezeichnet. Er beträgt ungefähr 2 ml/kg oder 30% des Atemzugvolumens. Da dieser Anteil ziemlich konstant ist, gelangt bei tiefer Inspiration ein grösserer Teil des Atemzugvolumens in die Alveolen als bei flacher Atmung. Das letztendlich am Gasaustausch teilnehmende Volumen wird also bestimmt von der Grösse des Totraums und der Grösse des Atemzugvolumens. Wegen der Dehnung der Atemwege nimmt der anatomische Totraum während der Inspiration zu. Unter Totraumventilation versteht man das Produkt aus Atemfrequenz und Totraumvolumen. Je höher die Frequenz, desto grösser die Totraumventilation. Je grösser die Atemzugvolumina, desto geringer wird die Bedeutung der Totraumventilation für die alveoläre Ventilation. Allgemein gilt deswegen, dass eine langsame und tiefe Atmung hinsichtlich des Gasaustausches effektiver ist als eine schnelle flache.

Auch bei normaler Lungenfunktion gibt es Alveolen, die zwar belüftet aber nicht durchblutet werden. Sie tragen ebenfalls nicht zum Gasaustausch bei und werden als alveolärer Totraum ($V_{D \text{ alv}}$) bezeichnet. Bei gesunden ungeduldeten Tieren ist der alveoläre Totraum sehr klein. Er kann sich vergrössern durch einen Abfall im Herzauswurf oder Pulmonalarteriendruck (z.B. Allgemeinanästhesie). Alveolärer Totraum und anatomischer Totraum werden als physiologischer Totraum (V_D) zusammengefasst.

In der Regel wird der Totraum als Verhältnis zum Atemzugvolumen angegeben (V_D / V_T). Dieser Quotient liegt für ungedüngte Hunde - ähnlich wie beim Menschen - bei ungefähr 35%. Während einer Anästhesie stieg V_D geringfügig (0,5 ml/kg) an. Aufgrund des Abfalls des Atemzugvolumens stieg das Verhältnis V_D / V_T jedoch auf über 50% (Lumb W.V. 1996).

2.4.1.2 Berechnung des Totraums

Die ausgeatmete Luft ist eine Mischung aus Totraumluft und Alveolarluft. Das expiratorische Atemzugvolumen (V_{exp}) ist definiert als die Summe aus Totraumvolumen (V_D) und Alveolarvolumen (V_{alv}). Misst man die Expirationsluft und die Alveolarluft, kann man den Totraum mit einem Dreisatz berechnen. Stellvertretend für die „echte“ Alveolarluft begnügt man sich aus technischen Gründen mit der Expirationsluft, die als letzte den Totraum durchströmt hat.

$$V_{exp} = V_D + V_{alv}$$

Die ausgeatmeten Gase entstammen diesen beiden Anteilen. Ein Teil hat am Gasaustausch teilgenommen, der andere - aus dem Totraum stammende Anteil - hat die gleiche Zusammensetzung wie Frischluft. Durch eine Mischung beider Anteile wird die Gesamtmenge der Gase im ausgeatmeten Volumen nicht beeinflusst. Rechnerisch ist eine Gasmenge das Produkt aus Volumen und Fraktion (F). Es gilt:

$$V_{exp} \times F_{exp} = V_D \times F_{ins} + V_{alv} \times F_{alv}$$

Nach Umformung erhält man

$$\frac{V_D}{V_{exp}} = \frac{F_{exp} - F_{alv}}{F_{ins} - F_{alv}}$$

Da die Gasfraktionen den Partialdrücken proportional sind, erhält man

$$\frac{V_D}{V_{Exp}} = \frac{p_{alv}CO_2 - p_{ET}CO_2}{p_{alv}CO_2 - p_{ins}CO_2}$$

Vereinfachend kann man die inspiratorische CO₂-Konzentration gleich Null setzen. Bei normalem Gasaustausch (Gleichgewicht zwischen CO₂-Ausscheidung und CO₂-Produktion) kann p_{Alv}CO₂ näherungsweise dem arteriellen pCO₂ gleichgesetzt werden. Abschliessend erhält man

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{p_{alv}CO_2 - p_{ET}CO_2}{p_{alv}CO_2}$$

Die Normalwerte der alveolären Partialdrücke bei Ruheatmung liegen bei

$$P_{alv}O_2 = 100 \text{ mm Hg}$$

$$p_{alv}CO_2 = 40 \text{ mm Hg.}$$

2.4.2 Compliance des Atemapparates

Die passive Beziehung zwischen Druck und Volumen wird als mechanische Compliance (Crs) bezeichnet und wird als Volumenänderung pro Einheit Druckänderung definiert. Sie ist ein Mass für den elastischen Widerstand von Lunge und Thorax. Ist sie vermindert, ist die Lunge weniger dehnbar. Bei erniedrigter Compliance ist die Atemarbeit erhöht, und es treten Störungen des Belüftungs- und Durchblutungsverhältnisses auf.

2.4.3 Atemwegswiderstand

Die luftleitenden Atemwege setzen der Luftströmung während der Atmung einen Widerstand entgegen. Damit Luft strömen kann, muss in den Atemwegen ein Druckgefälle erzeugt werden, welches den Strömungswiderstand überwindet. Der Atemwegswiderstand wird durch die innere Reibung der strömenden Atemluft und durch die Reibung zwischen Atemluft und den Atemwegen hervorgerufen.

Bei laminarer Strömung errechnet sich der Widerstand nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz. Je länger und enger die luftleitenden Wege sind, desto höher muss der erzeugte Druck für die gleiche Stromstärke sein. Bei turbulenter Strömung ist eine grössere Druckdifferenz erforderlich; zudem besteht eine Abhängigkeit von der Dichte des Gases. Hohe Strömungsgeschwindigkeiten treten nur in weitleumigen Atemwegen auf (Trachea, Hauptbronchien). In den kleinen Atemwegen ist die Strömungsgeschwindigkeit sehr niedrig. Durch Unregelmässigkeiten an den Wänden (z.B. Schleim), kann eine Wirbelbildung jedoch auch hier geschehen.

Entgegen gängiger Vorstellungen ist der Widerstand in den kleinen Atemwegen am geringsten. Die Lumen werden zwar immer enger, gleichzeitig aber auch kürzer. Ebenso wird durch die starke Verzweigung der Gesamtquerschnitt der Bronchien immer grösser. Der Atemwegwiderstand nimmt bei einer Verkleinerung des Lungenvolumens zu, da die Atemwege wegen der nachlassenden Zugkräfte der Lunge enger werden. Werden die Volumina so klein, dass die Bronchien kollabieren, steigt der Widerstand erheblich (Larsen 2002).

2.4.4 Lungenkreislauf

2.4.4.1 Drücke

Die pro Minute durch den Lungenkreislauf strömende Blutmenge entspricht derjenigen des grossen Kreislaufs. Der kleine Kreislauf ist jedoch ein Niederdrucksystem, das durch niedrige Gefässwiderstände gekennzeichnet ist. Die elastischen Pulmonalarterien sind ausserordentlich dehnbar, ihre Compliance ist zehn mal grösser als die vergleichbarer systemischer Arterien.

Man unterscheidet den

- intravaskulären Druck: Blutdruck im Gefäss relativ zum Atmosphärendruck;
- transmuralen Druck: Differenz zwischen dem Druck im Gefäss und dem Druck im umgebenden Gewebe, er erweitert das Gefäss in Abhängigkeit von dessen Compliance;

- Perfusionsdruck: Druckdifferenz zwischen zwei Orten im Gefässsystem; falls die Differenz grösser ist als der Strömungswiderstand, fliesst das Blut. Der pulmonale Perfusionsdruck ist die Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und linkem Vorhof und beträgt ca. 10 mm Hg.

2.4.4.1.1 Pulmonalarteriendruck

Der Druck in der Pulmonalarterie beträgt nur ein Sechstel des systemischen arteriellen Blutdrucks. Die kapillären und venösen Drücke in beiden Kreisläufen unterscheiden sich nicht wesentlich. Die Drücke werden ferner sowohl von der Position als auch vom Atemzyklus beeinflusst. Es entsteht in vertikaler Richtung eine hydrostatische Druckdifferenz von bis zu 9 mm Hg (0-12 cm H₂O), d.h. der Perfusionsdruck nimmt von der Lungenspitze zur Basis zu. Die intrapleurale Druckschwankungen während des Atemzyklus werden auf das Herz und die grösseren Gefässe, aber ebenso auf die Umgebung übertragen. Insgesamt werden bei normaler Atmung sowohl der transmurale Druck als auch der arterioläre Widerstand nur wenig beeinflusst. In der Lungenspitze kann bei starker Inspiration der intrapleurale Druck so stark negativ werden, dass der pulmonalarterielle Druck soweit abfällt, dass es zum Sistieren der Durchblutung kommt (Larsen 2002).

Folgende Mechanismen können den pulmonalarteriellen Druck erhöhen:

- eine Druckerhöhung nach dem Lungenkreislauf (Linksherzversagen, Mitralstenose);
- eine Zunahme der Lungendurchblutung;
- eine Erhöhung des Widerstandes im Lungenkreislauf.

Eine pathologische Druckerhöhung im Lungenkreislauf bewirkt eine Zunahme der Kapillarpermeabilität (Lungenödem), sowie eine vermehrte Arbeit für den rechten Ventrikel mit der Gefahr der Rechtsherzinsuffizienz. Aus dem Druck in der Pulmonalarterie kann man nur bedingt Rückschlüsse auf den Druck in den Lungenkapillaren ziehen. Falls gleichzeitig auch der Widerstand in den Arterien und Arteriolen zugenommen hat, tritt trotz starker Rechtsherzbelastung oder -insuffizienz kein Lungenödem auf.

2.4.4.1.2 Lungenkapillardruck

Der Lungenkapillardruck ist niedrig (7-10 mm Hg) und kann nicht direkt gemessen werden. Um den Blutfluss aufrecht zu erhalten, muss er niedriger sein als in den Arteriolen und höher als in den Venen. Mit einem Pulmonalkatheter mit Ballonzuleitung kann der sogenannte pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP oder Wedgedruck) gemessen werden. Dazu schiebt man das distale Ende des Katheters bei geblocktem Ballon soweit wie möglich in einen Ast einer Pulmonalarterie vor. Der Ballon unterbindet den Zufluss des Blutes zur Pulmonalarterie. Dadurch entsteht eine Flüssigkeitssäule distal von der Katheterspitze, die sich bis auf die venöse Seite des Lungenkreislaufes erstreckt. Der Druck wird distal der Blutsäule gemessen, d.h. in den Lungenvenen. Da zwischen den Lungenvenen und dem linken Vorhof kein nennenswerter Druckgradient besteht, entspricht der Lungenkapillar-Verschlussdruck dem linken Vorhofdruck (Larsen 2002).

2.4.4.2 Pulmonaler Gefässwiderstand

Es bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen grossem und kleinem Kreislauf, sowohl in Bezug auf den Gefässwiderstand als auch auf seine Steuerung.

Der pulmonale Gefässwiderstand (PVR) beschreibt die Beziehung zwischen dem pulmonalen Perfusionsdruck und der Durchblutung der Lunge. Er liegt mit 1,4 mm Hg/l/min (144 dyn x sec x cm⁵ oder 0,24 kPa/l/min) deutlich niedriger als der systemische Gefässwiderstand (SVR) mit 18 mm Hg/l/min.

$$PVR = \frac{PAP - PCWP}{\text{Herzzeitvolumen}}$$

$$SVR = \frac{MAP - CVP}{\text{Herzzeitvolumen}}$$

(PVR = pulmonaler Gefässwiderstand, SVR = systemischer Gefässwiderstand, PAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck, PCWP = Wedgedruck)

Die Gefäße der Lunge sind dünnwandig, muskelarm, sehr gut dehnbar und haben einen geringen Grundtonus. Während im grossen Kreislauf die Arteriolen die Widerstandsgefäße sind, verteilt sich der Widerstand im kleinen Kreislauf zu gleichen Teilen auf Arterien, Kapillaren und Venen. Der Blutfluss in den Kapillaren ist pulsatil und nicht kontinuierlich. Die Lungengefäße werden von Fasern des vegetativen Nervensystems versorgt. Sympathoadrenerge α -Rezeptoren bewirken eine pulmonale Vasokonstriktion, β -Rezeptoren eine Vasodilatation. Die Hälfte des Widerstandes entfällt auf Gefäße ohne Muskulatur. Da diese nicht kontraktile sind, erfolgt die Durchblutung somit überwiegend druckpassiv.

Während der systemische Gefässwiderstand aktiv gesteuert wird, erfolgt die Regulation im kleinen Kreislauf überwiegend durch passive Veränderungen der Gefässweite. Ein Anstieg des Drucks in den Pulmonalarterien dehnt die Gefäße, der Querschnitt nimmt zu, der Widerstand nimmt ab. Bei einer kollabierten Lunge ist der Widerstand unendlich. Überschreitet der Pulmonalarteriendruck 7 mm Hg, beginnt das Blut zu strömen. Mit zunehmender Füllung werden die Öffnungsdrücke kleiner.

Es besteht ferner eine Abhängigkeit des Gefässwiderstandes vom Lungenvolumen. Mit dem Volumen nimmt auch der Retraktionszug auf die Gefäße und somit der transmurale Druck zu, was eine zunehmende Öffnung der Gefäße bewirkt. Dies ist auch die Ursache der atemsynchronen Schwankungen des Gefässwiderstandes. Ab einem bestimmten Volumen sind die Gefäße maximal erweitert. Die Kapillaren werden durch zunehmende Streckung der Alveolarwände abgequetscht. Ihr Widerstand nimmt zu, ebenso wie der allgemeine Lungenwiderstand.

Die Kapillaren werden in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck durchblutet. Je höher der Druck, desto mehr geschlossene Kapillaren werden rekrutiert. Die druckpassive Erweiterung der Pulmonalgefäße und die Rekrutierung von Kapillaren sind die wichtigsten Mechanismen für die Abnahme des pulmonalen Gefässwiderstands bei Anstieg des Pulmonalarteriendrucks.

Ein Abfall des alveolären oder gemischtvenösen PaO_2 führt zu einer Konstriktion der die Alveolen versorgenden arteriellen Blutgefäße: hypoxische pulmonale Vasokonstriktion. Durch diesen Mechanismus erhalten schlecht belüftete Lungenbezirke mit niedrigem pO_2 weniger Blut. Die Durchblutung wird somit der Belüftung angepasst. Eine Hyperkapnie verstärkt die Vasokonstriktion. Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt. Man vermutet, dass Stickstoffmonoxid (NO) eine wichtige Rolle spielt. Beachtet werden muss, dass eine Hypoxie im systemischen Kreislauf im Gegensatz zur Lunge immer eine Vasodilatation bewirkt.

2.4.4.3 Ventilation und Perfusion

Der für die Durchblutung der Lungen nötige Perfusionsdruck ist gering. Bei einem Pulmonalarteriendruck von 15 mm Hg und einem angenommenen linksventrikulären Druck von 8 mm Hg beträgt er 7 mm Hg. Der Perfusionsdruck im Körper liegt bei 90 mm Hg um mehr als das zehnfache höher. Die Ruhedurchblutung der Lunge entspricht dem Herzzeitvolumen und kann bei Belastung um das Mehrfache gesteigert werden. Die Verteilung der Durchblutung ist von der Schwerkraft abhängig und nimmt von der Spitze zur Basis zu. Ferner sind die Alveolen in den oberen Regionen grösser und weniger dehnbar als in den ventralen Regionen. Die Lunge wird funktionell in vier Zonen eingeteilt:

- Zone 1 / Lungenspitze: $P_A > P_{pa} > P_{pv}$

Der Druck in den Alveolen komprimiert die zuleitenden Gefäße, die Durchblutung sistiert. Während Ruheatmung herrscht hier minimale Perfusion.

- Zone 2 / mittlere Zone: $P_{pa} > P_A > P_{pv}$

Die Durchblutung wird von der Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und Alveolen bestimmt. Zone des optimalen Ventilations-/Perfusionsverhältnisses.

- Zone 3 / Lungenbasis: $P_{pa} > P_{pv} > P_A$

Die Durchblutung wird durch die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösen Schenkel bestimmt, die Gefäße sind maximal erweitert.

- Zone 4 / untere Lungenbasis: $P_{INT} > P_{pa} > P_{pv} > P_A$

Das Gewicht der Lunge erhöht den interstitiellen Druck soweit, dass es zu einer Kompression der Gefäße und somit zu einer Verminderung der Durchblutung kommt. Die Durchblutung kann auf Werte, die unter denen in Zone 2 liegen, fallen.

(P_{pa} = Pulmonalarteriedruck, P_{pv} = Pulmonalvenendruck, P_{INT} = Druck pulmonales Interstitium, P_A = Alveolärer Druck)

Wird eine Alveole nur durchblutet und nicht belüftet, so bezeichnet man dies als eine alveoläre Kurzschlussdurchblutung (wahrer Shunt). Es findet kein Gasaustausch statt. Ein funktioneller Shunt aufgrund eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses - d.h. relativ unterventilierten oder hyperperfundierten Lungenarealen - kann durch Erhöhung der inspiratorischen O_2 -Konzentration um bis zu 20% beeinflusst werden (Larsen 2002).

Beim extraalveolären oder anatomischen Shunt handelt es sich um Blut, welches bereits unter physiologischen Bedingungen nicht am Gasaustausch teilnimmt (Bronchialarterien, pulmonale arteriovenöse Anastomosen, Koronarblut u.a.). Es sind i.d.R. 2-5% des Herzzeitvolumens, welches nicht durch die Atmung von einer erhöhten O_2 -Konzentration beeinflusst werden kann.

3 MATERIAL UND METHODEN

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Kantonalen Veterinäramtes Zürich bewilligt.

3.1 Schafe

Es wurden sechs weibliche, nicht trächtige, adulte Walliser Schwarznasenschafe (WSN) (Schafe Nummer 1-6) und ein männliches, kastriertes, adultes Weisses Alpenschaf (WAS) (Schaf Nummer 7) untersucht. Das Körpergewicht lag zwischen 62 – 86 kg ($72,7 \pm 2,9$ [Mittelwert \pm Standardabweichung]). Die Tiere wurden vor Aufnahme in die Studie klinisch untersucht und als unauffällig befunden. Das rote und weisse Blutbild wies ebenso wie ein vollständiges Chemogramm keine Veränderungen auf. Bei Versuchsbeginn wurden Herz und Lunge auskultiert, Herz- und Atemfrequenz sowie die Rektaltemperatur gemessen und notiert.

Zwei Wochen vor Versuchsbeginn wurden die Schafe mit 0.2 mg kg^{-1} Ivermectin subkutan entwurmt (Ivomec Plus®, Agvet, Merck, Holland), und die Klauen wurden geschnitten. Die Haltung erfolgte in einem Gruppenlaufstall von 4 x 20 m auf Stroheinstreu mit Heu und Wasser ad libitum sowie etwas Krafffutter nach Bedarf. Am Tag vor dem Versuch wurden jeweils zwei Schafe in eine ca. 1,5 x 3 m grosse Boxe mit Sägemehleinstreu verbracht und mit freiem Zugang zu Wasser 14 Stunden gefastet.

3.2 Anästhesie

Die Einleitung erfolgte ohne Sedation mit Maske und 8% Sevofluran (Sevorane®, Abott AG, Baar, CH) in 100% Sauerstoff über einen Präzisionsverdampfer (Dräger-Vapor®, Carba AG, Zürich, CH) bei 10 l Gasfluss. Die Schafe zeigten wenig bis kaum Reaktion auf die Maske, gingen nach 1,5 bis 4 Minuten zu Boden und konnten nach 4,5 bis 27 Minuten problemlos intubiert werden. Die endotracheale Intubation erfolgte unter Sichtkontrolle mit Hilfe eines Laryngoskopes mit einem Silikontubus mit 10-11 mm Innendurchmesser (Aire-Cuf®, Bivona Inc., Gary, Indiana, USA). Die Tiere wurden stehend auf einem gut gepolsterten Bock fixiert und an ein halbgeschlosse-

nes Kreissystem angehängt (BN 75, Carba AG, Zürich, CH). Die Beine hatten Bodenkontakt und der Kopf wurde mit einem Strick in physiologischer Höhe an einem Ständer fixiert. Allgemein wurde grösstmöglicher Wert darauf gelegt, die Thoraxbewegungen und somit die Atemmechanik möglichst wenig zu beeinflussen.

Der Unterhalt der Anästhesie erfolgte mit Sevofluran in 100 % Sauerstoff bei einem angestrebten MAC von 3,3 % nach Wirkung (Lukasik et al. 1998). Hierbei wurde die Anästhesietiefe immer vom gleichen Anästhesisten nach den allgemeinen klinischen Parametern den Bedürfnissen der Schafe angepasst. Die Tiere wurden nach dem Prinzip der Intermittierenden Positiven Druckbeatmung (IPPV) volumengesteuert (V_T : 12 ml/kg) mechanisch ventiliert (Roche Respirationssysteme, Respirator 3100 S mit Varicontrol 3113 S, CH), um einem möglichen Alveolarkollaps entgegenzuwirken. Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration (ETCO_2) wurde auf 40 - 45 mm Hg gehalten und die Atemfrequenz betrug 10–15 Züge pro Minute. Ferner erhielten die Schafe eine Infusion mit Ringer-Laktat mit einer Rate von $10\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (Fresenius Pharma AG, Stans, CH). Die Narkose wurde beendet, wenn die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke 200 mm Hg oder mehr erreichten. Die Schafe erhielten für drei Tage Rimadyl® (Carprofen, 4 mg/kg).

Nach dem Erwachen wurden die Schafe bis zur vollständigen Erholung in die Boxe verbracht, gefüttert und kamen am nächsten Tag wieder in den Gruppenlaufstall zurück.

3.3 Vorbereitung und Instrumentierung

Die vollständige Instrumentierung der Schafe erfolgte in Anästhesie. Kardiovaskuläre und respiratorische Parameter, Atemgaskonzentrationen und Temperatur wurden kontinuierlich erhoben, aufgezeichnet (100Hz) und die Daten alle 10 bzw. 30 sec gespeichert (Datex Engstrom, AS/3 compact monitor, Datex Ohmeda, Finnland; Datex Ohmeda S/5TM Collect, Datex Ohmeda, Finnland). Zusätzlich zur computergesteuerten Erfassung wurden die Parameter in bestimmten Abständen von einem Anästhesisten abgelesen und von Hand in speziell vorbereiteten Protokollblättern notiert, ebenso wie alle weiteren Vorkommnisse.

