

Nicole Marja Witterstätter  
Dr. med.

## **Über die Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) beim Gesunden in Ruhe und unter körperlicher Belastung**

Geboren am 21.07.1970 in Speyer  
Reifeprüfung im Mai 1989 in Speyer  
Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom SS 1991 bis SS 1999  
Physikum im März 1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Schwetzingen  
Staatsexamen im Oktober 1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med Johannes Motsch

In der Fachliteratur finden sich zahlreiche Arbeiten zum Thema NO-Inhalation, die den therapeutischen Nutzen von NO und seine positiven wie auch negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik und die Atmung beschreiben. Ausgangssituation all dieser Studien ist der pathophysiologisch veränderte Organismus. Studien, die die Effekte einer inhalativen NO-Applikation auf den gesunden menschlichen Organismus unter physiologischen Bedingungen beschreiben, fehlen weitgehend.

Ziel der Dissertation ist es, an gesunden freiwilligen Probanden die Auswirkungen einer NO-Inhalation auf das kardiocirculatorische und pulmonale System im Rahmen einer standardisierten Belastung aufzuzeigen und anhand eines direkten Gruppenvergleichs die Effekte zu diskutieren, die unter NO-Applikation auftreten und nicht mit den bislang aus der Sport- und Leistungsphysiologie bekannten Umstellungsvorgängen allein zu erklären sind.

Insgesamt werden 20 gesunde freiwillige Probanden ausgewählt, die an einem der beiden Testtage den Belastungsversuch unter Raumluftbedingungen und an einem anderen Tag unter Applikation von 10 ppm NO bei körperlicher Belastung absolvieren. Die Studienteilnehmer werden nach eingehender Untersuchung und nach Anlage einer Venenverweilkanüle für die venöse Blutentnahme auf das Fahrrad gesetzt und atmen über eine Maske am Respirator, nachdem sie an alle erforderlichen Meßgeräte angeschlossen wurden. In Ruhe erfolgt dann die erste Aufzeichnung der Meßparameter und die erste Blutentnahme (MZP 0). Nun beginnen die Probanden locker zu treten. Nach der Aufwärmphase am Fahrradergometer wird nun langsam der Tretwiderstand erhöht und damit eine steigende Belastung hervorgerufen. Wenn sich die Herzfrequenz einem Wert nähert, der die Ruheherzfrequenz um 50 Schläge pro Minute übersteigt und dieser Wert beibehalten wird, hat der Organismus das sogenannte steady state erreicht und es erfolgt die zweite Dokumentation der Meßgrößen (MZP 1). Die Versuchsteilnehmer treten nun 15 Minuten bei gleichbleibender Geschwindigkeit und gleichbleibendem Widerstand weiter, wobei die Gruppe A über 15 Minuten Raumluft atmet, während in Gruppe B 10 ppm NO über einen Zeitraum von 7 Minuten dem inspiratorischen Gasgemisch zugesetzt wird. Nach 15 Minuten Belastung (darunter 7 Minuten NO-Inhalation in Gruppe B) erfolgt wiederum die Aufzeichnung der Meßwerte (MZP 2). Die Probanden treten dann ohne Widerstand leicht weiter. Erreicht die Herzfrequenz zum erstenmal wieder den Ruhewert, so wird jene Zeitspanne als Erholungszeit im Studienprotokoll dokumentiert und die neuerliche Dokumentation der Meßparameter vorgenommen (MZP 3). Die letzte Meßwerterhebung erfolgt 15 Minuten nach Belastungsende (MZP 4).

Die somit gewonnenen Meßdaten zeigen bei der nachfolgenden Analyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und arteriellem Mitteldruck. Die

zeitlichen Veränderungen dieser Werte beruhen in erster Linie auf den Anpassungsmechanismen des Organismus auf die körperliche Belastung.

Nach NO-Applikation zeigt sich jedoch eine signifikante Zunahme der Ventilation mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Atemfrequenz und expiratorischen  $\text{CO}_2$ -Konzentration, was auch zu einer vermehrten  $\text{O}_2$ -Aufnahme führt. Dies ist nicht alleine durch die Belastung des Organismus und den dadurch bedingten erhöhten  $\text{O}_2$ -Bedarf der arbeitenden Muskulatur bedingt. Die erhöhte  $\text{O}_2$ -Aufnahme spiegelt sich auch in einer vergrößerten  $\text{avO}_2$ -Differenz der NO-Versuchsreihe im Vergleich zur Kontrolle wieder, die zum Einen durch die insbesondere zum MZP 3 signifikant niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung und zum Anderen durch eine signifikant höhere venöse  $\text{O}_2$ -Sättigung der NO-Gruppe am MZP 3 nach NO-Inhalation bedingt ist. Ursache hierfür könnte das vermehrte Öffnen von Shunts in nicht ventilierte Lungenareale zu Beginn einer körperlichen Belastung mit einem konsekutivem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung sein. Hinzu kommt eine durch inhalatives NO hervorgerufene vermehrte Ventilation und auch Perfusion, da NO als selektiver pulmonaler Vasodilatator wirkt. Inwieweit NO dabei zusätzlich in die zentrale Atemregulation eingreift, bleibt spekulativ.

Im Rahmen der kardiocirculatorischen Messungen fällt insbesondere bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des diastolischen Blutdruckes ein ausgeprägter Unterschied zwischen den beiden Meßreihen auf. In beiden Versuchsreihen sinken die diastolischen Drucke unter Belastung ab. In der Versuchsreihe mit NO steigen sie jedoch sprunghaft nach Belastung und NO-Inhalation an. Im Vergleich dazu nehmen die Druckwerte in der Kontrolle erst zu Versuchsende und dann kontinuierlich zu. Damit liegt die Vermutung einer peripheren Wirkung von inhalativ appliziertem NO nahe. Postuliert man sogar eine Beteiligung von exogen zugeführtem NO in der Regulation des peripheren Widerstandes über eine NO-induzierte Relaxation glatter Gefäßmuskeln, so läßt sich damit nicht nur das kontinuierliche Absinken der diastolischen Drucke unter Belastung durch eine verstärkte Wirkung auf die Vasomotoren erklären, sondern auch der nach Belastung und NO-Applikation sprunghafte Anstieg der diastolischen Drucke durch den Wegfall des exogen zugeführten NO erklären.

Durch die gesteigerte Fettverbrennung zum Bereitstellen von Energie scheinen die Versuchsteilnehmer unter NO-Applikation leistungsfähiger zu sein als beim Atmen von Raumluft, was anhand der unterschiedlichen RQ-Werte in beiden Versuchsreihen belegt wird. Dafür spricht insbesondere in Zusammenhang mit der vergrößerten  $\text{O}_2$ -Aufnahmefähigkeit indirekt auch die kürzere Erholungszeit nach NO-Inhalation im Vergleich zur Kontrolle.