

Stefan Penk

Dr.med.

Inhalative Stickstoffmonoxydgabe bei gesunden freiwilligen Probanden und dessen Auswirkung auf die Hämodynamik und die Atmung

Geboren am 22.12.68 in Würzburg

Reifeprüfung am 15.05.88 in Ettlingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis WS 1996/97

Physikum am 14.09.92 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Schwetzingen

Staatsexamen am 15.04.97 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Motsch

In ersten klinischen Untersuchungen erwies sich inhaliertes Stickstoffmonoxyd als selektiver pulmonaler Vasodilatator. Die Auswirkungen von inhalativ appliziertem Stickstoffmonoxyd auf die Hämodynamik und die Atmung bei gesunden Probanden sind jedoch bisher nicht hinreichend charakterisiert worden.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, an gesunden freiwilligen Probanden herauszufinden, inwieweit inhaliertes NO in steigender Dosierung ein selektiver pulmonaler Vasodilatator ist, oder ob auch längeranhaltende beziehungsweise systemische Effekte nachweisbar sind. Erkenntnisse zu den Auswirkungen auf Herz-Kreislaufsystem und Atmung sollten durch einen einfachen Belastungstest herausgefunden werden.

Insgesamt 63 freiwillige gesunde Probanden im Alter von 21 bis 42 Jahren nahmen an der Durchführung teil. Diese Studie wurde als einfachblinde, randomisierte Untersuchung vorgenommen. 43 Probanden erhielten ein Sauerstoff-Druckluft-Gemisch mit einem FiO_2 von 0,3, dem Stickstoffmonoxyd zugemischt wurde. Die 20 Probanden der Kontrollgruppe atmeten ein Sauerstoff-Druckluft-Gemisch mit einem FiO_2 von 0,3, ohne NO-Zugabe. Die Inhalation

erfolgte über eine Mund-Nasen-Maske mit gerichtetem Flow. Nach einer Gewöhnungsphase an Maske und Applikationssystem von 10 Minuten, wurde der NO-Gruppe Stickstoffmonoxyd in Dosen von 5 bis maximal 40 ppm NO zugemischt. Jede NO-Konzentration wurde für 10 Minuten eingeatmet. Bei der Kontrollgruppe wurden dieselben Maßnahmen ergriffen, ohne jedoch NO dem Inhalationsgas zuzugeben. Vor und 10 Minuten nach diesem NO-Inhalationsversuch unterzogen sich die Probanden einem kontrollierten Belastungstest, um Auswirkungen von inhaliertem NO auf das Herz-Kreislauf-System und die Atmung zu demaskieren. Mittels Chemolumineszenzanalysator bestimmten wir am distalen Teil des Inspirationsschenkels die inspiratorische NO/NO₂/NO_x-Konzentration und am proximalen Teil des Expirationsschenkels die expiratorische NO/NO₂/NO_x-Konzentration. Zu folgenden Meßzeitpunkten maßen wir die Atemfrequenz (AF), die Atembefindlichkeit (AB), nichtinvasiv, oszillometrisch den systolischen und diastolischen Blutdruck (RR sys., diast.), die Herzfrequenz (HF) und die periphere arterielle Blutsauerstoffsättigung (SaO₂). Die erfaßten Daten wurden zu definierten Meßzeitpunkten analysiert:

Vor erstem Belastungstest und vor NO-Inhalation (MZP1)

Nach erstem Belastungstest und vor NO-Inhalation (MZP2)

Nach NO-Inhalation und vor zweitem Belastungstest (MZP3)

Nach NO-Inhalation und nach zweitem Belastungstest (MZP4)

Die gewonnenen Meßdaten ergaben, daß sich die Probanden, die NO inhalierten sich in ihren demographischen Daten nicht statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Vor der NO-Inhalation (MZP1 und 2) zeigten beide Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in AF, AB, peripherer arterieller Sauerstoffsättigung, systolischem Blutdruck und HF. Unmittelbar nach NO-Inhalation (MZP3) wiesen die Probanden der NO-Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere AF auf, als die Personen der Kontrollgruppe. Ebenso zeigten die Probanden der NO-Gruppe direkt nach NO-Inhalation eine statistisch signifikant bessere AB, als die Personen der Kontrollgruppe. Bei den übrigen analysierten Meßdaten direkt nach NO-Inhalation (SaO₂, RR sys., HF) unterschieden sich beide Gruppen statistisch nicht voneinander. Nach dem zweiten Belastungstest (MZP4) sank die periphere arterielle Sauerstoffsättigung und die AF bei den Probanden, die NO inhalierten signifikant stärker ab, bei gleichzeitig geringerer Beeinträchtigung der AB. Außerdem war der durch den Belastungstest ausgelöste systolische Blutdruckanstieg in der NO-Gruppe statistisch signifikant geringer ausgeprägt. Die beobachtete Abschwächung der hämodynamischen Reaktion auf die Belastung könnte zum einen auf eine längeranhaltende NO-Wirkung hinweisen, zum anderen

darauf, daß die vasodilatierende Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxyd bei gesunden Probanden nicht nur auf die pulmonale Strombahn begrenzt ist, sondern auch Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf hat. Diese längeranhaltenden NO-Effekte könnten bedingt sein durch Reaktion von NO mit Hämoglobin zu SNO-Hb, welches selbst vasodilatierende Eigenschaften hat und mit Glutathion oder S-Nitrosoalbumin im Gleichgewicht steht. Der beobachtete Abfall der AF und die Verbesserung der AB sind möglicherweise auf einen Einfluß von inhaliertem NO auf den Bronchomotorentonus und auf eine damit resultierende Bronchodilatation zurückzuführen. Inwieweit inhalativ appliziertes NO in die zentrale Atemregulation eingreift, kann nur spekuliert werden.

Diese ersten Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten, daß NO per inhalationem nach einem standardisierten Belastungstest signifikante Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-System und Atmung hat.

Die vorliegende Untersuchung kann keine Erklärung für die Ursachen geben, stellt aber die Grundlage für weitere Untersuchungen bei Sportlern und Probanden unter Belastung bei gleichzeitiger NO-Inhalation dar.