3.3.1 Atemgase und Sauerstoffsättigung

Zur Bestimmung der Atemgase wurden die Gasproben am Tubusende entnommen und über einen Schlauch (Hewlett Packard®, HP M1658, USA) dem Analysegerät zugeführt. Das Gasmodul wurde vor und nach jedem Versuch mit einem Kalibrationsgas (QuickCal™, Datex Ohmeda, Finnland) kalibriert bzw. überprüft. Der Monitor wurde mit einem Kalibrationsgas vor Versuchsbeginn kalibriert (Calgaz, ENMO, Turnout, Belgien).

Zur Messung der gemischten CO₂-Konzentration (mixed expired CO₂) wurde das Gas aus dem Kreissystem über eine „Mixing Box“ dem Monitor zugeführt (Datex Normocap® CO₂-Monitor, CD-102-23-00, Finnland).

Mit einem Spirometriesystem (D-lite™ Sensor, Datex Ohmeda, Finnland) wurden die diversen respiratorischen Parameter gemessen bzw. berechnet (Atemluftfluss, Atemwegsdruck, Atemwegswiderstand, dynamische Compliance). Das Volumen des Systems (1Liter) wurde mit einer Volumen-Kalibrationsspritze (Hans Rudolph Inc., Kansas City, USA) mit 3% Sevofluran in O₂ getestet.

Die periphere Sauerstoffsättigung wurde über ein Pulsoxymeter an der Zunge erfasst.

3.3.2 EKG

Die Herzfrequenz wurde mittels eines EKG (II. Ableitung nach Einthoven) kontinuierlich gemessen und mit dem Anästesiemonitor (Datex Engstrom AS/3 Compact Monitor, Datex Ohmeda, Finnland) alle 30 sec aufgezeichnet. Die Ableitung erfolgte nach Scheren und Reinigen der Hautareale über drei Hautklebelektroden zum Einmalgebrauch.

3.3.3 Katheter

Hautareale über der linken Vena jugularis sowie die Aussenseiten der Ohrmuscheln wurden geschoren und chirurgisch vorbereitet. Die jeweiligen Katheterlumen des

systemischen arteriellen Blutdruckes (SAP), des pulmonalen arteriellen Blutdruckes (PAP) und des zentralvenösen Druckes (CVP) wurden an einen Druckumwandler angeschlossen (BD DTX Plus™, Becton-Dickinson, Singapur) und mit dem Datex-Monitor verbunden, wo die Werte kontinuierlich angezeigt wurden. Der Druckumwandler wurde jeweils vor Versuchsbeginn kalibriert, wobei die Höhe des Schultergelenkes als Referenzwert für den Nullabgleich gewählt wurde.

Zur direkten arteriellen Blutdruckmessung und zur Entnahme der arteriellen Blutproben wurde ein 22G x 24mm Katheter (Surflo®, Terumo, Europa N.V., Leuven, Belgien) in die Arteria auricularis caudalis eingelegt und mit Klebeband fixiert.

In die linke Vena jugularis wurde ein fünfлумiger Pulmonalkatheter eingebracht (CritiCath™ Einschwemm-Thermodilutions-Katheter Modell SP5507, Becton Dickinson, Basel, CH). Der CritiCath™ Rechtsherz-Thermodilutions-Katheter verfügt über einen 14 Ω Thermistorwiderstand und wird in der Humanmedizin am erwachsenen Patienten zur Diagnostik eingesetzt. Mit einem Pulmonalarterienkatheter oder auch Swan-Ganz-Katheter kann zusätzlich zur Bestimmung des Herzzeitvolumens auch der rechtsatriale Druck (RAP), der zentralvenöse Druck (CVP), der pulmonalarterielle Druck (PAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden. Man kann die Körperkerntemperatur überwachen, gemischtvenöse Blutproben entnehmen sowie Infusionslösungen und Medikamente verabreichen.

Die fünf Lumina waren folgt:

- “PA distal“ (distales PA-Lumen):
verband einen Druckaufnehmer mit der distalen Öffnung an der Katheterspitze. Hierüber wurden die Pulmonalarteriendrucke gemessen (PAP, PCWP, gemischtvenöse Blutprobenentnahme).
- “CVP proximal“ (proximales ZVD-Lumen):
endete 29 cm von der Katheterspitze entfernt und verband einen Druckaufnehmer mit der Öffnung für den rechten Vorhof. Die Öffnung diente zur Messung des rechten Vorhofdrucks und zur Injektion kalter Lösungen für die Messung des Herzzeitvolumens (RAP, CVP, Bolusinjektion, Blutprobenentnahme).

- “Balloon 1.5ml CAP“ (Ballonlumen):
endete am Latexballon unmittelbar an der Katheterspitze und diente dem Füllen und Entleeren des Ballons. Bei geblocktem Ballon und richtiger Lage der Spitze in einer Pulmonalarterie wurde über das distale Lumen der Lungenkapillarenverschlussdruck gemessen.
- “Thermistorlumen“:
endete 3,5 cm von der Katheterspitze und ermöglichte die Bestimmung des Herzzeitvolumens und der Bluttemperatur.
- “CVP medication“ (Medikationslumen):
endete 31 cm von der Katheterspitze (RAP, CVP, Blutprobenentnahme, Medikamenten- und Infusionsgabe, Bolusinjektion).

Bei der Messung des PCWP wird mit dem Ballon der Blutzufuss zur Pulmonalarterie geblockt. Hierzu wird der Ballon mit 1 cc Raumluft gefüllt. Er schwemmt sich daraufhin im Verlauf von wenigen Herzaktionen mit dem Blutstrom in die Wedge-Position und klemmt sich in einen Pulmonalarterienast ein. Die Lage ist dann richtig, wenn kein Blut am aufgeblasenen Ballon vorbeifliessen kann. Der Ballon verschliesst das Gefäss, deswegen wird der gemessene Druck als Verschlussdruck bezeichnet. Als Folge davon entsteht eine Flüssigkeitssäule distal der Katheterspitze, die sich bis auf die venöse Seite des Lungenkreislaufes erstreckt. Der Katheter misst den Druck distal der Blutsäule in den Lungenvenen. Da zwischen Lungenvenen und dem linken Vorhof praktisch kein Druckgradient besteht, entspricht der Lungenkapillaren-Verschlussdruck dem linken Vorhofdruck. Der PCWP schwankt mit dem Atemzyklus und ist bei Hypovolämie erniedrigt und bei einer Mitralinsuffizienz sowie einer Herztamponade erhöht.

Der Katheter wurde mit Hilfe der Seldinger-Technik über eine Schleuse in der linken V. jugularis in eine Pulmonalarterie eingeführt. Dabei wurde der Katheter unter kontinuierlicher Kontrolle der auftretenden Drücke durch das rechte Herz in die A. pulmonalis vorgeschoben und in Wedge-Position gebracht. Die Lage der Katheterspitze wurde anhand der Druckkurven bestimmt. Die Wedgeposition wurde dann als erreicht betrachtet, wenn sich die pulmonalarterielle Kurvenform in eine pulmonalkapilläre Verschlussdruck-Kurvenform änderte (Abb. 2). Die Wedge-Position wurde nur

für die Zeit des Messvorgangs beibehalten und der Ballon nach Beendigung der Messung umgehend entleert. Die Messungen wurden jeweils dreimal wiederholt.

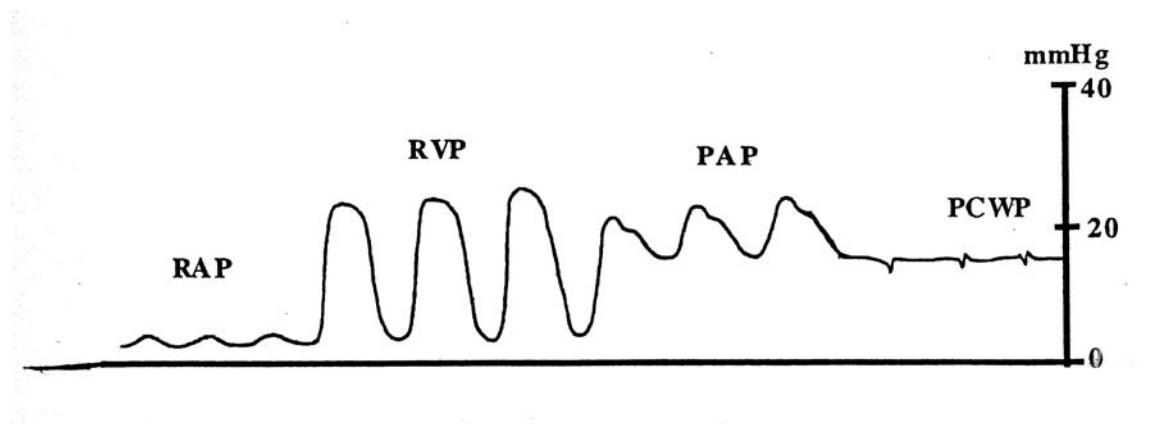


Abb. 2: Druckkurvenverlauf während Kathetereinführung und -positionierung
RAP: right atrium, RVP: right ventricle, PAP: pulmonary artery,
PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

Es traten keine Komplikationen wie therapiebedürftige Arrhythmien, Ballonrupturen etc. auf. Allerdings konnte bei einem Schaf, evt. in Folge von wiederholter Knotenbildung, der Katheter nicht in die optimale Position gebracht werden.

Beim herzgesunden Patienten bestehen nach Larsen (Larsen 2002) folgende Beziehungen:

- Die Größe des Herzzeitvolumens des rechten Ventrikels ist identisch mit dem des linken Ventrikels.
- Der Linke Vorhofdruck (LAP) entspricht annähernd dem Wedge-Druck (PCWP) oder dem diastolischen Pulmonalarteriendruck. Der linke Vorhofdruck entspricht angenähert zudem dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP).
- Somit ist der Wedge-Druck ein indirektes Mass für den LVEDP, allerdings nur im Bereich von 5-25 mm Hg.
- Der LVEDP ist proportional dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV). Dies jedoch in Abhängigkeit von der individuellen Compliance (Volumen-dehnbarkeit) des Ventrikels, d.h. nicht immer ist eine lineare Beziehung zwischen Volumen und Druck vorhanden.

Die Messung des Herzzeitvolumens (CO) erfolgte nach der Thermodilutionsmethode. Hierzu wurde zu jeder Messung 10 ml eisgekühlte 5% Glucoselösung in den proximalen Port des Pulmonalkatheters in den rechten Vorhof so schnell als möglich und immer von der gleichen Person zur gleichen Zeit im Atemzyklus (endexpiratorisch) injiziert. Beim Durchfluss durch die rechte Herzkammer erfolgte eine Mischung mit dem Blut und damit eine minimale Abkühlung des Blutes. Diese Abkühlung wurde mit der Thermistorsonde am distalen Port hinter dem Herz in der A. pulmonalis quantifiziert. Je geringer das Blut im rechten Ventrikel durch die injizierte Flüssigkeit abgekühlt wurde, desto mehr Blut hat die rechte Herzkammer gefördert und desto höher ist der Herzauswurf. Der CO-Monitor integriert die Fläche unter der Kurve und berechnet daraus den CO in Liter pro Minute. Vor Übernahme der Werte erfolgte eine visuelle Beurteilung der Kurve. Der Herzauswurf wurde als Mittelwert aus drei unmittelbar hintereinander gemessenen Werten mit einer Variation <5% ermittelt.

3.3.4 Blutprobenentnahme

Die Entnahme der arteriellen und gemischtvenösen Blutproben erfolgte anaerob in heparinisierten Spritzen. Der Katheter wurde sofort nach Probenentnahme mit 9% NaCl gespült. Die Proben wurden bis zur temperaturkorrigierten Messung mit einem Blutgasanalysator (Rapidlab® Model 248, Bayer Vital GmbH, Fernwald, Deutschland) in Eiswasser gelagert.

3.4 Versuchsaufbau

3.4.1 Allgemein

Die kardiovaskulär erfassten Daten waren Herzfrequenz (HR), peripherer arterieller Blutdruck, Pulmonalarteriendruck, zentralvenöser Druck (jeweils systolische, diastolische und mittlere Werte), Herzauswurf und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck. Pulmonäre und spirometrisch erfasste Daten waren Atemfrequenz (RR), Atemzugvolumen (V_T), Atemwegwiderstand (R_{aw}), dynamische Compliance (Crs), inspiratorische und expiratorische Atemgase (CO_2 , O_2 , Sevorange), arterielle und gemischtvenöse Blutgase (O_2 , CO_2) und der Säure-Basen-Haushalt (pH, BE).

Berechnet wurden der systemische vaskuläre Widerstand ($SVR = (MAP - CMVP) \times 80 / CO$) und der pulmonäre vaskuläre Widerstand ($PVR = (MAP - PCWP) \times 80 / CO$). Der physiologische Totraum anhand der Formel $((PaCO_2 - (Mixed\ CO_2 \times P_{amb} / 100)) / PaCO_2)$ errechnet. Der alveoläre Totraum errechnete sich aus $((PaCO_2 - ET\ CO_2) / PaCO_2)$. P_{amb} ist der aktuelle Atmosphärendruck des jeweiligen Versuchstages.

3.4.2 Versuchsablauf

Nach Stabilisierung der kardiovaskulären und respiratorischen Werte, welche mit der Instrumentierung ca. eine Stunde nach Intubation abgeschlossen war, wurde eine erste Baseline (B1) erhoben. In den folgenden 30 min wurde dem Inhalationsgasgemisch Stickstoffmonoxid (NO) im Anteil von 10 ppm zugegeben und dann eine zweite Baseline (B2) erhoben. Für weitere 30 min wurde der NO-Anteil auf 30 ppm erhöht. Nach insgesamt zwei Stunden wurde die dritte Baseline (B3) erhoben und die Equilibration damit als beendet betrachtet.

Zum Zeitpunkt „0“ begann der eigentliche Versuch mit der Gabe von Dexmedetomidin (Precedex®, Orion Farnos, Turku, Finnland) in einer Konzentration von $0,002\text{ mg kg}^{-1}$ über einen Zeitraum von 60 s intravenös. Die NO-Konzentration von 30 ppm wurde für weitere 30 min beibehalten. 30 Minuten nach Dexmedetomidin-gabe wurde die NO-Zufuhr gestoppt.

Beginnend mit der Dexmedetomidin-gabe wurden in engem zeitlichen Raster über einen Zeitraum von minimal 55 bis maximal 145 Minuten sowohl arterielle als auch gemischtvenöse Blutproben zur späteren Blutgasanalyse entnommen.

Folgende Daten wurden jeweils zu den drei Baselinemessungen und im weiteren nach folgendem Schema erhoben (Angaben in Minuten nach Dexmedetomidin-gabe):

- arterielle Blutproben: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 25, 30, 40, 55 (70, 85, 100 nicht bei allen Schafen)
- gemischtvenöse Blutproben: 5, 10, 25, 30, 40, 55

- pulmonalkapillärer Verschlussdruck: 2, 5, 10, 20, 30, 40
- Herzauswurfmessungen: 10, 30, 40

3.5 Statistik

Die Daten der sechs Walliser Schwarznasenschafe wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angelegt. Die Grafiken und Tabellen wurden mit dem Programm Excel 2000 (Microsoft, Seattle, USA) erstellt, die Berechnungen mit Systat 7.0 (SPSS, Chicago, USA) durchgeführt.

Die Daten vor und nach Dexmedetomidin-Gabe wurden mit einer ANOVA für wiederholte Messungen auf Veränderungen über die Zeit untersucht. Die Vergleiche zur Baseline wurden mit einem gepaarten T-Test (Dunnett) berechnet.

3.6 Besondere Vorkommnisse

Das Schaf mit der Nummer 5 verstarb 4 Tage nach Versuchsende. Sektionsbefunde ergaben eine akute hochgradige eitrige Pneumonie.

4 ERGEBNISSE

Die Schafe 1 bis 6 wurden in den Grafiken als eine Gruppe zusammengefasst und getrennt von Schaf 7 dargestellt und beschrieben. Dieses Verfahren wurde gewählt, da sich das Schaf 7 sowohl von der Rasse als auch vom Geschlecht von der Gruppe unterschied. Die Grafiken im Ergebnisteil dienen lediglich der Veranschaulichung der Verläufe in den ersten 70 bzw. 100 Minuten (Blutgase). In den Tabellen im Anhang (Tab. 1-4) sind die signifikanten Werte gekennzeichnet (*).

Alleinige NO-Inhalation zeigte bei den von uns erhobenen Parametern keinen Einfluss. Die Ergebnisse wurden im zeitlichen Ablauf nach der Dexmedetomidin-gabe (Zeitpunkt „0 min“) dargestellt. Bei den Werten vor oder zum Zeitpunkt „0 min“ handelt es sich um die Baselines.

4.1 Atemfunktionen

Die Tiere wurden volumengesteuert mechanisch ventiliert, und es wurde versucht das AMV konstant zu halten.

4.1.1 Atemfrequenz (RR)

Die Atemfrequenz (RR) (Abb. 3) stieg innerhalb der ersten 10 Minuten um ca. 200%. Gegen Versuchsende fiel sie geringfügig ab, blieb aber signifikant erhöht. Schaf 7 atmete über die gesamte Versuchsdauer konstant und mit gleichbleibender Frequenz, die schon vor Dexmedetomidin-gabe deutlich unter derjenigen der anderen Schafe lag.

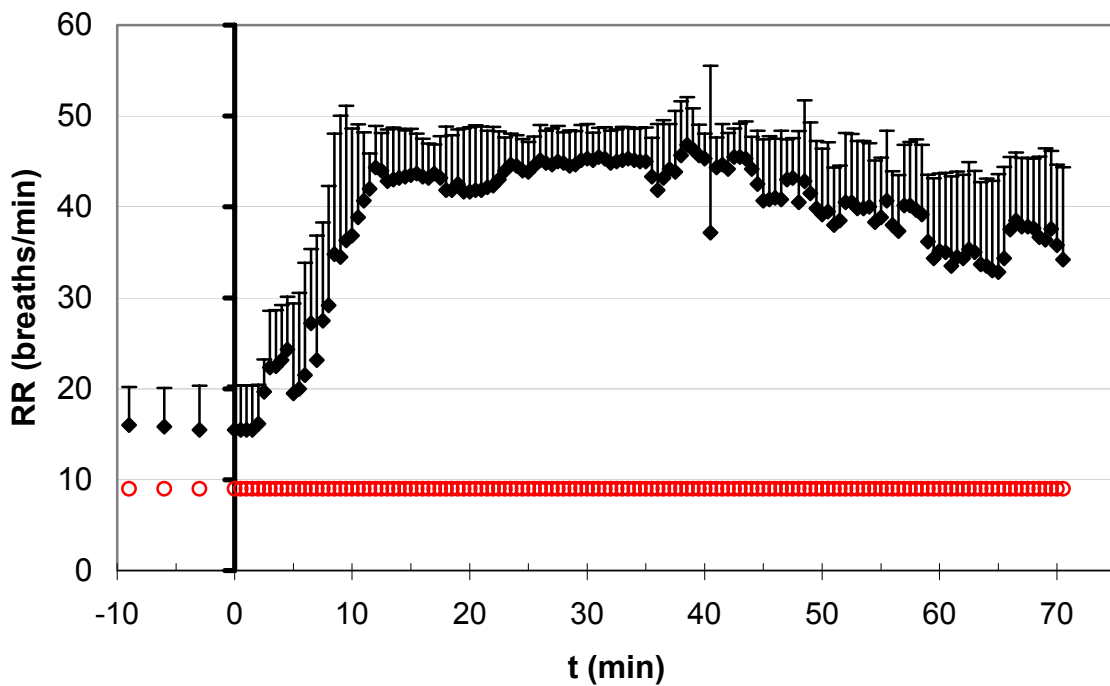


Abb. 3: Atemfrequenz von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe
(◆ Schaf 1-6, ○ Schaf 7).

4.1.2 Atemzugvolumen (V_T)

Das Atemzugvolumen (Abb. 4) fiel während der ersten 10 Minuten um 50% und erholte sich bis zum Versuchsende nicht mehr. Schaf 7 atmete nach geringradigem Abfall konstant mit einem von Anfang an deutlich höheren Volumen.

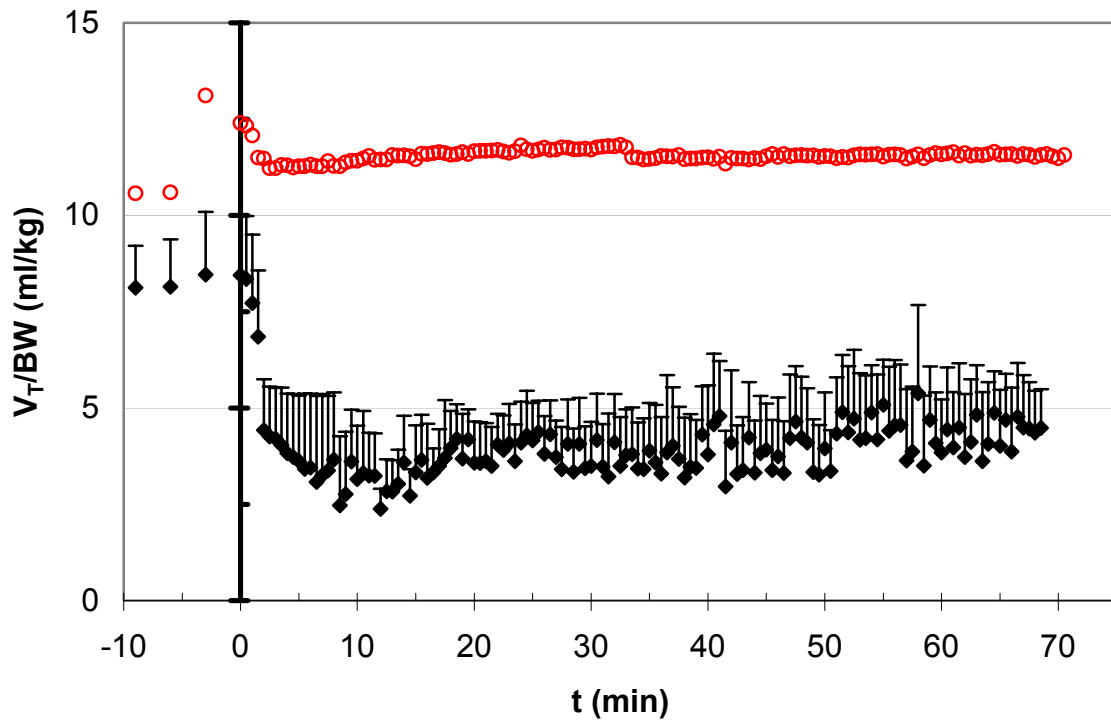


Abb. 4: Atemzugvolumen von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-Gabe
(◆ Schaf 1-6, ○ Schaf 7).

4.1.3 Atemminutenvolumen (AMV)

Das Atemminutenvolumen (Abb. 5) fiel in den ersten Minuten signifikant ab. Nach 10 min begann es anzusteigen, um für den Rest der Versuchsdauer (z.T. signifikant) erhöht zu bleiben. Schaf 7 zeigte keinerlei Veränderungen des Atemminutenvolumens während des ganzen Versuchs.

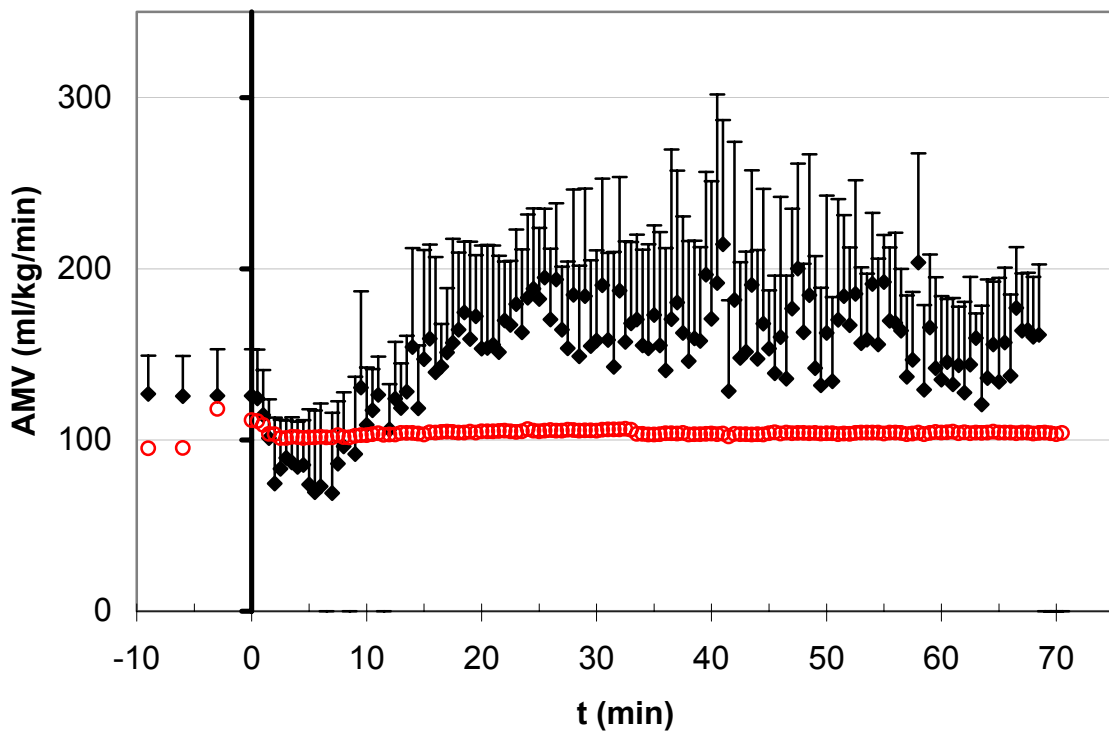


Abb. 5: Atemminutenvolumen von 7 Schafen nach Dexmedetomidinegabe
(◆ Schaf 1-6, ○ Schaf 7).

4.1.4 Totraum (V_D)

Der Quotient aus physiologischem Totraum und Atemzugvolumen (Abb. 6) war mit Werten deutlich über 0,8 während der gesamten Versuchsdauer signifikant erhöht. Schaf 7 zeigte wiederum nur moderate Veränderungen.

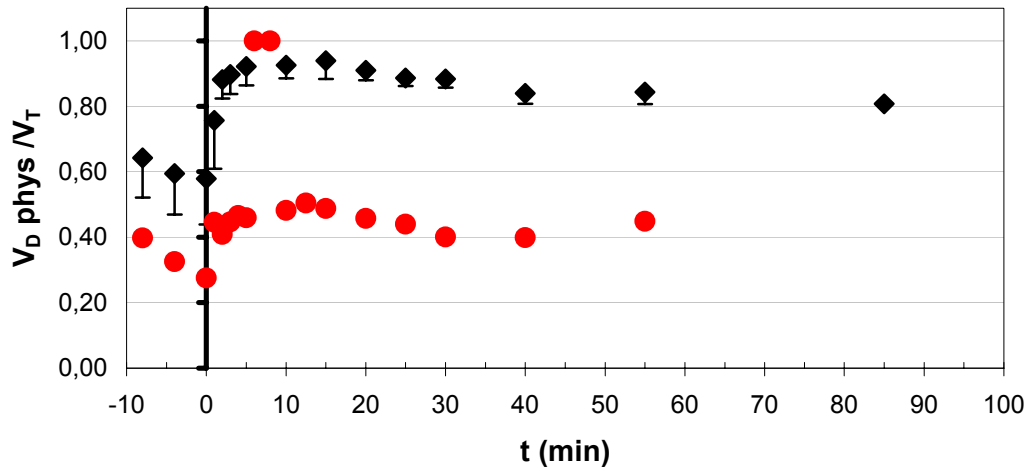


Abb. 6: Totraum von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe
(♦ Schaf 1-6, O Schaf 7).

4.1.5 Compliance (Crs)

Die Compliance (Abb. 7) fiel während der ersten zwei Minuten signifikant um ca. 70–80 % und ist bei Versuchsende immer noch um ca. 50% erniedrigt.

Der Abfall bei Schaf 7 betrug 50% und die Compliance erholte sich bis zum Versuchsende auf ca. 80% des Ausgangswertes.

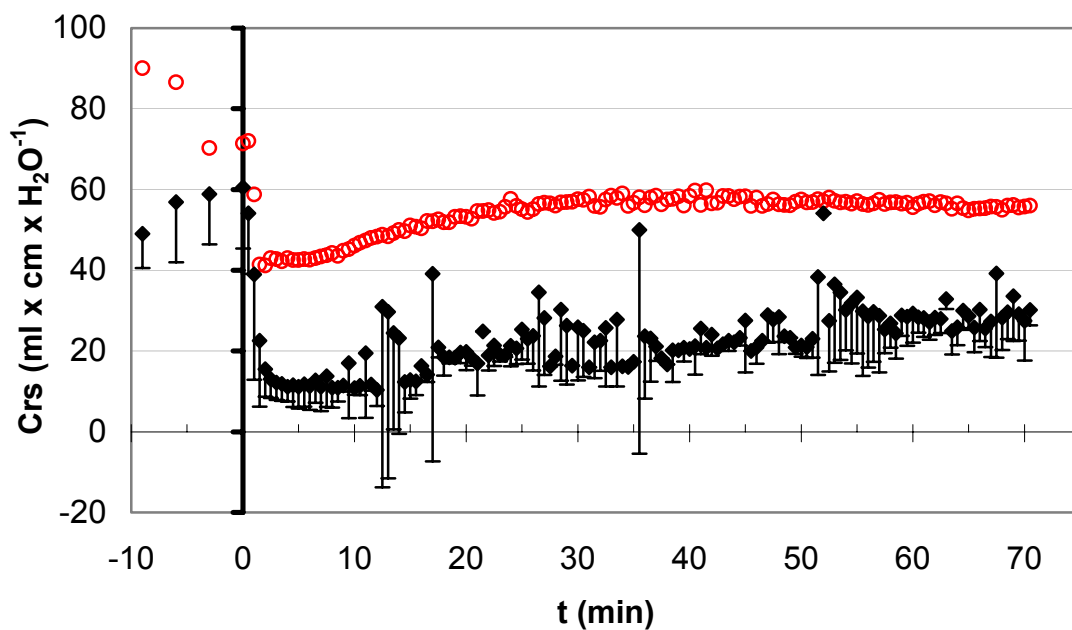


Abb. 7: Compliance von 7 Schafen nach Dexmedetomidinegabe
(◆ Schaf 1-6, ○ Schaf 7).

4.1.6 Atemwegswiderstand (R_{aw})

Der Atemwegswiderstand (Abb. 8) vor Medikation war bei allen Schafen gleich. Bereits während der ersten beiden Minuten stieg er bei allen Schafen signifikant auf das ca. Vierfache des jeweiligen Ausgangswertes an, um umgehend wieder abzufallen.

Der Abfall bei Schaf 7 war deutlich stetiger. Aufgrund messtechnischer Schwierigkeiten (wahrscheinlich aufgrund der hohen Atemfrequenzen), sind die Werte der anderen Schafe sehr lückenhaft und streuen stark. Sie liegen sowohl über als auch unter den Werten von Schaf 7.

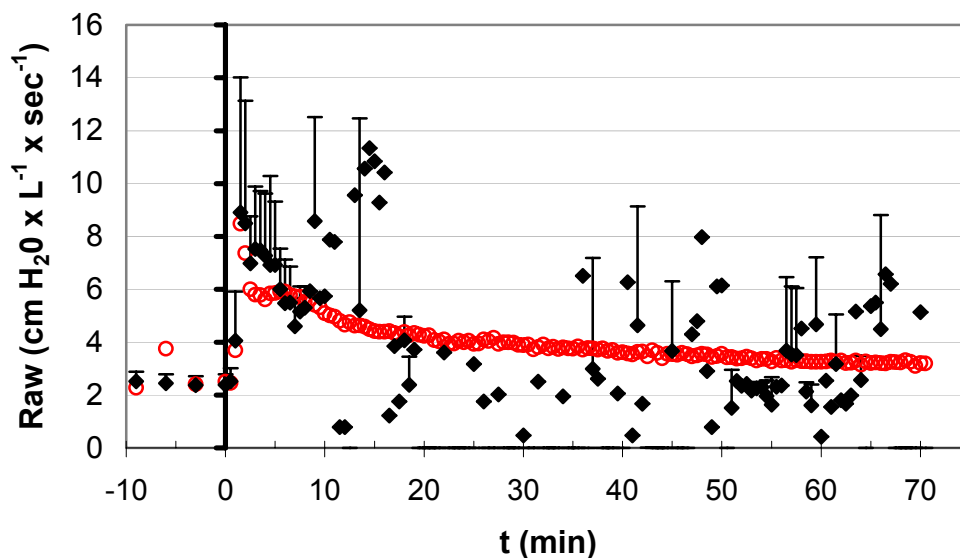


Abb. 8: Atemwegswiderstand von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe (◆ Schaf 1-6, ○ Schaf 7).

4.1.7 Endexpiratorische CO₂- Konzentration (ET CO₂)

Während der ersten zwei Minuten kam es bei allen Schafen zu einem signifikanten Abfall der ET CO₂ (Abb.9). Einem vorübergehenden geringgradigen Anstieg folgte ein erneuter Abfall, der bei den Schafen 1-6 wesentlich deutlicher war.

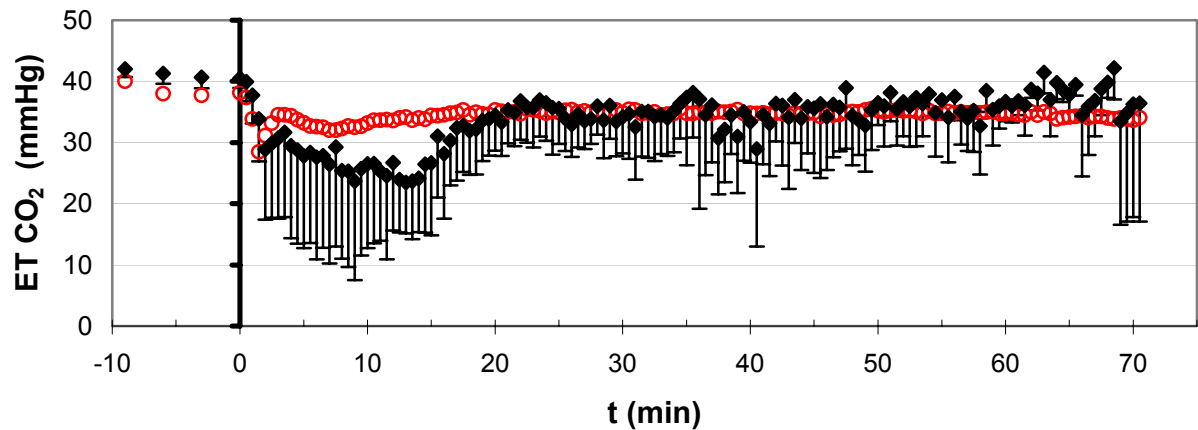


Abb. 9: Endexpiratorische CO₂-Konzentrationen von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe (◆ Schaf 1-6, O Schaf 7).

4.2 Herz- Kreislauffunktionen

4.2.1 Lungenkreislauf

4.2.1.1 Pulmonalarteriendruck (PAP)

Der Pulmonalarteriendruck (Abb. 10) verdoppelte sich während der ersten zwei Minuten. Vor Ablauf von zehn Minuten fiel er auf Werte zurück, die nur noch geringfügig über den Ausgangswerten lagen. Auffallend war eine grosse Pulsamplitude, die bis zum Versuchsende bestehen blieb.

Der Anstieg bei Schaf 7 (Abb. 11) war geringer ausgeprägt, ebenso die Grösse der Pulsamplitude, die sich bereits nach zehn Minuten deutlich verkleinerte.

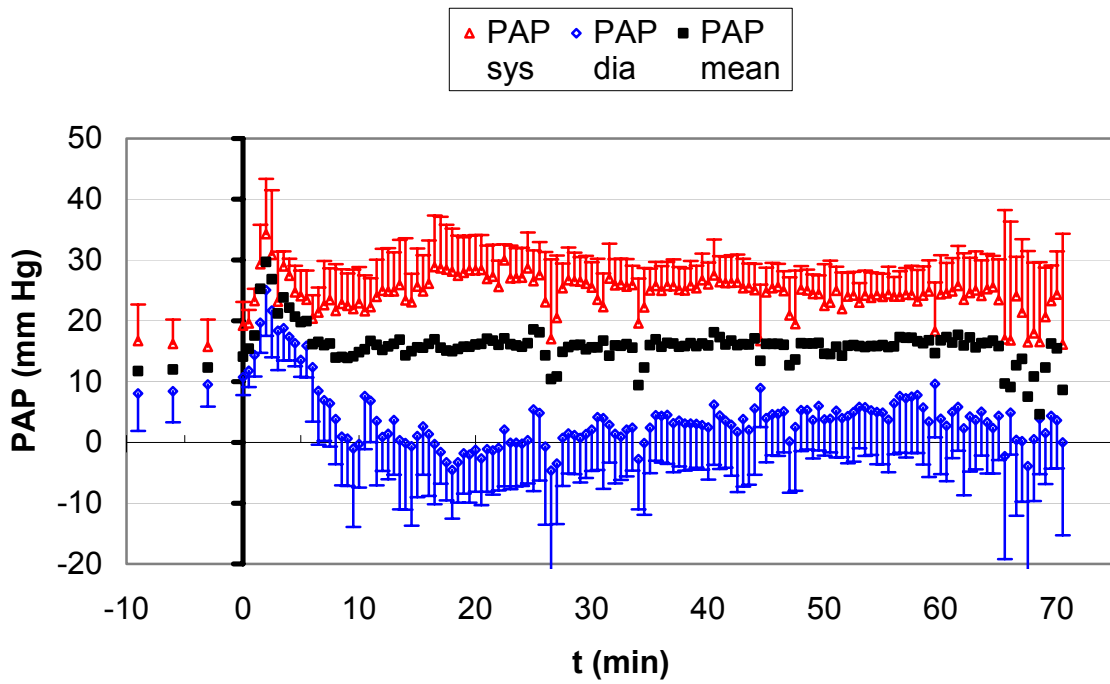


Abb. 10: Pulmonalarteriendruck der Schafe 1-6 nach Dexmedetomidin-gabe
 (\triangle systolisch, \diamond diastolisch, \blacksquare mean).

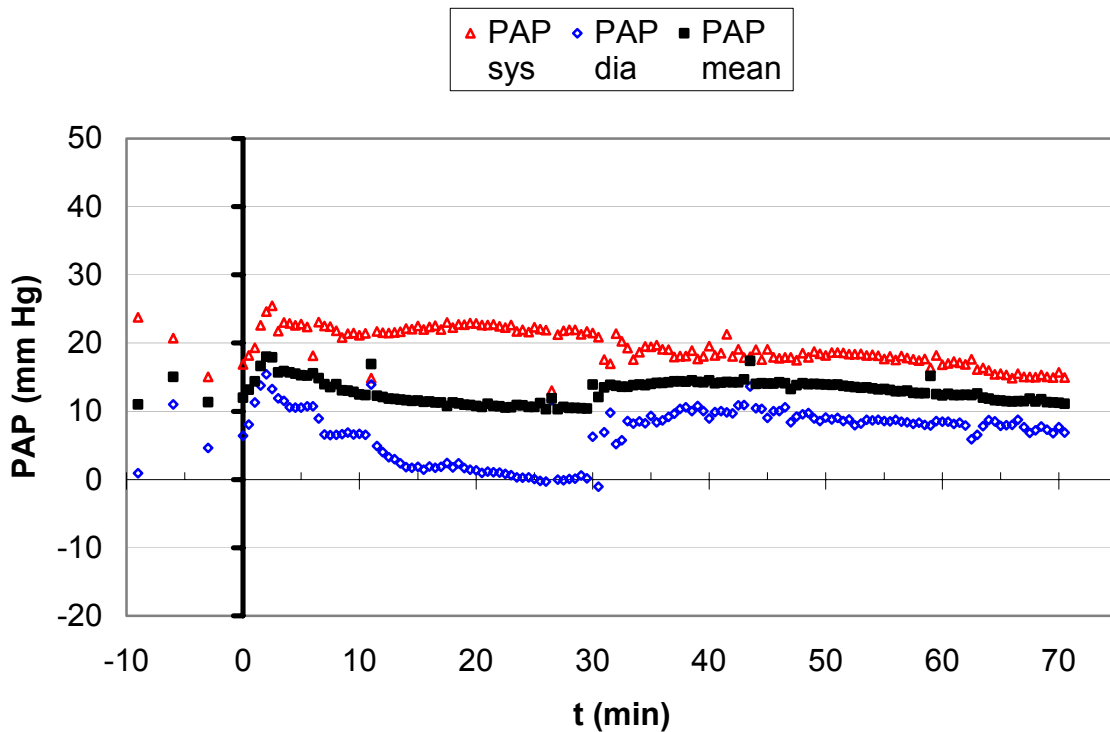


Abb. 11: Pulmonalarteriendruck von Schaf 7 nach Dexmedetomidin-gabe
 (\triangle systolisch, \diamond diastolisch, \blacksquare mean).

4.2.1.2 Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP)

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Abb. 12, Abb. 13) fiel ab und erreichte Minimalwerte nach 40 Minuten. Am Versuchsende lagen die Werte nahe den Ausgangswerten. Der PCWP von Schaf 7 stieg geringgradig, um dann wieder in die Nähe der Ausgangswerte abzufallen.

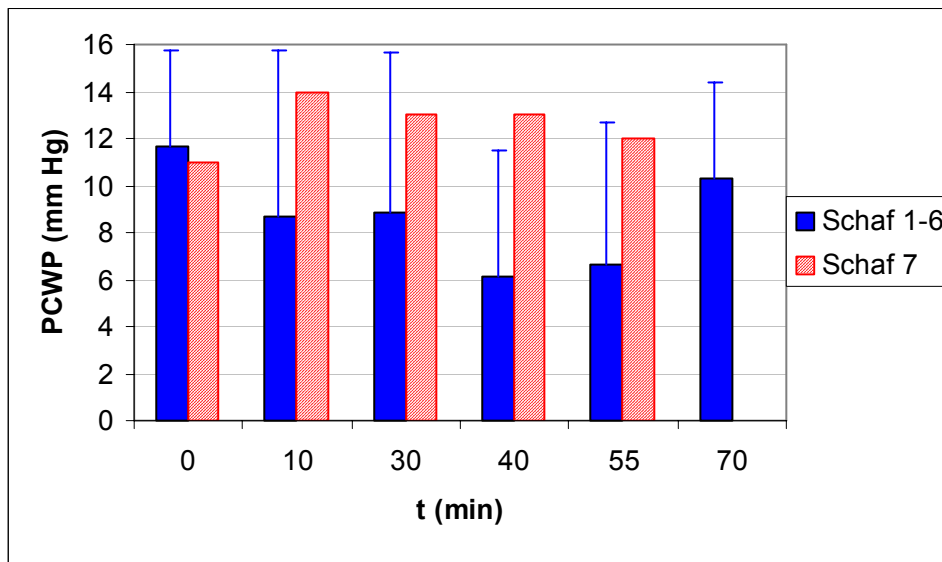


Abb. 12: Lungenkapillarenverschlussdruck von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

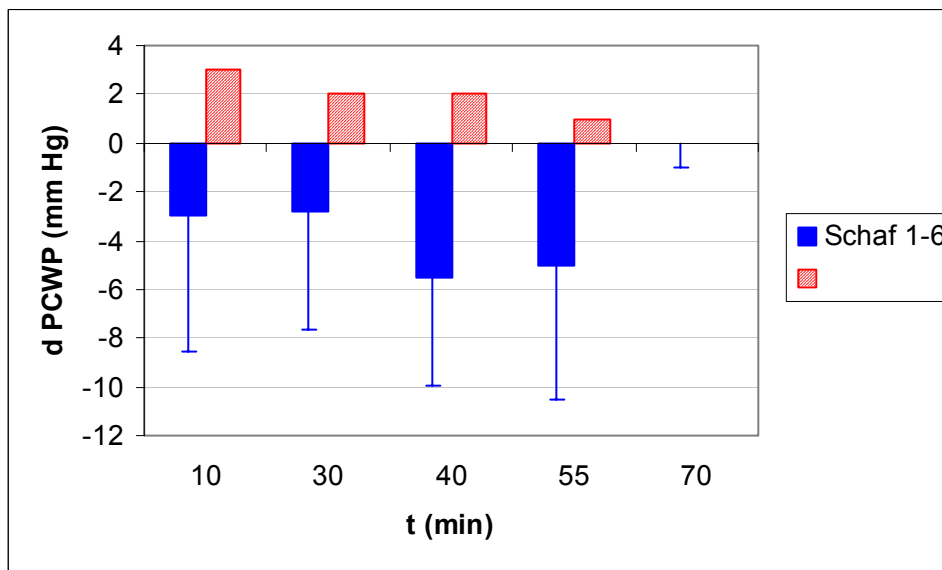


Abb. 13: Differenz des Lungenkapillarenverschlussdrucks zum Ausgangswert von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.2.1.3 Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR/PVRI)

Der pulmonale Gefäßwiderstand (Abb. 14) stieg signifikant (300%) und blieb bis zum Versuchsende erhöht. Schaf 7 zeigte kaum Veränderungen. Die PVRI-Werte verhielten sich analog (Abb. 15).

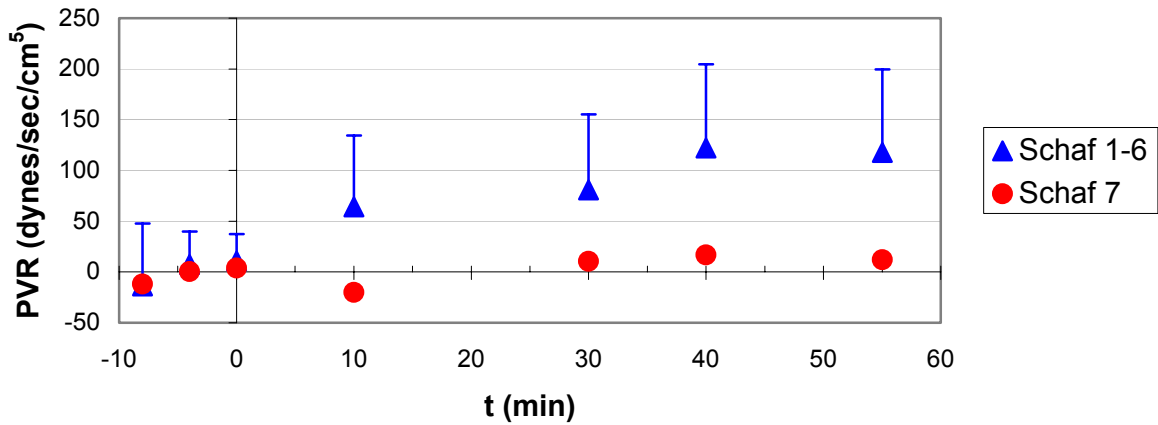


Abb. 14: Pulmonaler Gefäßwiderstand von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

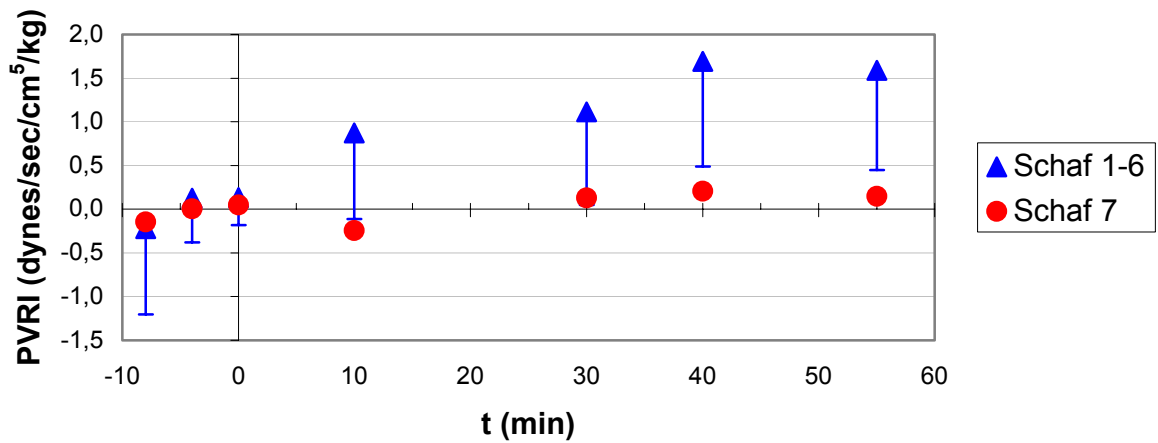


Abb. 15: Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.2.2 Grosser Kreislauf

4.2.2.1 Herzfrequenz (HR)

Nach anfänglichem kurzfristigen Abfall und folgenden grossen Schwankungen stieg die Herzfrequenz (Abb. 16) vorübergehend geringgradig an. Bei Schaf 7 hingegen kam es nach 10 min zu einem geringgradigen vorübergehenden Abfall.

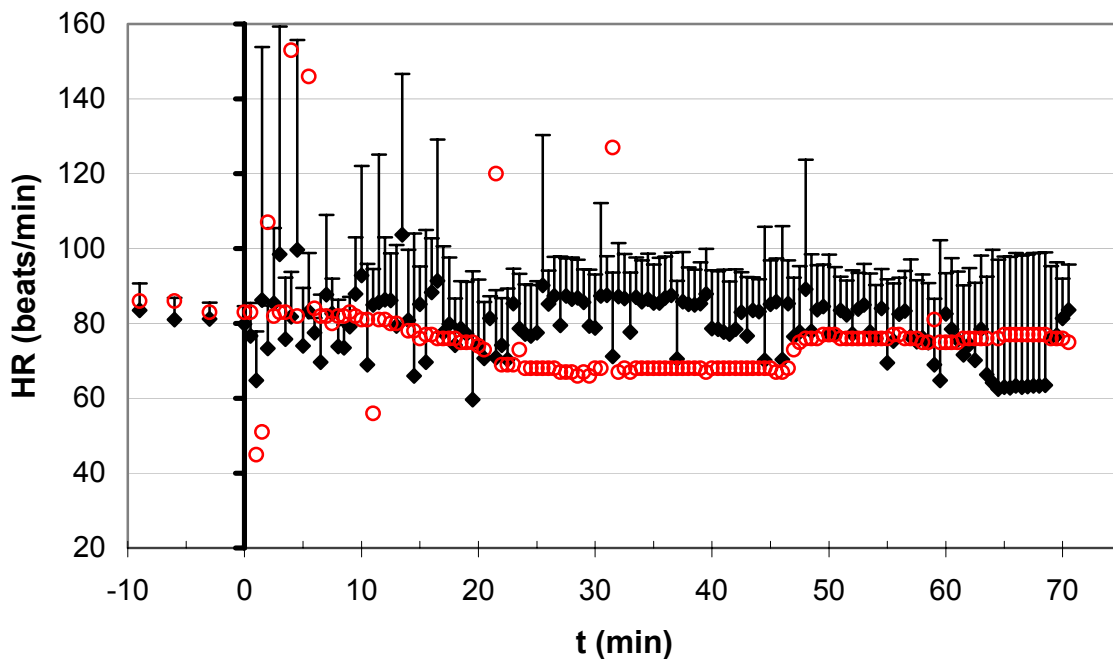


Abb.16: Herzfrequenz von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.2.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Der mittlere arterielle Blutdruck (Abb. 17) fiel nach einem kurz andauernden Anstieg (2min) signifikant ab. Die Verläufe bei Schaf 7 (Abb. 18) waren ähnlich.

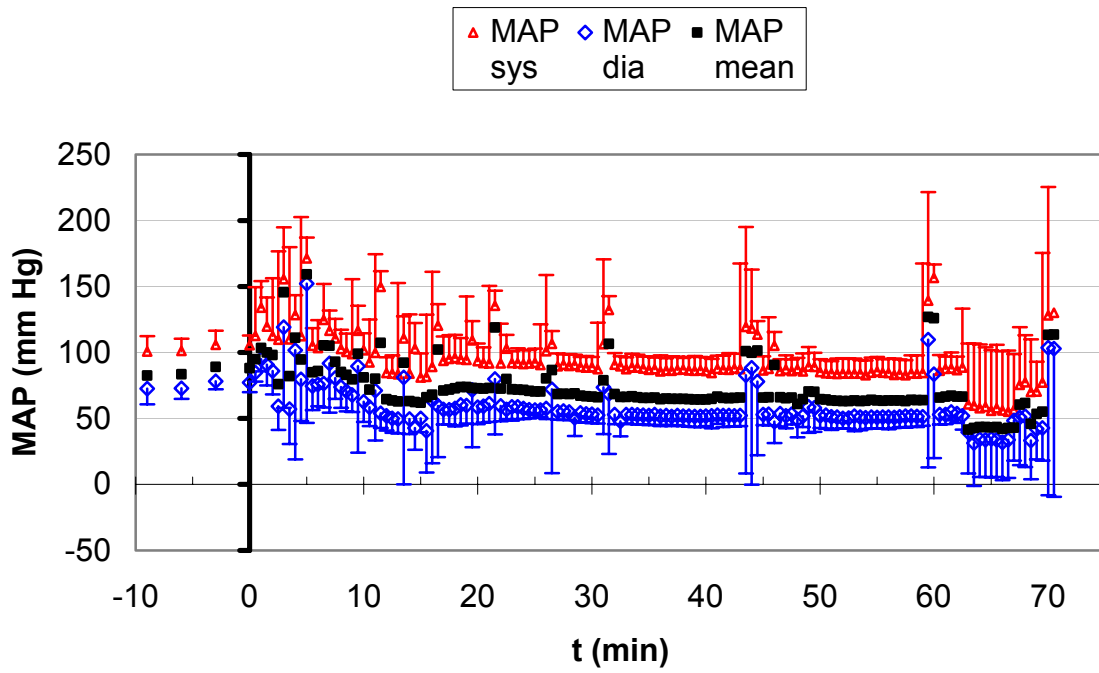


Abb. 16: Mittlerer arterieller Blutdruck der Schafe 1-6 nach Dexmedetomidin-gabe
 (Δ systolisch, \diamond diastolisch, \blacksquare mean).

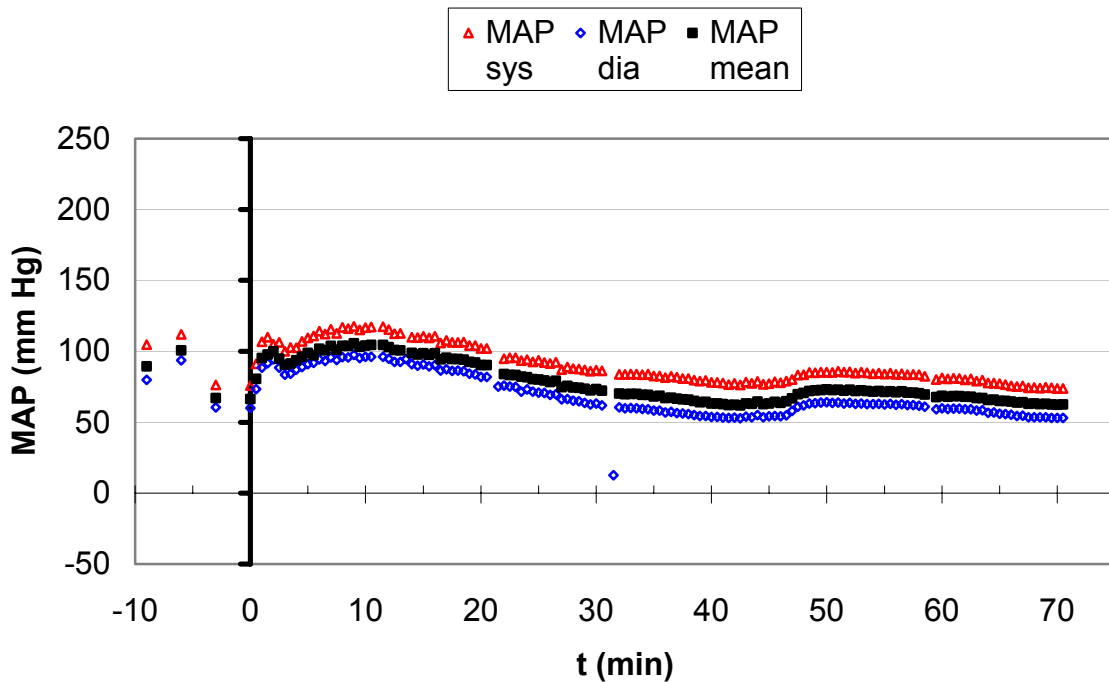


Abb. 17: Mittlerer arterieller Blutdruck von Schaf 7 nach Dexmedetomidin-gabe
 (Δ systolisch, \diamond diastolisch, \blacksquare mean).

4.2.2.3 Zentralvenöser Druck (CVP)

Der zentralvenöse Druck (Abb. (Abb. 19) stieg vorübergehend (<5min) signifikant an, um dann abzufallen und für die restliche Versuchsdauer signifikant erniedrigt zu bleiben. Auffallend ist eine nach 10 min deutlich vergrößerte Pulsamplitude, die bestehen blieb.

Die Werte von Schaf 7 (Abb. 20) waren nach einem geringgradigen Anstieg relativ konstant und fielen nach einer Versuchsdauer von 50 Minuten langsam ab. Die Pulsamplitude war nur minimal vergrößert.

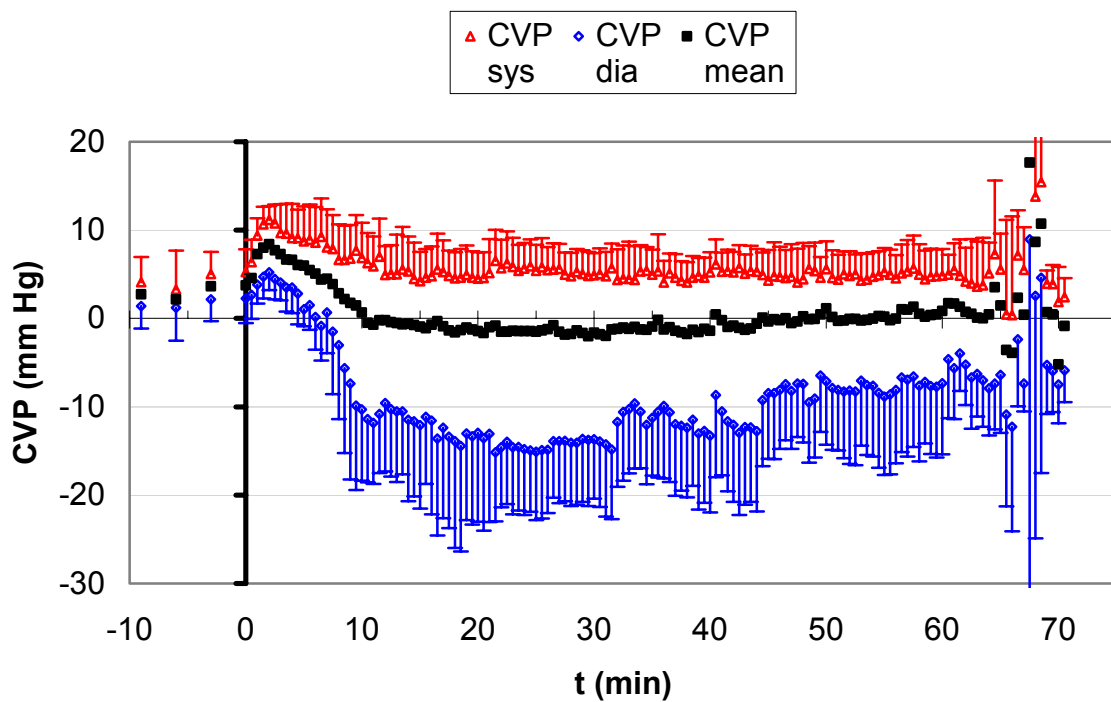


Abb. 18: Zentralvenöser Druck der Schafe 1-6 nach Dexmedetomidin-gabe.

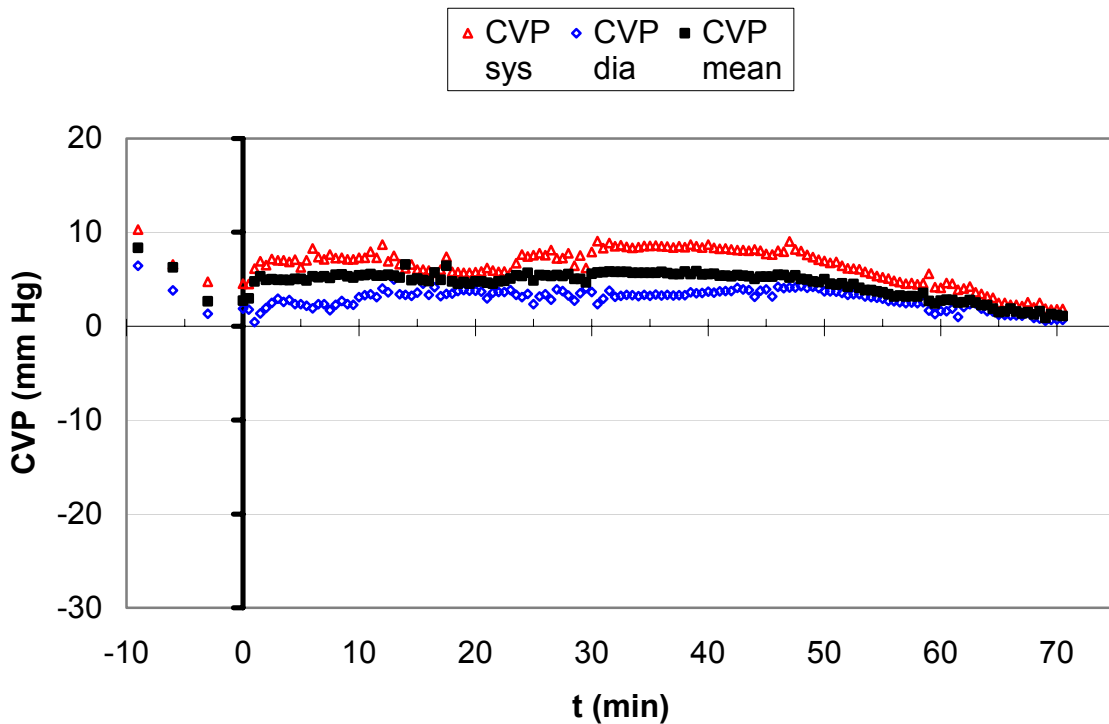


Abb. 19: Zentralvenöser Druck von Schaf 7 nach Dexmedetomidin-gabe.

4.2.2.4 Herzzeitvolumen (CO, CI, SV, SVI)

Der Cardiac output (CO) (Abb. 21) stieg signifikant und blieb während des ganzen Versuchs signifikant erhöht. Auch der CO von Schaf 7 stieg. Allerdings lassen die ersten Werte (die nach 10 min erhoben wurden) vermuten, dass es erst zu einem ausgeprägten Abfall kam. Die Verläufe des Cardiac index (Abb. 22) sind parallel.

Das Schlagvolumen (Abb. 23) stieg signifikant, ebenso der Schlagvolumenindex (Abb. 24).

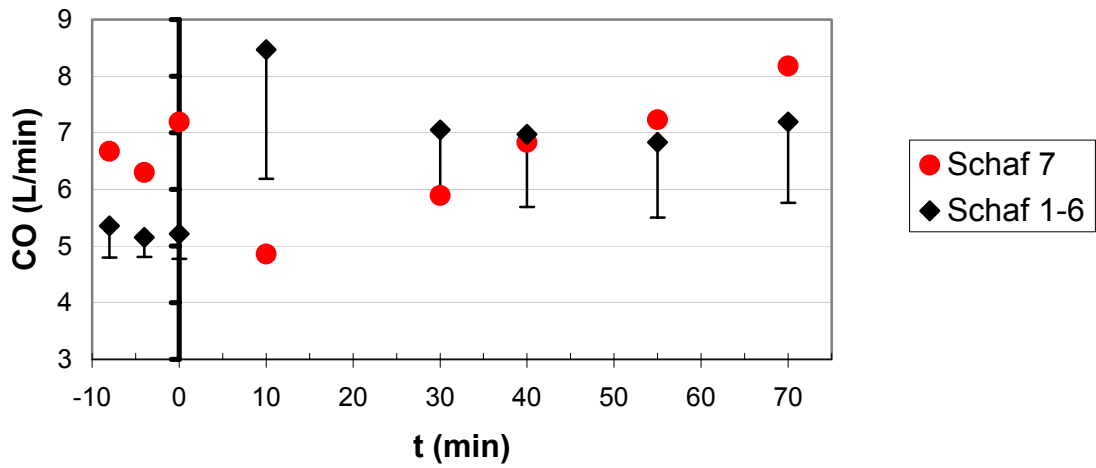


Abb. 20: Cardiac output von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

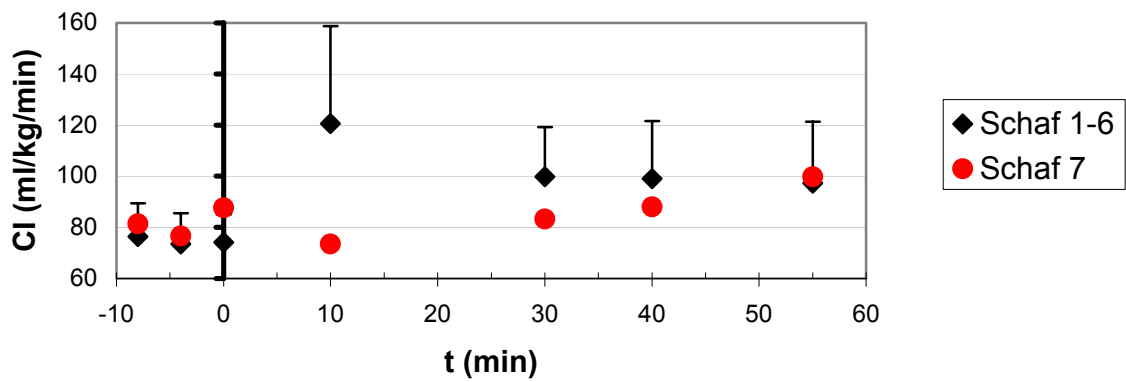


Abb. 21: Cardiac index von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

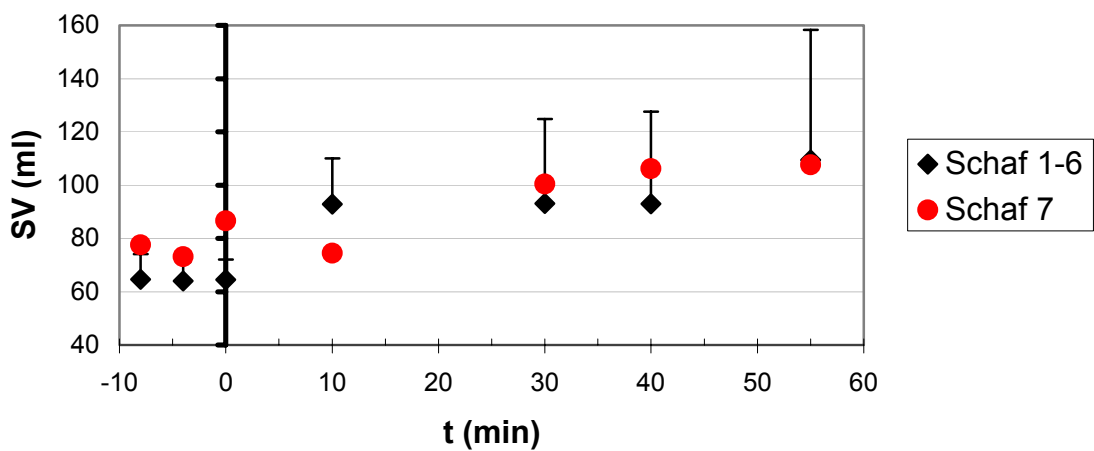


Abb. 22: Schlagvolumen von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

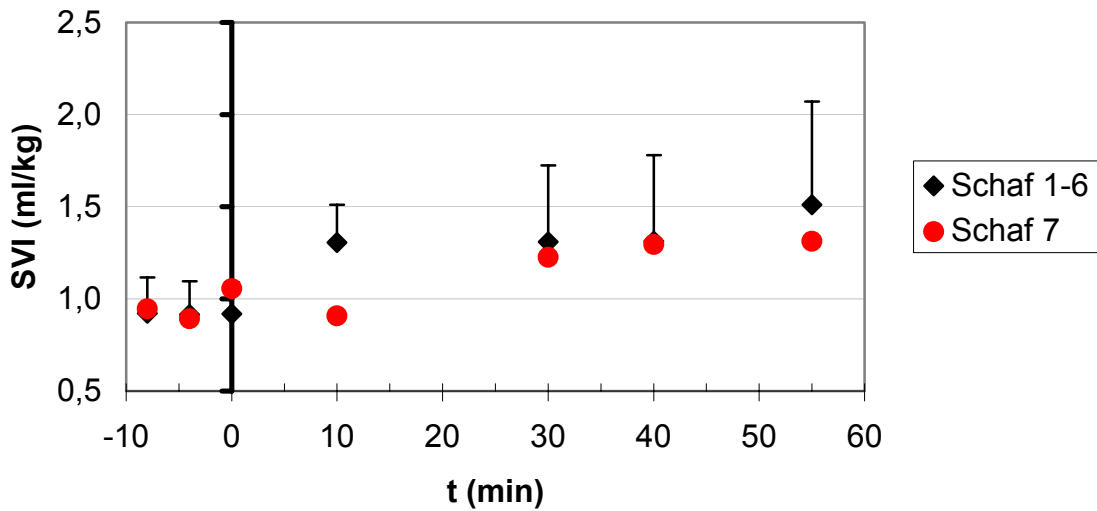


Abb. 23: Schlagvolumenindex von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

4.2.2.5 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR/SVRI)

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) (Abb. 25) fiel signifikant (30%) und blieb auf diesem Wert erniedrigt. Auch der SVR von Schaf 7 fiel deutlich. Die ersten Werte nach 10 min lassen jedoch vermuten, dass es vorher zu einem vorübergehenden Anstieg kam, der nicht erfasst wurde. Der systemische Gefäßwiderstandsindex verlief analog (SVRI) (Abb. 26).

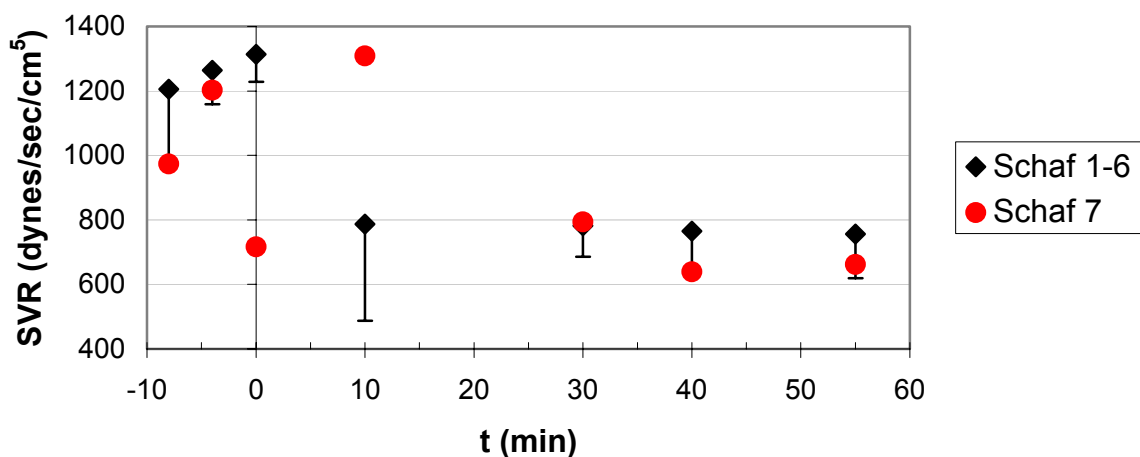


Abb. 24: Systemischer Gefäßwiderstand von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

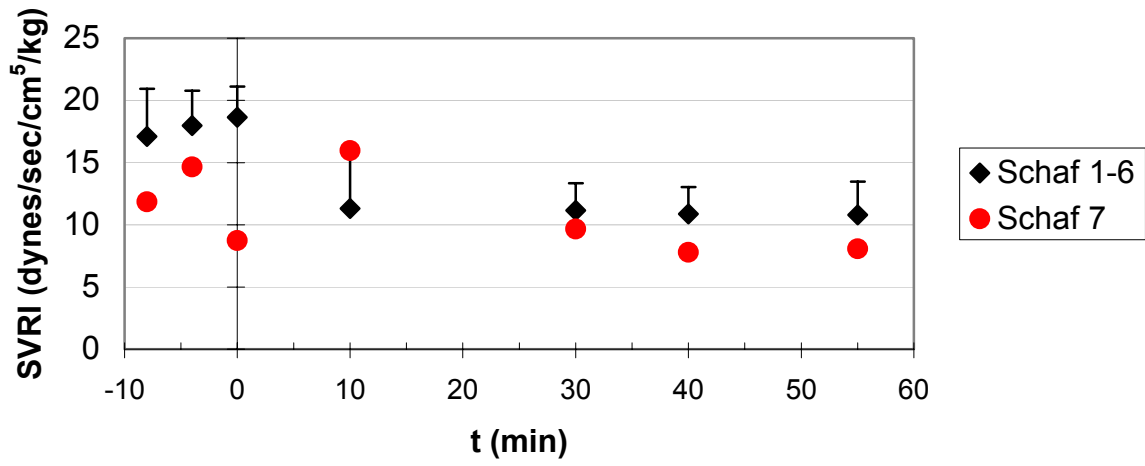


Abb. 25: Systemischer Gefäßwiderstandsindex von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.3 Blutgaswerte

4.3.1 Sauerstoffpartialdruck (PaO₂)

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (Abb. 27) begann 1 min nach Dexmedetomidin-gabe signifikant abzufallen und erreichte nach 10 min ein Minimum (56 ± 68 mmHg). Bis zum Versuchsende erholte er sich nicht mehr (134 ± 90 mmHg). Bei Schaf 7 waren die Werte nach 40 min wieder auf Ausgangsniveau.

Die venösen PaO₂ fielen signifikant (40%), sind aber am Ende wieder auf Anfangsniveau.

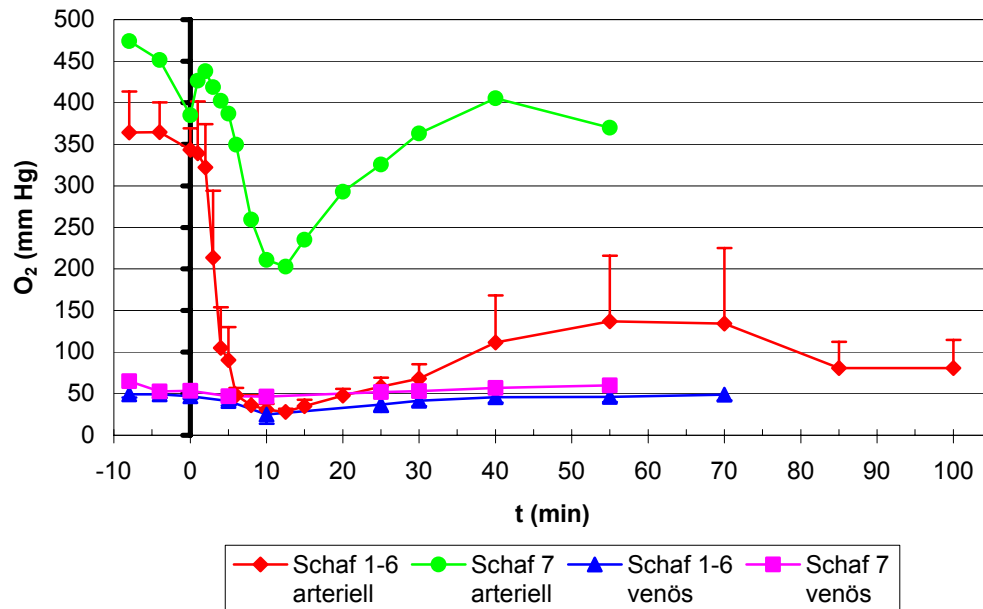


Abb. 26: O₂-Werte von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.3.2 Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂)

Sowohl der arterielle als auch der venöse Kohlendioxidpartialdruck (Abb. 28) stiegen an und blieben über die ganze Versuchsdauer signifikant erhöht. Schaf 7 zeigte im Vergleich deutlich geringere Anstiege. Ein Abfall auf die Höhe der Ausgangswerte erfolgte innert 30 min.

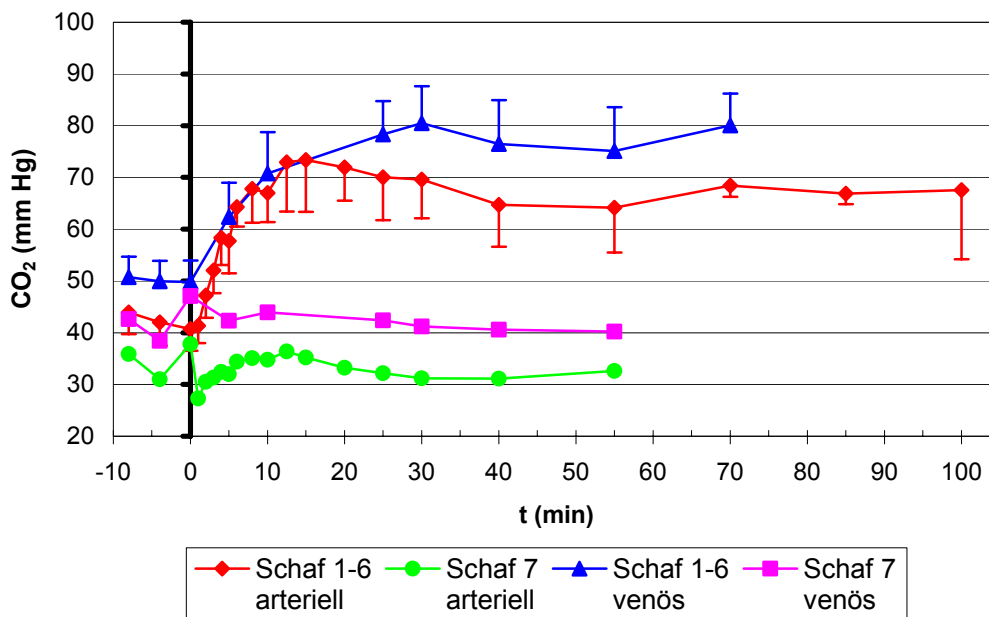


Abb. 27: CO₂-Werte von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

4.4 Säure-Basen-Haushalt

4.4.1 pH-Werte

Arterielle und venöse pH-Werte (Abb. 29) fielen signifikant. Der Abfall der arteriellen Werte ist bei Schaf 7 wesentlich geringer und die Werte liegen allgemein höher.

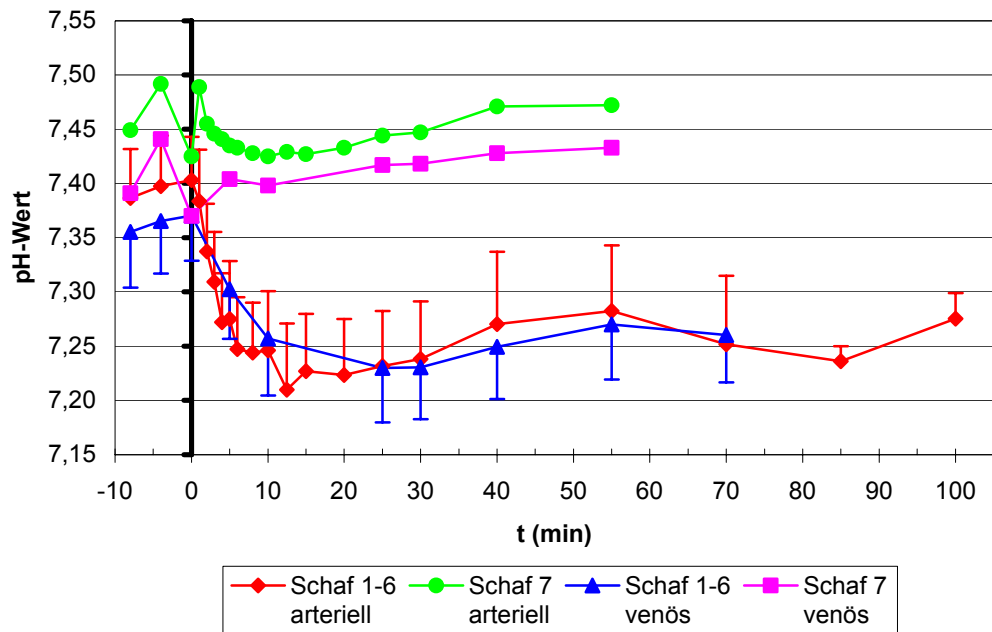


Abb. 28: pH-Werte von 7 Schafen nach Dexmedetomidinegabe.

4.4.2 Bicarbonatkonzentrationen (HCO_3^-)

Die arteriellen und venösen Bicarbonatkonzentrationen (Abb. 30) stiegen signifikant an und blieben erhöht. Die arteriellen Werte von Schaf 7 stiegen nach einem anfänglichen Abfall geringgradig wieder an. Die venösen zeigten kaum Veränderungen.

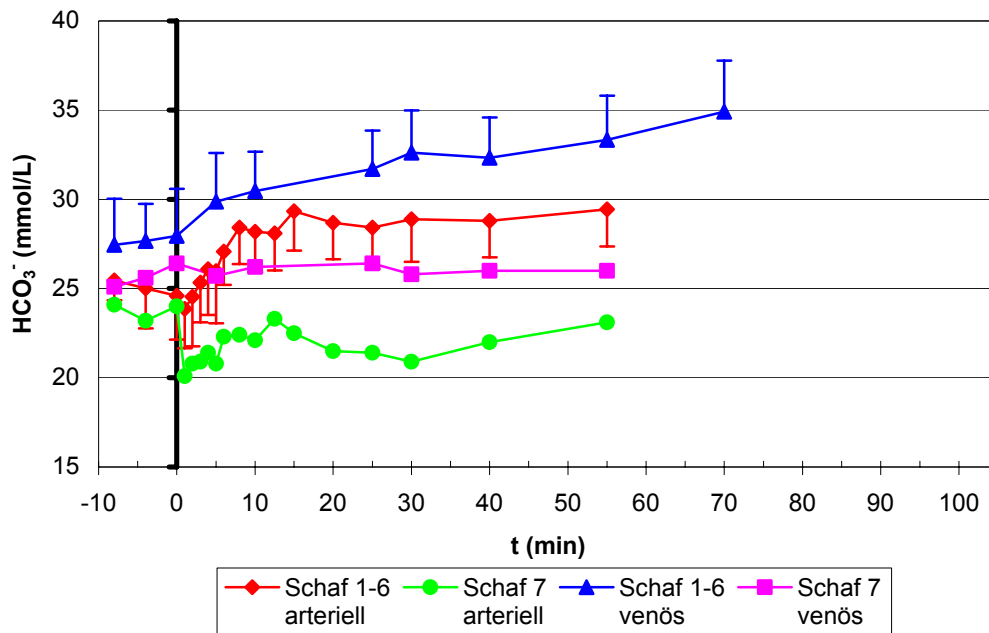


Abb. 29: Bicarbonatkonzentrationen von 7 Schafen nach Dexmedetomidingabe.

4.4.3 Basenexzess (BE)

Der arterielle Basenexzess (Abb. 31) erhöhte sich nach anfänglichen Schwankungen, der venöse BE stieg kontinuierlich.

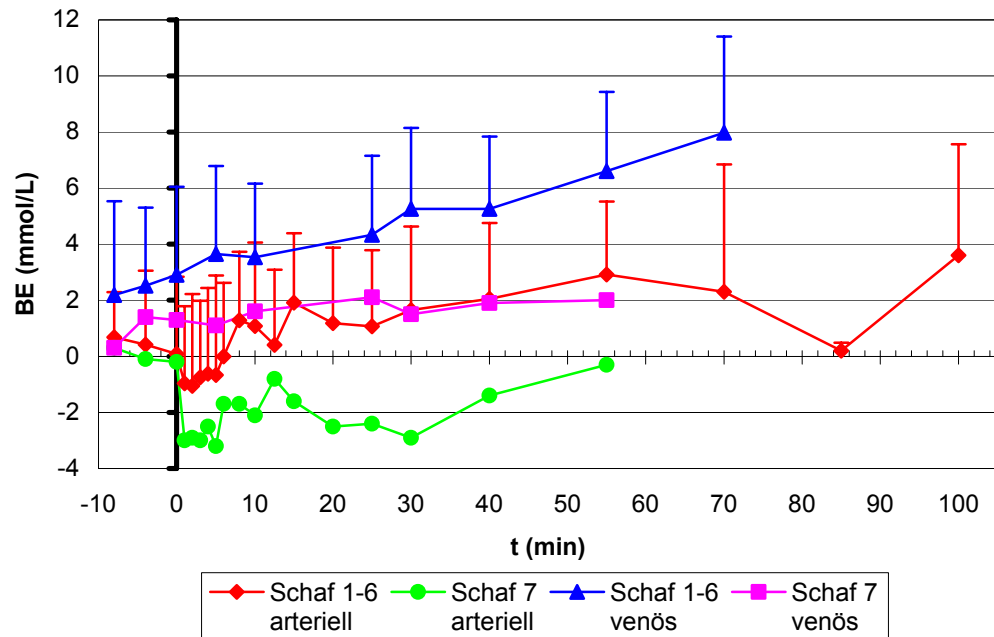


Abb. 30: Basenexzess von 7 Schafen nach Dexmedetomidin-gabe.

5 DISKUSSION

Die Inhalation von NO in Konzentrationen von 10 bzw. 30 ppm während einer Sevoflurananästhesie zeigte keinen Einfluss auf unsere Baselinemessungen. Dies belegt, dass iNO alleine keine Auswirkungen auf die von uns erhobenen kardiopulmonären Parameter hat.

Die nach Dexmedetomidin-Gabe entstandene schwere Hypoxämie war begleitet von einer ausgeprägten respiratorischen Azidose und einer signifikanten Erhöhung der Bikarbonatkonzentration. Die arteriellen PaO₂-Werte begannen 1 min nach Dexmedetomidin-Gabe signifikant abzufallen, erreichten ihr Minimum nach 10 min und blieben bis zum Versuchsende deutlich unter den Ausgangswerten. Der Schweregrad der Hypoxämie in unserer Studie war vergleichbar mit Literaturangaben äquipotenter Dosierungen anderer α_2 -Agonisten (Celly et al. 1997a, Celly et al. 1999b, Kästner et al. 2001b, Nolan et al. 1986). Auffallend waren die ausgeprägten individuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Schafen. Die hohe Variabilität der PaO₂-Werte schlägt sich in grossen Standardfehlern nieder und war auch in anderen Studien erkenntlich (Celly et al. 1999b, Kästner et al. 2001b). So schwankten die PaO₂-Werte 5 min nach Dexmedetomidin-Gabe bei den Walliser Schwarznasenschafen zwischen 47 und 161 mm Hg. Das Weisse Alpenschaf hatte als Hinweis auf die z.T. ausgeprägten speziesspezifischen Unterschiede, einen Wert von 387 mm Hg.

Die unterschiedliche Sensitivität gegenüber Dexmedetomidin könnte auf unterschiedliche Plasmaspiegel oder auf unterschiedliche Rezeptordichten zurückzuführen sein. Differenzen der Plasmaspiegel als Auslöser erscheinen unwahrscheinlich, da in einer weiteren Studie keine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Dexmedetomidin und den PaO₂-Werten bestand. Auch zeigte der Verlauf der Dexmedetomidin Plasmaspiegel keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Schafen (Boller 2005). Ob verschiedene Rezeptordichten, -verteilungen und -aktivitätszustände Ursache dieser individuellen und speziesspezifischen Unterschiede sind, bedarf weiterer Studien.

Das rasche Einsetzen der Sauerstoffarmut spricht für eine Umverteilung des Blutflusses mit entsprechenden Auswirkungen auf das Ventilations-Perfusions-Verhältnis

(V/Q). Nimmt die Belüftung einer Alveole bei unveränderter Durchblutung ab, oder nimmt die Durchblutung bei unveränderter Belüftung zu, so wird der Quotient V/Q kleiner, die Shuntdurchblutung wird grösser. Ein funktioneller Shunt aufgrund einer V/Q-Verteilungsstörung kann durch die Erhöhung der inspiratorischen O₂-Konzentration zu maximal 10-20% beeinflusst werden (Larsen 2002). Der PaO₂ steigt in Bezirken mit niedrigem V/Q an und die arterielle O₂-Sättigung nimmt zu. Da das Hb aus Regionen mit hohem V/Q-Verhältnis bereits zu 100% gesättigt ist, kann eine lokale Hyperventilation in diesen Bereichen nicht für den niedrigen O₂-Gehalt aus Regionen mit niedrigem V/Q kompensieren. Ein Anstieg der Shuntdurchblutung würde erklären, warum die hohe Sauerstoffzufuhr (100% O₂ in Sevofluran) in unserer Versuchsanordnung die Hypoxämie nicht verhindern konnte. In folgenden Versuchen konnte eine dramatische Steigerung des Shuntflusses bei Schafen nach einem Dexmedetomidinbolus nachgewiesen werden (Kutter et al. submitted).

Die kurze HWZ und die rasche Inaktivierung von NO durch Bindung an Hb sorgen dafür, dass die Auswirkungen weitestgehend auf das pulmonale Gefässbett beschränkt bleiben. Hohe Lokalkonzentrationen des Vasodilatators in gut belüfteten Arealen führen zu einer Umverteilung des Blutflusses vom Shuntgebiet zu den gut ventilerten Arealen und führen somit zu einer Verminderung des Shuntflusses. Hauptziel unserer Studie war es festzustellen, ob iNO den dexmedetomidininduzierten pulmonalen Hochdruck abschwächen konnte. Deshalb begannen wir mit der iNO Verabreichung prophylaktisch vor der Dexmedetomidinabgabe. Wenn der Schutzmechanismus der HPV ausser Kraft gesetzt wird, entstehen Gebiete mit niedrigem V/Q und der Shuntfluss nimmt zu. Auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass iNO den protektiven Mechanismus der HPV sowohl in Menschen (Frostell et al. 1993) als auch in Schafen aufheben konnte (Walmrath et al. 1995). Schafe haben im Allgemeinen eine weniger deutlich ausgeprägte HPV als andere Spezies (Robinson 1982) und es kommen sog. „non-responder“ vor, die nicht adäquat auf eine Hypoxie reagieren (Ahmed et al. 1983). Dies könnte die ausgeprägten individuellen Unterschiede in den Reaktionen auf α_2 -Agonisten erklären.

Barbera et al.(Barbera 1996) untersuchten das Ventilations-Perfusions-Verhältnis von Menschen mit chronisch obstruktiven Lungenkrankheiten (COPD) während der Inhalation von Raumluft, 40 ppm NO und 100% O₂. Unter iNO verschlechterte sich

das Verhältnis verglichen mit der Inhalation von Raumluft. Das Missverhältnis wurde noch ausgeprägter mit der Inhalation von 100% O₂. Shuntfluss, Totraumventilation und alveoläre Ventilation blieben sowohl unter NO als auch unter O₂ unverändert. Sie halten die Effekte von inhaliertem NO auf die HPV unter bestimmten Umständen für vergleichbar mit den Auswirkungen von systemischen Vasodilatoren. Moinard et al. (Moinard et al. 1994) konnten bei Patienten mit COPD den moderat erhöhten pulmonalarteriellen Druck senken, doch der Gasaustausch wurde nur unwesentlich verbessert oder sogar verschlechtert. Auch sie führten dies auf eine vermehrte Perfusion schlecht ventilierter Areale unter NO-Applikation zurück.

In unserer Studie könnte die prophylaktische Verabreichung von iNO zu einer unselektiven Weitstellung auch schlecht belüfteter Gefäßareale, und somit zu einer zusätzlichen Steigerung des dexmedetomidinbedingten Shuntflusses und damit zu einer weiteren Verschlechterung der Oxygenierung geführt haben. Ergebnisse weiterer Versuche mit Dexmedetomidin ohne iNO unterstützen diese Theorie. Die Oxygenierung der Schafe nur mit Dexmedetomidin ohne iNO war deutlich besser. Unter iNO war der PaO₂-Abfall stärker und von längerer Dauer (Kästner S, pers Mitteilung).

Bei COPD ist das gestörte Ventilations-Perfusions-Verhältnis Hauptursache der Hypoxämie, der Shunt spielt eine untergeordnete Rolle. Bei akuten Verhältnissen wie dem ARDS (Acquired Respiratory Distress Syndrome), beträgt die Shuntfraktion 30 – 40% und ist hauptverantwortlich für die schlechte O₂-Versorgung. Es konnte gezeigt werden, dass NO den Shuntfluss signifikant verkleinern konnte. Die Oxygenierung konnte schon in kleinen Dosen von 10 ppm verbessert werden (Rossaint et al. 1993).

Aus vorhergehenden Ausführungen lässt sich folgern, dass unterschiedliche Reaktionen auf NO durch unterschiedliche zugrunde liegende Mechanismen der Hypoxie verursacht werden. Bei chronischen Veränderungen, die mit einer ausgeprägten V/Q-Heterogenität und geringem Shuntfluss einhergehen, kann NO Inhalation den Gasaustausch verschlechtern. Den grössten Nutzen einer NO Inhalation werden Patienten ohne vorbestehende Lungenschädigung haben, bei denen der Shuntfluss die Hauptursache der Hypoxämie darstellt.

Funktionell wirken sich erhöhte oder erniedrigte Ventilations-Perfusions-Verhältnisse als Zunahme des alveolären Totraums oder als intrapulmonaler Rechts-links-Shunt oder als Kombination von beiden aus (Larsen 2002). Der Totraum wird beeinflusst durch Ventilation, Perfusion und die Anatomie der zuführenden Luftwege. Eine Vergrößerung der Totraumventilation wird bewirkt durch eine hohe Atemfrequenz, einen erniedrigten Pulmonalarteriendruck, eine verminderte Perfusion ventilierter Alveoli und durch eine Zunahme der Drücke in den Atemwegen (PPV vergrößert den anatomischen Totraum). Der Totraum beträgt beim Menschen allgemein ungefähr 33% des Atemzugvolumens. Für unседierte Hunde ergab eine Studie 35% die während einer Allgemeinanästhesie auf über 50% anstiegen (Lumb W.V. 1996). Die Vergrößerung der Totraumventilation unter Allgemeinanästhesie mit spontaner oder kontrollierter Atmung wird multifaktoriell verursacht. Eine Rolle spielen u.a. die pulmonäre Hypotension und eine Abnahme im Muskel- und Bronchokonstriktortonus (Bishop 2002). Hauptursache ist jedoch der Abfall des Atemzugvolumens, der Totraum steigt nur geringfügig (0,5 ml/kg) (Lumb W.V. 1996).

Die von uns gemessenen Werte des Totraums mit ca. 54% während Allgemeinanästhesie sind gut mit den Literaturangaben vergleichbar. Das Verhältnis V_{Dphys}/V_T vergrößerte sich innerhalb von 2 min von 54% auf 82% und nahm über die ganze Versuchsdauer stetig zu. Ursache des rapiden und anhaltenden Anstiegs der Totraumventilation in unserem Versuch scheinen zum einen die hohe Atemfrequenz und zum anderen das V/Q-Missverhältnis zu sein.

Unmittelbar nach Dexmedetomidin-gabe nahm die Compliance ab und der Atemwegswiderstand nahm zu. Der R_{aw} sank innerhalb von 30 min wieder auf Ausgangswerte zurück, die Crs blieb jedoch deutlich erniedrigt. Die Resultate sind übereinstimmend mit anderen Studien in denen α_2 -Agonisten umgehend zu einem Anstieg der Drücke in den Atemwegen führten (Nolan et al. 1986, Papazoglou et al. 1994). Die Compliance ist ein Mass für den elastischen Widerstand des Atemapparates. Der von uns gemessene Abfall der Compliance um 80% bedeutet eine deutliche Steigerung der Atemarbeit, da höhere Drücke erforderlich sind, um das Lungenvolumen zu vergrößern. Eine Möglichkeit, die Atemarbeit zu vermindern, ist eine Steigerung der Atemfrequenz mit einer Verkleinerung des Atemzugvolumens. Dies bewirkt konsequenter Weise eine Steigerung der Totraumventilation. Eine Allgemeinanästhesie

vermindert die Crs ebenso wie Bronchospasmen, Atelektasen, Pneumonien und Lungenödeme. Ein Lungenödem vermindert die Crs wahrscheinlich über Veränderungen des Surfactants oder Veränderungen in der Alveolargeometrie. Ursache der bis zum Versuchsende um 50% reduziert bleibenden Crs ist wahrscheinlich das Lungenödem. Der unmittelbare rapide Abfall während der ersten Minuten hingegen ist eine Folge der Bronchospasmen.

Höhere Drücke in den Atemwegen können ihre Ursache in einer verminderten Compliance oder in einem gesteigerten Atemwegswiderstand haben. Wichtigster, den Atemwegswiderstand beeinflussender Faktor, ist der Durchmesser der luftleitenden Wege. Andere Faktoren, die den Widerstand erhöhen sind u.a. Ödeme, Bronchospasmen, Sekrete und Entzündungen.

Abgesehen von den passiven Kaliberschwankungen der Atemwege durch die Zugkräfte der Lunge, wird der Atemwegswiderstand aktiv durch Kontraktion oder Relaxation glatter Muskeln neural reguliert. Glatte Muskelzellen sind über die gesamten Atemwege verteilt. Efferente parasymphatische Impulse können eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur bewirken. Die erregende Wirkung auf muscarinartige Rezeptoren bewirkt zudem eine Steigerung der Sekretion der seromukösen Drüsen und der Becherzellen. Diese Wirkungen können durch Atropin antagonisiert werden. Ob es eine direkte sympathische Innervation der glatten Atemwegsmuskeln gibt, ist noch nicht bewiesen. β_2 -Rezeptoren, welche stark auf Adrenalin reagieren und eine Bronchodilatation auslösen, sind reichlich vorhanden. Bis heute schreibt man den α -adrenergen Rezeptoren eine geringere Bedeutung zu, da sie in geringerer Anzahl vorkommen (Larsen 2002). Die Alveolen selbst besitzen keine Muskelzellen. Es finden sich jedoch sphinkterartige Muskelfasern an den Einmündungen in die Alveolargänge, die sich unabhängig von der Bronchialmuskulatur kontrahieren können.

Gustin et al. (Gustin et al. 1989) belegten, dass die Veränderungen des Atemwegswiderstandes nach Gabe von Xylazin bei Kälbern überwiegend Variationen im Bronchomotortonus widerspiegeln. Die Auswirkungen auf die glatte Muskulatur der Atemwege werden kontrovers diskutiert. Papazoglou et al. (Papazoglou et al. 1995) konnten in isolierten Schafracheen in vitro eine durch α_2 -Agonisten ausgelöste konzentrationsabhängige Kontraktion nachweisen. Diese Xylazin indu-

zierte Kontraktion konnte durch den α_2 -adrenergen Antagonist Atipamezol gehemmt werden, nicht jedoch durch Atropin. Sie schliessen daraus, dass α_2 -Agonisten ihre Wirkung auf die Atemwege durch eine direkte Stimulation von peripheren α_2 -adrenergen Rezeptoren entfalten. Zentrale α_2 -adrenerge Rezeptoren hätten u.U. einen indirekten Effekt über die Regulation des Parasympathikus. In einer anderen Studie (Papazoglou et al. 1994) induzierte Xylazin bei Schafen einen mehr als 30 minütigen Druckanstieg in den Atemwegen. Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie nicht nur die Gabe von Atipamezol, sondern auch die Gabe von Atropin einen Druckanstieg verhindern konnte. Die Stimulation von α_2 -adrenergen Rezeptoren bewirkt eine gesteigerte Aktivität des parasympathischen und eine verringerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (van Zwieten and Timmermanns 1985). Die Autoren halten eine vagale Stimulation über periphere Mechanismen für unwahrscheinlich, da Atropin bei o.g. in vitro Versuchen keine Auswirkungen auf die Trachea-Präparate hatte. Hieraus folgern sie, dass die Xylazin induzierte vagale Stimulation durch zentrale α_2 -Rezeptoren ausgelöst werden muss. Da die Gabe von Atropin die Auswirkungen zwar abmilderte, aber eine Atemnot mitsamt Hypoxie und Hyperkapnie nicht vollständig verhindert werden konnte, schliessen sie ferner, dass die vagale Stimulation nicht die alleinige Ursache für die α_2 -mediierten Veränderungen der respiratorischen Parameter sein kann.

Obige Ausführungen legen die Vermutung nahe, dass der schnelle und rapide Anstieg des R_{aw} durch Bronchospasmen verursacht wurde. Diese wurden entweder direkt durch bronchiale α_2 -Rezeptoren oder indirekt über cholinerge Aktivierung ausgelöst. Ein direkter bronchodilatatorischer Effekt konnte in unserer Studie, im Gegensatz zu anderen Studien (Dupuy et al. 1992, Hoegmann et al. 1993b), nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zeigen das für α_2 -Agonisten typische biphasische Blutdruckprofil. Einer initialen transienten durch periphere α_{2B} Rezeptoren vermittelten hypertensiven Phase folgte eine langanhaltende zentral vermittelte Hypotension. Dies spiegelte sich wieder in vorübergehenden Anstiegen des MAP und PAP gefolgt von langanhaltend deutlich erniedrigten Werten für MAP und SVR. Dieser kurzfristige Anstieg der Drücke wurde in früheren Studien mit α_2 -Agonisten nicht gezeigt (Celly et al. 1999b, Eisenach 1988, Talke et al. 2000). Ein Grund hierfür könnte sein, dass der Zeitpunkt

der ersten Probennahme in diesen Studien zu spät gewählt wurde. Der PAP blieb nach dem anfänglichen Anstieg über die ganze Versuchsdauer geringgradig erhöht.

Der von uns gefundene markante und anhaltende Anstieg im PVR unterstützt die Theorie von Bacon (Bacon et al. 1998). Sie führen die Entstehung des Lungenödems auf einen Venospasmus zurück, der durch direkte α_2 -Stimulation ausgelöst wird. Wenn ausser der pulmonalen Hypertonie zusätzlich eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion vorliegt, kann es unter iNO aufgrund der selektiven Reduktion nur der rechtsventrikulären Nachlast zu einem Anstieg der linksventrikulären Füllungsdrücke und somit der kapillären Filtrationsdrücke der Lunge bis hin zum Lungenödem kommen (Bocchi et al. 1994, Loh et al. 1994). Histologisch konnten bereits nach 2 min akute Stauungserscheinungen nachgewiesen werden. Nach Überwindung der Kapillarbarriere kam es zum Austritt proteinreicher Flüssigkeit und mit nachfolgender massiver Schädigung des Kapillarendothels zum Eintritt von Erythrozyten in die Alveolen. Ein massives Ödem erklärt in unserem Fall sowohl das lange Anhalten der Hypoxämie als auch die erniedrigt bleibende Compliance.

In Versuchen von Fratacci et al. (Fratacci et al. 1991) konnte ein induzierter Anstieg von PAP und PVR durch Inhalation von 180 ppm NO abgemildert werden, nicht aber durch Konzentrationen von 40 oder 80 ppm. Die Frage, ob der Druckanstieg im Pulmonalkreislauf in unserer Studie durch Verabreichung einer höheren Dosis iNO hätte verhindert werden können, kann nicht beantwortet werden.

Der Lungenkapillarenverschlussdruck der Walliser Schwarznasenschafe fiel geringgradig, der des Weissen Alpenschafes stieg geringgradig. Alle Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Da die erste Probennahme nach 10 min erfolgte, könnte ein kurzfristiger Anstieg des PCWP, zeitgleich mit dem transienten Anstieg des PAP und PVR, nicht erfasst worden sein.

Der alveoläre PaO₂ wird durch das Herzzeitvolumen (HZV) nicht direkt beeinflusst. Inhaliertes NO kann die arterielle O₂-Sättigung erhöhen und den PAP senken. Es verbessert nicht das Herzzeitvolumen, die rechtsventrikuläre Funktion, das systemische O₂-Angebot oder die O₂-Aufnahme (Bhorade et al. 1999, Rossaint et al. 1995). Die Zunahme aller Kenngrößen des HZV (CO, CI, SV, SVI) in unserem Versuch er-

klärt sich aus der Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandes und aus der Abnahme des arteriellen Blutdruckes. Diese Nachlastsenkung ermöglicht dem Herz mit geringerem Kraftaufwand mehr Blut in die Peripherie zu pumpen. Ein anfänglicher nur 3 Minuten andauernder Abfall der Herzfrequenz hatte wahrscheinlich eine kurzfristige Reduktion des CO zur Folge, die von unserer ersten Messung nach 10 min noch nicht erfasst wurde. Welchen Anteil eine durch die Hypoxämie ausgelöste sympathische Stimulation haben könnte, ist nicht geklärt.

Bei der Verabreichung von iNO ist ferner zu bedenken, dass die Durchblutung und Oxygenierung gut ventilierter, d.h. relativ gesunder Lungenregionen, verbessert wird auf Kosten von schlecht ventilierten Arealen. Die Durchblutung in kranken, nichtventilierten Arealen wird somit verschlechtert und verstärkt so möglicherweise eine pulmonale Schädigung.

6 ZUSAMMENFASSUNG

α_2 -Agonisten haben sich beim Schaf als effektives Analgetikum bewährt. Vereinzelt können sie speziesspezifisch und individuell schwere Hypoxämien auslösen, deren Ursache hochgradige Lungenödeme sind. Die Entstehung der Ödeme wird auf einen α_2 -vermittelten pulmonären Venospasmus zurückgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob die Hypoxämie durch Inhalation eines Vasodilatators verhindert bzw. abgemildert werden könnte. Die Versuche wurden an 7 Schafen nach einer Dexmedetomidinbolusinjektion von 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KGW während einer Sevoflurana-nästhesie durchgeführt. Die Inhalation von NO alleine hatte keinen Einfluss auf unsere Baselinemessungen.

Die Ergebnisse unserer Versuche belegen eindrücklich, dass iNO in einer Konzentration von 30 ppm einen dexmedetomidininduzierten pulmonalen Hochdruck nicht verhindern konnte. Unmittelbar nach Dexmedetomidingabe kam es zusätzlich zu einem rapiden Abfall der Compliance und einem Anstieg des Atemwegwiderstandes und der Totraumventilation. Kardiovaskulär folgte auf einen kurzlebigen Druckanstieg eine langanhaltende Hypotension. Der Schweregrad der Hypoxämie war vergleichbar mit Literaturangaben äquipotenter Dosierungen anderer α_2 -Agonisten und war gekennzeichnet durch eine grosse Variabilität. Die prophylaktische Verabreichung von iNO könnte in unserem Versuch zu einer unselektiven Weitstellung auch schlecht belüfteter Gefässareale geführt haben. In diesem Fall führte das Aufheben der protektiven hypoxischen Vasokonstriktion dann zu einer zusätzlichen Steigerung des dexmedetomidinbedingten Shuntflusses und damit zu einer Verschlechterung der Oxygenierung.

Ob verschiedene Rezeptordichten, -verteilungen und -aktivitätszustände Ursache dieser individuellen und speziesspezifischen Unterschiede sind, bedarf weiter Studien.

7 SUMMARY

α_2 -adrenergic agonists are potent analgesics in sheep. In individual sheep α_2 -agonists may induce a severe species-specific hypoxaemia, which is caused by a lungedema. The underlying mechanism causing this edema is almost certainly an α_2 mediated pulmonary venomotor spasm. The aim of the present study was to determine whether inhalation of a vasodilator could protect against the pulmonary changes and prevent hypoxaemia. The study was done on 7 sheep after a dexmedetomidine bolus injection under sevoflurane anaesthesia. The inhalation of NO alone did not influence the baseline measurements.

The results show that 30 ppm inhaled NO could not attenuate the dexmedetomidine induced pulmonary hypertension. Immediately after the bolus injection compliance decreased, the airway resistance and the deadspace ventilation increased. Cardiovascular changes showed a shortlived initial pressure response followed by a long period of hypotension. The induced decrease in arterial oxygenation was comparable to that induced by other α_2 -agonists in sheep and showed a great variability. The prophylactically started inhalation may have diffusely inhibited hypoxic pulmonary vasoconstriction, impaired ventilation-perfusion matching and therefore caused a more severe intrapulmonary shunting with a consequently lower degree of oxygenation than dexmedetomidine alone.

Further studies are needed to determine whether differential distribution, varying densities or activity states of α_2 -adrenergic receptors may explain the variance in responses to α_2 -agonists or NO sensitivity.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aantaa, R. 2000. Alpha 2 -adrenoceptor agonists in human anaesthesiology and intensive care. Pages 13-16. *7th World Congress of Veterinary Aneasthesia*, Berne.
- Aantaa, R., and M. Scheinin. 1993. 2-Adrenergic agents in anaesthesiology. *Acta Anaesth Scand* 37: 433-448.
- Ahmed, T., W. Oliver, and A. Wanner. 1983. Variability of hypoxic pulmonary vasoconstriction in sheep. Role of prostaglandins. *Am Rev Respir Dis* 127: 59-62.
- Anggard, E. 1994. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 343: 1199-206.
- Ardehali, A., H. Laks, M. Levine, R. Shpiner, D. Ross, L. D. Watson, O. Shvartz, S. Sangwan, and P. F. Waters. 2001. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation* 72: 112-5.
- Assreuy, J., F. Q. Cunha, F. Y. Liew, and S. Moncada. 1993. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 108: 833-7.
- Aziz, M. A., and S. S. Carlyle. 1978. Cardiovascular and respiratory effects of xylazine in sheep. *J. Vet. Med. A*. 25: 173-180.
- Bacon, P. J., J. G. Jones, P. Taylor, S. Stewart, D. Wilson-Nunn, and M. Kerr. 1998. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. *Res Vet Sci* 65: 71-75.
- Barbera, J. A. 1996. Nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 51: 528-32.
- Benzing, A., P. Brautigam, K. Geiger, T. Loop, U. Beyer, and E. Moser. 1995. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology* 83: 1153-61.
- Benzing, A., and K. Geiger. 1994. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 640-5.
- Bernard, J. M., P. F. Wouters, M. F. Doursout, B. Florence, J. E. Chelly, and R. G. Merin. 1990. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72: 659-62.
- Berner, M., M. Beghetti, B. Ricou, J. C. Rouge, R. Pretre, and B. Friedli. 1993. Relief of severe pulmonary hypertension after closure of a large ventricular septal defect using low dose inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 19: 75-7.
- Bhorade, S., J. Christenson, M. O'Connor, A. Lavoie, A. Pohlman, and J. B. Hall. 1999. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 571-9.
- Bishop, M. L. 2002. Factors affecting pulmonary compliance and airway resistance in R. J. Faust, R. F. Cucchiara, S. H. Rose, T. N. Spackman, D. J. Wedel, and C. T. Wass, eds. *Anesthesiology Review*. Elsevier Science, Churchill Livingstone.
- Bocchi, E. A., F. Bacal, J. O. Auler Junior, M. J. Carmone, G. Bellotti, and F. Pileggi. 1994. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol* 74: 70-2.
- Boller, J. 2005. Kardiopulmonale Reaktion auf Hypoxie und die Verabreichung der Medetomidinisomere Levomedetomidin und Dexmedetomidin beim Schaf

- unter Sevoflurananästhesie. *Anästhesiologie*. Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich, Zürich.
- Booke, M., F. Hinder, and J. Meyer. 1996a. [Limitations of inhaled vasodilators]. *Anaesthetist* 45: 1097-107.
- Brown, R. H., E. A. Zerhouni, and C. A. Hirshman. 1993. Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology* 78: 1097-101.
- Bryant, C. E., K. W. Clarke, and J. Thompson. 1996. Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. *Res Vet Sci* 60: 267-271.
- Bryant, C. E., J. Thompson and K. W. Clarke. 1998. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Res Vet Sci* 65: 149-54.
- Bylund, D. B., N. A. Hass, D. R. Cerutis, and H. S. Blaxall. 1995. Characterization of alpha-adrenergic receptor subtypes. *Pharmacol.commun.*: 87-90.
- Cannon, R. O., 3rd, A. N. Schechter, J. A. Panza, F. P. Ognibene, M. E. Pease-Fye, M. A. Waclawiw, J. H. Shelhamer, and M. T. Gladwin. 2001. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest* 108: 279-87.
- Celly, C. S., O. S. Atwal, W. N. McDonell, and W. D. Black. 1999a. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha2-adrenergic receptor agonists. *Am J Vet Res* 60: 154-161.
- Celly, C. S., W. N. Donell, S. S. Young, and W. D. Black. 1997a. The comparative hypoxaemic effect of four alpha2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 20: 64-471.
- Celly, C. S., W. N. McDonell, and W. D. Black. 1999b. Cardiopulmonary effects of the alpha2-adrenoceptor agonists medetomidine and ST-91 in anesthetized sheep. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289: 712-720.
- Celly, C. S., W. N. McDonell, S. S. Young, and W. D. Black. 1997b. The comparative hypoxaemic effect of four alpha(2) adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20: 464-471.
- Celly, C. S., W. N. Mconell, W. D. Black, and S. S. Young. 1997c. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral alpha2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 20: 472-478.
- Clarke, K. W. 1999. Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29: 793-810, viii.
- Clutton-Brock, J. 1967. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 39: 388-92.
- Cuthbertson, B. H., P. Dellinger, O. J. Dyar, T. E. Evans, T. Higenbottam, R. Latimer, D. Payen, S. A. Stott, N. R. Webster, and J. D. Young. 1997. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 23: 1212-8.
- Date, H., A. N. Triantafillou, E. P. Trulock, M. S. Pohl, J. D. Cooper, and G. A. Patterson. 1996. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 913-9.
- Docherty, J. R., and J. C. McGrath. 1980. A comparison of pre- and post-junctional potencies of several alpha-adrenoceptor agonists in the cardiovascular system and anococcygeus muscle of the rat. Evidence for two types of postjunctional alpha-adrenoceptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 312: 107-116.

- Doherty, T. J., P. J. Pascoe, W. N. McDonell, and G. Monteith. 1986. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep. *Can J Vet Res* 50: 517-21.
- Doze, V. A., B. X. Chen, and M. Maze. 1989. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2-adrenoceptors. *Anesthesiology* 71: 75-79.
- Dupuy, P. M., S. A. Shore, J. M. Drazen, C. Frostell, W. A. Hill, and W. M. Zapol. 1992. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 90: 421-8.
- Eger, E. I., 2nd. 1993. New inhalational agents--desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40: R3-8.
- Eisenach, J. C. 1988. Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha-2 adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 247-52.
- Erhardt, W., R. Köstlin, R. Seiler, G. Tonzer, B. Tielebier-Langenscheidt, U. Pfeiffer, and G. Blümel. 1985. Die respiratorisch-funktionelle Hypoxie beim Wiederkäuer unter Allgemeinanästhesie. *Tierärztl. Prax. Suppl.*: 45-49.
- Estagnasie, P., G. Le Bourdelles, L. Mier, F. Coste, and D. Dreyfuss. 1994. Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 120: 757-9.
- Ferrer, R., J. R. Masclans, R. Angles, M. Pico, B. Millan, M. Planas, and F. J. de Latorre. 1998. Anticoagulative effect of nitric oxide inhalation in ARDS. *Intensive Care Med* 24: 837-8.
- Finkel, M. S., C. V. Oddis, T. D. Jacob, S. C. Watkins, B. G. Hattler, and R. L. Simmons. 1992. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257: 387-9.
- Fratacci, M. D., C. G. Frostell, T. Y. Chen, J. C. Wain, Jr., D. R. Robinson, and W. M. Zapol. 1991. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 75: 990-9.
- Frostell, C. G., H. Blomqvist, G. Hedenstierna, J. Lundberg, and W. M. Zapol. 1993. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78: 427-35.
- Gallart, L., Q. Lu, L. Puybasset, G. S. Umamaheswara Rao, P. Coriat, and J. J. Rouby. 1998. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1770-7.
- Gerlach, H., D. Pappert, K. Lewandowski, R. Rossaint, and K. J. Falke. 1993a. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 19: 443-9.
- Gerlach, H., R. Rossaint, D. Pappert, and K. J. Falke. 1993b. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 23: 499-502.
- Gerlach, H., R. Rossaint, D. Pappert, M. Knorr, and K. J. Falke. 1994. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 343: 518-9.
- Grant, C., R. N. Upton, and T. R. Kuchel. 1996. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. *Aust Vet J* 73: 129-132.
- Green, W. B., Jr. 1995. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81: S23-6.

- Grimminger, F., F. Rose, H. A. Ghofrani, R. T. Schermuly, N. Weissmann, H. Olschewski, D. Walmrath, and W. Seeger. 2000. [Inhalative strategies for improvement of pulmonary hemodynamics and gas exchange in sepsis and severe pulmonary hypertension]. *Z Kardiol* 89: 477-84.
- Gustin, P. A., P. Dehm, P. Lekeux, F. J. Landser, and v. d. Woestijnje. 1989. Regulation of bronchomotor tone in conscious calves. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*: 58-64.
- Harkin, C. P., P. S. Pagel, J. R. Kersten, D. A. Hettrick, and D. C. Warltier. 1994. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 156-67.
- Hatakeyama, N., Y. Ito, and Y. Momose. 1993. Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical and electrophysiologic properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 76: 1327-32.
- Hayashi, Y., K. Sumikawa, M. Maze, M. Yamatodani, A. Kamibayashi, T. Kuro, and I. Yoshiya. 1991. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central α_2 -adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 75: 113-117.
- Hedenstierna, G., H. Lundquist, B. Lundh, L. Tokics, A. Strandberg, B. Brismar, and C. Frostell. 1989. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J* 2: 528-35.
- Hermon, M., J. Golej, G. Burda, M. Marx, G. Trittenwein, and A. Pollak. 1999. Intravenous prostacyclin mitigates inhaled nitric oxide rebound effect: A case control study. *Artif Organs* 23: 975-8.
- Hirshman, C. A., and N. A. Bergman. 1990. Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 65: 30-42.
- Hoegmann, M., C. Frostell, H. Arnberg, and G. Hedenstierna. 1993a. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet* 341: 1664-5.
- . 1993b. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 6: 177-80.
- Hoegmann, M., C. G. Frostell, H. Hedenstrom, and G. Hedenstierna. 1993c. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 148: 1474-8.
- Hsu, W. H., C. E. Hanson, F. B. Hembrough, and D. D. Schaffer. 1989. Effects of idoxan, tolazoline, and yohimbine on xylazine-induced respiratory changes and central nervous system depression in ewes. *Am J Vet Res* 50: 1570-1573.
- Jantzen, J. P. 2000. *Zerebrale Pharmakodynamik der Anästhetika*. Thieme, Stuttgart.
- Kästner, S. B., M. Boller, A. Kutter, M. K. Akens, and R. Bettschart-Wolfensberger. 2001a. Clinical comparison of preanaesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidine in domestic sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 108: 409-13.
- Kästner, S. B., B. Von Rechenberg, K. Keller, and R. Bettschart-Wolfensberger. 2001b. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 48: 231-41.
- Kästner, S. B., P. Wapf, K. Feige, D. Demuth, R. Bettschart-Wolfensberger, M. K. Akens, and M. Huhtinen. 2003. Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 26: 271-6.
- Klimm J, T. B., D Fröhlich, K Taeger. 1992. Stickstoffmonoxid (NO) - physiologische und biochemische Bedeutung. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*: 115-123.

- Kobinger, W., and L. Pichler. 1978. Differentiation of drugs acting centrally upon the cardiovascular system by means of sympathetic and vagal responses. *Clinical and experimental hypertension* 1: 229-249.
- Kuebler, W. M., and H. Kisch-Wedel. 2001. Effects of NO inhalation on porcine cerebral hemodynamics and oxygenation. *Eur Resp J* 18: 238.
- Kuebler, W. M., H. Kisch-Wedel, G. I. Kemming, F. Meisner, S. Bruhn, C. Koehler, M. Flondor, K. Messmer, and B. Zwissler. 2003. Inhaled nitric oxide induces cerebrovascular effects in anesthetized pigs. *Neurosci Lett* 348: 85-8.
- Kutter, A., S. Kästner, R. Bettschart-Wolfensberger, and M. Huhtinen. submitted. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia.
- Larsen, R. 2002. *Anästhesie*. Urban & Fischer, München.
- Lavoie, A., J. B. Hall, D. M. Olson, and M. E. Wylam. 1996. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1985-7.
- Ley, S., A. Waterman, and A. Livingston. 1990. Variation in the analgesic effects of xylazine in different breeds of sheep. *Vet Rec* 126: 508.
- . 1991. The influence of chronic pain on the analgesic effects of the alpha2 adrenoceptor agonist, xylazine, in sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 14: 141-144.
- Loh, E., J. S. Stamler, J. M. Hare, J. Loscalzo, and W. S. Colucci. 1994. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 90: 2780-5.
- Lowe, D., D. A. Hettrik, P. S. Pagel, and D. C. Warltier. 1996. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. *Anesthesiology*: 112-120.
- Lu, Q., E. Mourgeon, J. D. Law-Koune, S. Roche, C. Vezinet, L. Abdennour, E. Vicaut, L. Puybasset, M. Diaby, P. Coriat, and et al. 1995. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 83: 929-43.
- Luh, S. P., C. C. Tsai, W. Y. Shau, J. S. Chen, S. H. Kuo, S. Y. Lin-Shiau, and Y. C. Lee. 2000. The effects of inhaled nitric oxide, gabexate mesilate, and retrograde flush in the lung graft from non-heart beating minipig donors. *Transplantation* 69: 2019-27.
- Luhr, O. R., C. G. Frostell, R. Heywood, S. Riley, and P. Lonngqvist. 1998. Induction of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes after short time inhalation of nitric oxide. *Mutat Res* 414: 107-15.
- Lukasik, V. M., W. M. Nogami, and S. E. Morgan. 1998. Minimum alveolar concentration and cardiovascular effects of sevoflurane in sheep. *Vet Surg*: 167.
- Lumb W.V., J. E. W. 1996. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- MacDonald, E., H. Ruskoaho, M. Scheinin, and R. Virtanen. 1988. Therapeutic applications of drugs acting on alpha-adrenoceptors. *Ann Clin Res* 20: 298-310.
- Malan, T. P., Jr., J. A. DiNardo, R. J. Isner, E. J. Frink, Jr., M. Goldberg, P. E. Fenster, E. A. Brown, R. Depa, L. C. Hammond, and H. Mata. 1995. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 83: 918-28.

- Maze, M., A. E. Buttermann, T. Kamibayashi, and T. Mizobe. 1997. Alpha-2 adrenergic agonists. Pages 433-445 in P. F. White, ed. *Textbook of intravenous anesthesia*. Williams and Wilkins, London.
- McDonald, E., and M. Scheinin. 1995. Distribution and pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol* 46: 241-258.
- McMahon, T. J., A. Exton Stone, J. Bonaventura, D. J. Singel, and J. Solomon Stamler. 2000. Functional coupling of oxygen binding and vasoactivity in S-nitrosohemoglobin. *J Biol Chem* 275: 16738-45.
- Mitsuhata, H., J. Saitoh, R. Shimizu, H. Takeuchi, N. Hasome, and Y. Horiguchi. 1994. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 81: 1230-4.
- Mohammad, F. K., I. K. Zangana, and A. R. Abdul-Latif. 1993. Medetomidine sedation in sheep. *Zentralbl Veterinarmed A* 40: 328-31.
- Moinard, J., G. Manier, O. Pillet, and Y. Castaing. 1994. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and VA/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1482-7.
- Muge, D. K., J. P. Chambers, A. Livingston, and A. E. Waterman. 1994. Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Vet Rec* 135: 43-44.
- Muge, D. K., J. P. Chambers and A. Livingstone. 1996. Single dose pharmacokinetics of medetomidine in sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 19: 109-112.
- Mutoh, T., R. Nishimura, H. Y. Kim, S. Matsunaga, and N. Sasaki. 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 58: 885-90.
- Nader, N. D., P. R. Knight, I. Bobela, B. A. Davidson, K. J. Johnson, and F. Morin. 1999. High-dose nitric oxide inhalation increases lung injury after gastric aspiration. *Anesthesiology* 91: 741-9.
- Nagamine, J., L. L. Hill, and R. G. Pearl. 2000. Combined therapy with zaprinast and inhaled nitric oxide abolishes hypoxic pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 28: 2420-4.
- Natori, S., N. Hasebe, Y. Jin, T. Matsusaka, T. Ohta, S. Tsuji, M. Morihira, H. Nakamura, A. Ido, H. Matsushashi, and K. Kikuchi. 2000. Effect of inhaled nitric oxide on cardiovascular response to catecholamine in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 36 Suppl 2: S55-60.
- Nguyen, T., D. Brunson, C. L. Crespi, B. W. Penman, J. S. Wishnok, and S. R. Tannenbaum. 1992. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 3030-4.
- Nolan, A., A. Livingston, and A. Waterman. 1986. The effects of alpha 2 adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 9: 157-63.
- . 1987. Antinociceptive actions of intravenous alpha 2-adrenoceptor agonists in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 10: 202-209.
- Nolan, A., A. Livingstone, and A. Waterman. 1986. The effects of alpha2 adrenoreceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 9: 157-163.
- Nolan, A. M., B. A. Callingham, and R. J. Evans. 1990. Effects of aspirin on xylazine-induced hypoxaemia in sheep. *Res Vet Sci* 48: 386-8.
- Papazian, L., F. Bregeon, F. Gaillat, E. Kaphan, X. Thirion, P. Saux, M. Badier, R. Gregoire, F. Gouin, Y. Jammes, and J. P. Auffray. 1998. Does norepinephrine

- modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology* 89: 1089-98.
- Papazoglou, L., D. Raptopoulos, and N. Kokolis. 1994. Increased Airway Pressure in Response to Xylazine is Inhibited by both Atipamezole and Atropine in sheep. *J. Vet. Med. A.* 41: 568-572.
- Papazoglou, L., D. Raptopoulos, and G. Kounenis. 1995. The effect of xylazine on the isolated sheep trachea. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18: 216-219.
- Payen, D. M., C. Gatecel, and P. Plaisance. 1993. Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 341: 1664.
- Pettifer, G. R., D. H. Dyson, and W. N. McDonell. 1996. An evaluation of the influence of medetomidine hydrochloride and atipamezole hydrochloride on the arrhythmogenic dose of epinephrine in dogs during halothane anesthesia. *Can J Vet Res* 60: 1-6.
- Puybasset, L., and J. J. Rouby. 1997. Pharmacologic approach of hypoxemia in ARDS patients. *Intensivmedizin*: 179-198.
- Puybasset, L., J. J. Rouby, E. Mourgeon, P. Cluzel, Z. Souhil, J. D. Law-Koune, T. Stewart, C. Devilliers, Q. Lu, S. Roche, and et al. 1995. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 318-28.
- Puybasset, L., T. Stewart, J. J. Rouby, P. Cluzel, E. Mourgeon, M. F. Belin, M. Arthaud, C. Landault, and P. Viars. 1994. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80: 1254-67.
- Radomski, M. W., R. M. Palmer, and S. Moncada. 1987. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 2: 1057-8.
- Robinson, N. E. 1982. Some functional consequences of species differences in lung anatomy. *Adv Vet Sci Comp Med* 26: 1-33.
- Rooke, G. A., J. H. Choi, and M. J. Bishop. 1997. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 86: 1294-9.
- Rossaint, R., K. J. Falke, F. Lopez, K. Slama, U. Pison, and W. M. Zapol. 1993. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328: 399-405.
- Rossaint, R., H. Gerlach, H. Schmidt-Ruhnke, D. Pappert, K. Lewandowski, W. Steudel, and K. Falke. 1995. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 107: 1107-15.
- Rossaint, R., K. Slama, W. Steudel, H. Gerlach, D. Pappert, S. Veit, and K. Falke. 1995. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 21: 197-203.
- Salonen, J. S. 1989. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 85: 49-54.
- Salonen, J. S., and M. Eloranta. 1990. Biotransformation of medetomidine in the rat. *Xenobiotica* 20: 471-80.
- Samama, C. M., M. Diaby, J. L. Fellahi, A. Mdhafar, D. Eyraud, M. Arock, J. J. Guillosson, P. Coriat, and J. J. Rouby. 1995. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 83: 56-65.
- Sanna, A., A. Kurtanski, C. Veritier, and D. Stanescu. 1994. Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. *Am J Respir Crit Care*: 1702-1704.

- Savola, J.-M. 1989. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta vet Scand* 85: 39-47.
- Scheinin, H., R. Virtanen, and M. Scheinin. 1986. α_2 -adrenoceptor agonists decrease free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in rat cerebrospinal fluid. *Eur J Pharmacol* 123: 115-121.
- Scheinin, M., and E. MacDonald. 1989. An introduction to the pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Vet Scand Suppl* 85: 11-9.
- Schenk, P., C. Mittermayer, and K. Ratheiser. 1999. Inhaled nitric oxide in a patient with severe pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 33: 710-4.
- Scherrer, U., L. Vollenweider, A. Delabays, M. Savcic, U. Eichenberger, G. R. Kleger, A. Fikrle, P. E. Ballmer, P. Nicod, and P. Bartsch. 1996. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 334: 624-9.
- Schutte, H., M. Witzenrath, K. Mayer, N. Weissmann, A. Schell, S. Rosseau, W. Seeger, and F. Grimminger. 2000. The PDE inhibitor zaprinast enhances NO-mediated protection against vascular leakage in reperfused lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L496-502.
- Segal, I. S., R. G. Vickery, and M. Maze. 1989. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta vet Scand* 85: 55-59.
- Sessa, W. C., K. Pritchard, N. Seyedi, J. Wang, and T. H. Hintze. 1994. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*: 349-53.
- Stamler, J. S., L. Jia, J. P. Eu, T. J. McMahon, I. T. Demchenko, J. Bonaventura, K. Gernert, and C. A. Piantadosi. 1997. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 276: 2034-7.
- Steffey, E. P. 1996. *Inhalation Anesthetics*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Studel, W., W. E. Hurford, and W. M. Zapol. 1999. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 91: 1090-121.
- Struber, M., W. Harringer, M. Ernst, T. Morschheuser, M. Hein, M. Bund, and A. Haverich. 1999. Inhaled nitric oxide as a prophylactic treatment against reperfusion injury of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 47: 179-82.
- Takahata, O., K. Ichihara, and H. Ogawa. 1995. Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 449-56.
- Talke, P. O., D. L. Traber, C. A. Richardson, D. D. Harper, and L. D. Traber. 2000. The effect of alpha(2) agonist-induced sedation and its reversal with an alpha(2) antagonist on organ blood flow in sheep. *Anesth Analg* 90: 1060-66.
- Troncy, E., M. Francoeur, and G. Blaise. 1997. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth* 44: 973-88.
- Troncy, E., M. Francoeur, I. Salazkin, F. Yang, M. Charbonneau, G. Leclerc, P. Vinay, and G. Blaise. 1997. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth* 79: 631-40.
- Unnerstall, J. R., T. A. Kopajtic, and M. J. Kuhar. 1984. Distribution of α_2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analyses of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related agents. *Brain Research Reviews* 7: 69-101.
- Vainio, O. 1989. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 85: 85-8.
- van Zwieten, P. A., and P. B. M. Timmermanns. 1985. Central and peripheral alpha-adrenoceptors. Pharmacological aspects and clinical potential. *Adv. Drug Res.*: 209-254.

- Vickery, R. G., and M. Maze. 1989. Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta vet Scand* 85: 71-76.
- Virtanen, R., J. M. Savola, and V. Saano. 1989. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 297: 190-204.
- Virtanen, R., J. M. Savola, V. Saano, and L. Nyman. 1988. Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 150: 9-14.
- Walmrath, D., H. Olschewski, F. Grimminger, and W. Seeger. 1997. [NO and alternative inhalational therapy approaches in pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)* 38: 453-60.
- Walmrath, D., T. Schneider, J. Pilch, R. Schermuly, F. Grimminger, and W. Seeger. 1995. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 724-30.
- Walmrath, D., T. Schneider, R. Schermuly, H. Olschewski, F. Grimminger, and W. Seeger. 1996. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 991-6.
- Waterman, A. E., A. Nolan, and A. Livingston. 1987. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2-adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. *Vet Rec* 121: 105-7.
- Webert, K. E., J. Vanderzwan, M. Duggan, J. A. Scott, D. G. McCormack, J. F. Lewis, and S. Mehta. 2000. Effects of inhaled nitric oxide in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Crit Care Med*: 2397-2405.
- White, K., and P. Taylor. 2000. Anaesthesia in sheep. *In Practise* march: 126-135.
- Wraight, W. M., and J. D. Young. 2001. Renal effects of inhaled nitric oxide in humans. *Br J Anaesth*: 267-269.
- Zwissler, B. 2002. [Inhaled vasodilators]. *Anaesthesist* 51: 603-24.
- Zwissler, B., G. Kemming, O. Habler, M. Kleen, M. Merkel, M. Haller, J. Briegel, M. Welte, and K. Peter. 1996. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1671-7.
- Zwissler, B., M. Welte, O. Habler, M. Kleen, and K. Messmer. 1995a. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9: 634-40.
- Zwissler, B., M. Welte, and K. Messmer. 1995b. Inhaled vasodilatory drugs and gases. *Curr Opin Anaesth*: 557-564.

9 DANKSAGUNG

Ein grosses DANKE an alle die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Sabine für die Ueberlassung des Themas, ihre Geduld, essentielle Hilfe bei der Statistik und für die Hauptorganisation & das Management der Versuche.

Annette und Jolanda für die langen Tage der Versuche, Hilfe bei der Probennahme und Betreuung der Schafe.

Prof. S. Arnold für die Übernahme des Korreferates.

Der Firma Orion-Farmos, Turku, Finnland für das zur Verfügung gestellte Dexmedetomidin.

10 ANHANG

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Wirkmechanismus von Stickstoffmonoxid	19
Abb. 2: Druckkurvenverlauf während Kathetereinführung und -positionierung	44
Abb. 3: Atemfrequenz	49
Abb. 4: Atemzugvolumen	50
Abb. 5: Atemminutenvolumen	51
Abb. 6: Totraum	52
Abb. 7: Compliance	53
Abb. 8: Atemwegswiderstand	54
Abb. 9: Endexpiratorische CO ₂ -Konzentrationen	55
Abb. 10: Pulmonalarteriendruck der Schafe 1-6	56
Abb. 11: Pulmonalarteriendruck von Schaf 7	56
Abb. 12: Lungenkapillarenverschlussdruck	57
Abb. 13: Differenz des Lungenkapillarenverschlussdrucks zum Ausgangswert	57
Abb. 14: Pulmonaler Gefäßwiderstand	58
Abb. 15: Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex	58
Abb. 19: Mittlerer arterieller Blutdruck der Schafe 1-6	60
Abb. 20: Mittlerer arterieller Blutdruck von Schaf 7	60
Abb. 21: Zentralvenöser Druck der Schafe 1-6	61
Abb. 22: Zentralvenöser Druck von Schaf 7	62
Abb. 23: Cardiac output	63
Abb. 24: Cardic index	63
Abb. 25: Schlagvolumen	63
Abb. 26: Schlagvolumenindex	64
Abb. 31: Systemischer Gefäßwiderstand	64
Abb. 32: Systemischer Gefäßwiderstandsindex	65
Abb. 35: O ₂ -Werte	66
Abb. 36: CO ₂ -Werte	67
Abb. 37: pH-Werte	68
Abb. 38: Bikarbonatkonzentrationen	69
Abb. 39: Basenexzess	70

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verlauf Kreislaufparameter	93
Tabelle 2: Herzauswurf und Widerstände.....	94
Tabelle 3: arterielle Blutgase	95
Tabelle 4: Respiratorische Parameter	96
Tabelle 5: O ₂ Blutgaswerte arteriell	97
Tabelle 6: O ₂ Blutgaswerte venös	97
Tabelle 7: CO ₂ Blutgaswerte arteriell.....	98
Tabelle 8: CO ₂ Blutgaswerte venös.....	98
Tabelle 9: pH Werte arteriell	99
Tabelle 10: pH Werte venös	99
Tabelle 11: Bikarbonatwerte arteriell	100
Tabelle 12: Bikarbonatwerte venös	100
Tabelle 13: Basenexzess arteriell.....	101
Tabelle 14: Basenexzess venös	101

Tabelle 1: Verlauf Kreislaufparameter nach DEX-Bolus bei 6 Schafen

Zeit (min)	HR (bpm)	MAP (mmHg)	PAP (mmHg)	CVP (mmHg)	PCWP (mmHg)
BL	82±4	86±11	13±3	3,8±1,6	11,6±3,7
DEX-Bolus					
1	55±16*	98±15	28±8*	6,9±1,8*	
2	75±16	100±20	26±6*	7,9±2,2*	
3	77±8	87±16	24±5*	7,0±2,7*	
4	80±11	84±21	21±4*	6,4±3,2*	
5	78±8	86±18	19±4*	5,9±3,0	
6	78±4	89±16	19±4*	5,1±2,7	
8	79±4	89±17	16±3*	3,5±2,5	
10	84±11	76±19	15±4	1,4±3,0	9,4±6,8
12,5	85±12	69±17	15±5	1,1±2,7	
15	84±10	67±19	15±4	0,8±2,6*	
20	80±5	75±14	15±4	0,4±2,9*	
25	81±8	72±9	16±4	0,4±2,6*	
30	81±10	67±7*	16±3	0,1±3,9*	9,4±6,4
NO-Stop					
40	82±10	64±7*	16±3	0,4±3,6*	8,0±5,8
50	84±10	65±10*	16±4	1,3±3,3*	
70	80±10	65±10*	16±4	1,0±2,3*	6,1±4,6*

BL: Basalwert vor 2 µg kg⁻¹ DEX-Bolus iv unter 30ppm iNO, NO-Stop: Beendigung des iNO, *: signifikanter Unterschied zu BL (p<0,05), HR: Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, PAP: mittlerer Pulmonalarteriendruck, CVP: zentralvenöser Druck, PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Tabelle 2: Herzauswurf und Widerstände nach DEX-Bolus bei 6 Schafen

Zeit (min)	CO (l/min)	CI (ml/kg/min)	SVR (dynes/sec/cm⁵)	PVR (dynes/sec/cm⁵)
BL	5,55±0,8	76±11	1229±239	25±33
DEX-Bolus				
10	8,12±2,3*	114±39*	861±337	53±71
30	7,02±1,1*	97±19*	783±88*	71±73
NO-Stop				
40	7,01±1,2*	98±21*	747±116*	103±79*
55	7,02±1,3*	98±22*	7423±129*	102±75*

BL: Basalwert vor 2 µg kg⁻¹ DEX-Bolus iv unter 30ppm iNO, NO-Stop: Beendigung des iNO, *: signifikanter Unterschied zu BL (p<0,05), CO: Herzauswurf, CI: Cardiac index, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, PVR: pulmonärer Gefäßwiderstand

Tabelle 3: arterielle Blutgase nach DEX-Bolus bei 6 Schafen

Zeit (min)	PaO₂ (mmHg)	PaCO₂ (mmHg)	pH (--)	HCO₃⁻ (mmol/l)
BL	350±29	40±4	7,41±0,04	24,5±2,3
DEX-Bolus				
1	352±66	39±6	7,40±0,06	23,3±2,5
2	339±65	45±7	7,35±0,06*	24,0±2,9
3	243±107*	49±9*	7,33±0,07*	24,7±2,6
4	164±139*	53±12*	7,31±0,09*	25,1±3,0
5	132±118*	54±11*	7,30±0,08*	25,2±3,3*
6	108±135*	58±14*	7,29±0,10*	26,1±2,7
8	73±92*	62±15*	7,28±0,09*	27,4±3,1*
10	56±68*	62±13*	7,27±0,08*	27,3±3,1*
12,5	63±78*	66±18*	7,25±0,11*	27,1±2,8*
15	64±76*	68±17*	7,26±0,09*	28,4±3,3*
20	83±93*	66±17*	7,25±0,09*	27,7±3,3*
25	97±101*	65±16*	7,26±0,09*	27,4±3,4*
30	110±113*	64±16*	7,27±0,09*	27,7±3,7*
NO-Stop				
40	154±122*	60±15*	7,30±0,10*	27,8±3,2*
50	170±114*	60±14*	7,31±0,09*	28,6±3,0*
60	134±91*	68±2*	7,25±0,06*	29,4±3,4

BL: Basalwert vor 2 µg kg⁻¹ DEX-Bolus iv unter 30ppm iNO, NO-Stop: Beendigung des iNO, *: signifikanter Unterschied zu BL (p<0,05)

Tabelle 4: Respiratorische Parameter nach DEX-Bolus bei Schafen

Zeit (min)	RR (bpm)	Crs (ml/cmH ₂ O)	R _{aw} (cmH ₂ O x L ⁻¹ x s)	V _T (ml/kg)	AMV (ml/kg/min)	V _D (V _{Dphys} /V _T)
BL	14,6±5,1	60±12	2,4±0,3	9,1±2,3	125±25	0,54±0,17
DEX-Bolus						
1	14,6±5,1	42±25*	4,0±1,7*	8,3±2,3*	114±24*	0,71±0,18*
2	15,1±4,7	19±12*	8,3±4,3*	5,4±3,0*	79±37*	0,82±0,19*
3	20,4±7,6	17±12*	7,3±2,3*	5,2±3,0*	91±20*	0,83±0,18*
4	21,1±7,7	16±12*	7,0±2,3*	4,9±3,2*	87±25*	0,85±0,18*
5	18,0±9,9	17±13*	6,7±2,2*	4,7±3,2*	78±41*	0,86±0,18*
6	19,7±12,2	15±13*	5,4±1,5*	4,6±3,4*	77±45*	0,87±0,18*
8	26,3±14,2	16±14*	5,4±0,6*	4,8±3,3*	97±29	0,87±0,18*
10	32,9±15,0*	18±14*	5,4±0,5*	4,3±3,4*	108±31	0,86±0,17*
12,5	39,0±13,8*	19±18*	4,7	4,1±3,3*	121±31	0,87±0,16*
15	38,6±13,9*	20±15*	7,6	4,5±3,3*	141±31	0,87±0,17*
20	37,0±14,0*	29±16*	4,2	4,7±3,2*	147±58	0,85±0,17*
25	38,9±13,6*	31±15*	3,5±0,5	5,2*3,0*	171*48*	0,82±0,17*
30	40,1±14,1*	36±21*	2,1±2,4	4,7±3,3*	151±52	0,82±0,18
NO-Stop						
40	40,1±14,0*	39±26	3,6	4,9±3,3*	161±78	0,89±0,78*
50	34,6±12,8*	39±16*	2,1±1,2	6,0±2,7*	180±42	0,89±0,79*
70	31,3±13,5*	42±19*	4,1±1,4	5,8±3,1*	153±51	0,88±0,76*

BL: Basalwert vor 2 µg kg⁻¹ DEX-Bolus iv unter 30ppm iNO, NO-Stop: Beendigung des iNO, *: signifikanter Unterschied zu BL (p<0,05), RR: Atemfrequenz, Crs: Compliance, R_{aw}: Atemwegswiderstand, V_T: Atemzugvolumen, AMV: Atemminutenvolumen, V_{Dphys}: Physiologischer Totraum

Tabelle 5: O₂ Blutgaswerte arteriell (mmHg)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	387,8	289,3	391,0	360,4	427,3	329,2	474,4
Baseline 2	380,1	314,1	344,4	377,2	418,8	352,5	451,6
Baseline 3	335,6	315,0	374,1	373,4	317,0	344,0	385,1
Dexmedetomidin-gabe							
1	404,0	382,6	389,7	247,1	297,3	313,9	426,4
2	368,5	370,3	359,1	300,2	242,3	292,7	438,2
3	295,6	236,1	303,4	188,3	162,6	95,0	418,8
4			168,1	117,3	76,4	58,2	402,2
5	101,7	161,0	88,9	80,8	62,6	46,6	386,7
6			49,6	59,7	44,5	38,5	349,4
8		53,8	38,8	36,7	29,2	22,0	259,4
10	32,8	40,3	36,5	26,9	25,3	22,4	211,1
12,5			32,0	29,6	28,4	23,0	203,0
15	41,1	44,8	34,0	32,9	35,3	22,8	235,3
20	51,2	60,3	37,1	44,2	50,1	43,7	292,8
25	63,7	69,7	41,6	61,2	65,4	49,5	325,7
30	85,6	76,5	45,0	79,0	74,6	47,1	362,9
NO Stop							
10	161,9	183,3	53,4	134,9	87,4	49,3	405,3
25	196,0	233,8	53,5	191,0	90,7	57,6	370,0
40				233,4	114,5	55,3	
55					103,2	58,5	
70					104,8	57,2	
85						55,1	
100						58,0	
115						74,5	

Tabelle 6: O₂ Blutgaswerte venös (mmHg)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	47,8	51,7	44,4	47,8	48,2	55,4	65,0
Baseline 2	55,3	50,3	42,7	47,1	48,4	50,9	52,9
Baseline 3	45,8	52,1	43,6	47,4	44,6	48,6	53,6
Dexmedetomidin-gabe							
5	44,2	49,1	40,0	44,3	37,6	33,0	46,9
10	42,8	33,1	25,0	19,6	16,0	13,2	46,7
25	22,5	45,3	29,6	42,6	44,1	38,3	51,9
30	40,6	49,1	31,7	43,9	47,8	37,3	53,3
NO Stop							
10	50,4	51,0	36,4	49,6	48,0	39,2	57,0
25	45,1	51,9	35,7	51,0	48,9	43,8	60,1
40				53,0	52,3	40,8	

Tabelle 7: CO₂ Blutgaswerte arteriell (mmHg)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	45,6	50,4	42,5	40,9	38,4	45,9	35,9
Baseline 2	45,2	47,4	39,3	40,3	35,2	44,6	31,0
Baseline 3	44,9	46,6	35,7	38,1	38,2	40,9	37,8
Dexmedetomidin							
1	41,4	45,6	37,3	40,8	38,2	44,5	27,3
2	47,0	42,0	45,3	48,1	45,8	54,9	30,5
3	52,6	48,9	50,7	48,3	51,3	60,5	31,3
4			52,5	57,5	58,0	65,2	32,4
5	54,3	53,1	57,8	60,4	51,9	68,8	32,0
6			63,8	59,2	66,3	67,7	34,4
8		62,0	65,6	65,6	66,7	79,2	35,1
10	65,6	64,0	65,5	60,8	68,7	77,2	34,8
12,5			64,5	67,2	74,1	85,8	36,4
15	64,0	67,5	66,4	70,3	84,4	87,4	35,2
20	63,3	73,4	65,0	73,2	78,0	78,6	33,2
25	62,9	61,0	66,7	70,4	82,4	76,8	32,2
30	63,7	62,1	63,8	71,3	77,9	78,7	31,2
NO Stop							
10	53,8	57,6	63,2	67,8	70,3	75,6	31,1
25	53,4	59,8	56,7	69,6	70,7	74,6	32,6
40				66,5	68,0	70,8	
55					65,4	68,3	
70					77,0	58,1	
85						57,1	
100						60,5	
115						74,5	

Tabelle 8: CO₂ Blutgaswerte venös (mmHg)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	50,8	57,2	52,7	46,4	50,1	47,2	42,6
Baseline 2	46,1	55,9	53,8	47,7	47,8	48,3	38,4
Baseline 3	52,9	56,1	49,3	46,3	49,3	45,0	47,1
Dexmedetomidin							
5	49,7	62,9	65,0	61,9	68,7	65,8	42,3
10	58,0	71,5	71,6	65,8	77,4	80,1	43,9
25	69,4	75,3	76,8	77,1	87,1	84,2	42,4
30	74,5	75,1	78,5	76,3	91,9	86,6	41,2
NO Stop							
10	63,6	70,5	80,0	74,6	85,1	84,8	40,6
25	61,1	70,8	74,0	78,5	82,3	83,9	40,2
40				74,5	86,7	78,9	

Tabelle 9: pH Werte arteriell

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	7,387	7,328	7,383	7,443	7,431	7,347	7,449
Baseline 2	7,411	7,346	7,368	7,452	7,449	7,359	7,492
Baseline 3	7,417	7,348	7,391	7,449	7,442	7,371	7,425
Dexmedetomidin							
1	7,440	7,330	7,377	7,418	7,410	7,326	7,489
2	7,399	7,328	7,306	7,372	7,341	7,278	7,455
3	7,369	7,322	7,278	7,342	7,305	7,240	7,446
4			7,262	7,326	7,283	7,217	7,441
5	7,347	7,294	7,239	7,316	7,252	7,203	7,435
6			7,232	7,303	7,264	7,190	7,433
8		7,263	7,222	7,302	7,254	7,180	7,428
10	7,307	7,253	7,215	7,292	7,253	7,157	7,425
12,5			7,219	7,271	7,224	7,125	7,429
15	7,291	7,231	7,225	7,270	7,204	7,141	7,427
20	7,296	7,216	7,231	7,260	7,188	7,150	7,433
25	7,295	7,250	7,232	7,264	7,197	7,153	7,444
30	7,315	7,249	7,230	7,270	7,203	7,162	7,447
NO Stop							
10	7,379	7,286	7,236	7,290	7,252	7,179	7,471
25	7,384	7,296	7,276	7,289	7,248	7,202	7,472
40				7,321	7,237	7,197	
55					7,246	7,226	
70					7,259	7,292	
85						7,326	
100						7,314	
115						7,296	

Tabelle 10: pH Werte venös

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	7,353	7,300	7,337	7,427	7,405	7,309	7,391
Baseline 2	7,377	7,314	7,327	7,423	7,420	7,331	7,441
Baseline 3	7,365	7,323	7,359	7,423	7,417	7,335	7,370
Dexmedetomidin							
5	7,360	7,285	7,271	7,345	7,314	7,240	7,404
10	7,327	7,239	7,226	7,298	7,272	7,181	7,398
25	7,300	7,225	7,225	7,267	7,208	7,154	7,417
30	7,292	7,233	7,223	7,271	7,206	7,158	7,418
NO Stop							
10	7,310	7,256	7,224	7,287	7,245	7,174	7,428
25	7,348	7,269	7,253	7,294	7,262	7,194	7,433
40				7,308	7,251	7,222	

Tabelle 11: Bikarbonatwerte arteriell (mmol/L)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	26,5	25,6	24,4	27,0	24,8	24,4	24,1
Baseline 2	27,8	25,1	21,8	27,2	23,7	24,4	23,2
Baseline 3	28,2	24,8	20,9	25,5	25,2	23,0	24,0
Dexmedetomidin							
1	27,3	23,3	21,1	25,5	23,5	22,5	20,1
2	28,2	21,3	21,7	27,0	24,0	25,0	20,8
3	29,5	24,5	22,8	25,3	24,8	25,1	20,9
4			22,9	29,1	26,6	25,7	21,4
5	28,9	24,9	23,9	29,8	22,2	26,2	20,8
6			25,9	28,3	29,0	25,1	22,3
8		27,1	26,0	31,4	28,6	29,0	22,4
10	31,9	27,3	25,6	28,4	29,4	26,5	22,1
12,5			25,4	29,9	29,6	27,5	23,3
15	29,9	27,3	26,5	31,2	32,2	28,9	22,5
20	30,0	28,8	26,3	31,7	28,7	26,6	21,5
25	29,7	25,8	27,1	30,8	30,9	26,2	21,4
30	31,5	26,3	26,9	31,7	29,6	27,3	20,9
NO Stop							
10	30,3	26,5	27,1	31,5	30,0	27,4	22,0
25	31,0	28,2	26,6	32,3	30,0	28,5	23,1
40				33,2	28,1	26,8	
55					27,5	27,6	
70					33,3	27,3	
85						29,0	
100						29,9	
115						30,0	

Tabelle 12: Bikarbonatwerte venös (mmol/L)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	27,3	27,2	27,2	29,5	30,5	23,0	25,1
Baseline 2	26,3	27,5	27,1	30,1	30,1	24,9	25,6
Baseline 3	29,4	28,1	26,9	29,2	30,8	23,3	26,4
Dexmedetomidin							
5	27,3	28,9	29,0	32,7	33,8	27,5	25,7
10	29,5	29,6	28,7	31,2	34,6	29,2	26,2
25	33,2	30,1	30,7	33,9	33,6	28,7	26,4
30	34,9	30,6	31,2	33,9	35,3	29,8	25,8
NO Stop							
10	31,1	30,3	31,9	34,4	35,8	30,4	26,0
25	32,6	31,4	31,6	36,9	36,0	31,5	26,0
40				36,2	36,9	31,6	

Tabelle 13: Basenexzess arteriell (mmol/L)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	11,7	-0,2	-0,3	3,3	0,7	-1,1	0,3
Baseline 2	3,4	-0,3	-3,2	3,6	-0,1	-0,9	-0,1
Baseline 3	3,8	-0,6	-3,7	1,8	1,3	-2,1	-0,2
Dexmedetomidin							
1	3,3	-2,4	-3,7	1,2	-0,9	-3,3	-3,0
2	3,6	-4,4	-4,3	2,0	-1,5	-1,7	-2,9
3	4,3	-1,4	-3,7	-0,2	-1,4	-2,1	-3,0
4			-3,9	3,3	0,0	-1,9	-2,5
5	3,3	-1,4	-3,3	3,9	-4,9	-1,6	-3,2
6			-1,4	2,2	2,2	-3,0	-1,7
8		0,3	-1,4	5,2	1,6	0,7	-1,7
10	5,7	0,4	-2,0	2,1	2,4	-2,1	-2,1
12,5			-2,1	3,2	2,2	-1,7	-0,8
15	3,5	0,0	-0,9	4,5	4,4	0,0	-1,6
20	3,6	1,2	-1,0	4,9	0,6	-2,2	-2,5
25	3,3	-1,2	-0,2	4,0	3,0	-2,5	-2,4
30	5,5	-0,8	-0,4	5,0	1,8	-1,2	-2,9
NO Stop							
10	5,1	0,1	-0,1	5,1	3,0	-0,9	-1,4
25	6,1	2,0	0,0	5,9	2,9	0,6	-0,3
40				7,4	0,8	-1,3	
55					0,4	0,0	
70					6,4	0,8	
85						3,1	
100						3,8	
115						3,5	

Tabelle 14: Basenexzess venös (mmol/L)

zeitlicher Verlauf	Schaf 1	Schaf 2	Schaf 3	Schaf 4	Schaf 5	Schaf 6	Schaf 7
Baseline 1	12,0	1,1	1,7	5,5	6,0	-3,2	0,3
Baseline 2	1,3	1,5	1,5	6,0	5,8	-1,0	1,4
Baseline 3	4,2	2,3	1,7	5,1	6,5	-2,4	1,3
Dexmedetomidin							
5	2,0	2,4	2,3	7,3	7,8	0,1	1,1
10	3,7	2,4	1,3	5,0	7,9	0,9	1,6
25	6,9	2,7	3,3	7,2	5,9	0,0	2,1
30	8,5	3,3	3,8	7,2	7,5	1,2	1,5
NO Stop							
10	5,0	3,4	4,5	8,0	8,6	2,0	1,9
25	7,1	4,7	4,7	10,6	9,1	3,4	2,0
40				10,1	9,8	4,0	

11 LEBENS LAUF

Name: Susi Kull

Geburtsdatum: 5.9.1964

Geburtsort: Jever, Deutschland

Bürgerort: Zürich

- 1970 – 1974 Grundschule Kleinostheim
- 1974 – 1983 Gymnasium Hösbach: Allgemeine Hochschulreife
- 1983 – 1984 Sprechstundenhilfe Dr. med. vet. M. Weise, Aschaffenburg
- 1984 – 1991 Biologie und Sport, Universität Bayreuth: Staatsexamen
- 1991 – 1993 Wissenschaftliche Assistentin Sportmedizin, Stipendium
Arbeitsschwerpunkt: Osteoporose
- 1993 – 2001 Veterinärmedizin:
Universität München
Texas A&M University, USA
University of California, Davis, USA
Universität Zürich
- 2001 Fakultätsexamen Universität Zürich
- 2002 Internship, Kleintierklinik Tierspital Zürich
- 2003 Dissertation, Abt. für Anästhesie Tierspital Zürich
- 2004 Loyola School of Medicine, University of Chicago, USA
dreimonatiger Forschungsaufenthalt, Dept. Urology
- seit 1.9.2004 Assistenzärztin, Abt. für Kleintierfortpflanzung, Tierspital Zürich