

Aus der Klinik für Pferde der  
Tierärztlichen Hochschule Hannover

---

**Beeinflussung atemgasanalytischer  
Lungenfunktionsparameter durch intravenöse  
Clenbuterol-Applikation beim Pferd**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE  
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von  
**Kristian Sander**  
aus Berlin

Hannover 2000

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. E. Deegen

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. E. Deegen
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Kaske

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 11. 2000

Für Euch



## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	13
2 Literatur.....	14
2.1 Anatomie des Atmungsapparats .....	14
2.2 Physiologie der Atmung .....	15
2.3 Chronisch-obstruktive Bronchitis .....	18
2.3.1 Klinische Symptome und Diagnostik .....	18
2.3.1.1 Endoskopische Diagnostik und Sekretzytologie.....	19
2.3.1.2 Röntgendiagnostik .....	20
2.3.1.3 Lungenfunktionsanalyse .....	21
2.3.2 Ätiologie.....	21
2.3.2.1 Allergie .....	21
2.3.2.2 Toxische Genese .....	22
2.3.2.3 Futterstäube .....	22
2.3.2.4 Vorangegangene Virusinfektionen .....	22
2.3.2.5 Genetische Disposition .....	23
2.3.3 Pathogenese .....	23
2.3.3.1 Obstruktion.....	23
2.3.3.2 Entzündung .....	24
2.3.3.3 Hyperreagibilität .....	24
2.3.3.4 Histopathologische Veränderungen .....	25
2.4 Clenbuterol als Bronchospasmolytikum .....	25
2.5 Lungenfunktionsprüfung.....	28
2.5.1 Blutgasanalyse .....	28
2.5.2 Fluß- und Volumenmessung.....	30
2.5.2.1 Pneumotachograph nach Fleisch.....	30
2.5.2.2 Laufzeit-Ultraschall-Flußmessung.....	30
2.5.2.3 Andere Meßmethoden .....	30
2.5.3 Kapnographie .....	31
2.5.3.1 Definition und Durchführung .....	31

2.5.3.2 Expirationskapogramm.....	31
2.5.3.3 Pathophysiologische Kurvenmorphologie .....	32
2.5.4 Parameter der Lungenfunktionsanalyse .....	33
2.5.4.1 Totraum.....	33
2.5.4.1.1 Nomenklatur .....	33
2.5.4.1.2 Messung und Berechnung der Totraumvolumina.....	34
2.5.4.1.3 Untersuchungen .....	35
2.5.4.2 Expiratorischer Mischluftvolumenanteil .....	37
2.5.5 Variabilität von Lungenfunktionsparametern .....	38
3 Material und Methodik.....	40
3.1 Probanden.....	40
3.2 Blutgasanalyse .....	40
3.3 Lungenfunktionsprüfung.....	41
3.3.1.1 Atemmaske .....	41
3.3.1.2 Ultraschall-Fluß-Meßeinheit „spiroson scientific“.....	41
3.3.1.3 Kapnograph.....	43
3.3.1.4 Volumenkalibration.....	43
3.3.1.5 CO <sub>2</sub> -Eichung .....	44
3.3.1.6 Thermohygrograph.....	44
3.3.1.7 Body-Temperature-Pressure-Saturation (BTPS)-Korrektur .....	44
3.3.1.8 Relativer Mischluftvolumenanteil.....	45
3.3.1.9 Funktioneller Totraum .....	45
3.4 Versuchsablauf .....	47
3.4.1 Klinische Allgemeinuntersuchung und spezielle Untersuchung der Atemwege.....	49
3.4.2 Bewertung mit dem Punktesystem .....	50
3.4.2.1 Meßwertverarbeitung .....	51
3.5 Statistische Auswertung .....	54
4 Ergebnisse.....	56
4.1 Klinische Untersuchung.....	56
4.2 Blutgasparameter .....	57
4.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck .....	57

4.2.2	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck .....	59
4.2.3	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz .....	61
4.3	Lungenfunktionsparameter .....	63
4.3.1	Totraum nach BOHR (CO <sub>2</sub> alveolär).....	63
4.3.2	Totraum nach BOHR (arterieller CO <sub>2</sub> ) .....	65
4.3.3	Korrelation zwischen der Totraumberechnung mit alveolärem und arteriellem CO <sub>2</sub> .....	66
4.3.4	Relativer Totraum .....	67
4.3.5	Mischluftvolumen .....	70
4.4	Korrelation zwischen der Punktezahl und der Änderung verschiedener Lungenfunktionsparameter .....	71
5	Diskussion .....	72
5.1	Material und Methodik .....	72
5.1.1	Probanden .....	72
5.1.2	Arterielle Blutgasanalyse .....	72
5.1.3	Lungenfunktionsanalyse .....	72
5.1.3.1	Ultraschall-Fluß-Meßeinheit .....	72
5.1.3.2	Atemmaske .....	73
5.1.3.3	Kapnographie .....	73
5.1.4	Body-Temperature-Pressure-Saturation (BTPS)-Korrektur .....	73
5.1.5	Bestimmung des funktionellen Totraums.....	73
5.1.6	Punktewertung.....	74
5.1.7	Versuchsablauf .....	74
5.2	Ergebnisse .....	75
5.2.1	Punktebewertung.....	75
5.2.2	Arterielle Blutgasanalyse .....	75
5.2.2.1	Sauerstoffpartialdruck .....	75
5.2.2.2	Kohlendioxidpartialdruck.....	76
5.2.2.3	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz .....	76
5.2.3	Lungenfunktionsanalyse .....	77
5.2.3.1	Totraum.....	77
5.2.3.2	Relatives Totraumvolumen .....	78

5.2.3.3 Relativer Mischluftvolumenanteil.....	78
5.2.3.4 Atemzugvolumen .....	79
5.2.4 Zusammenhang von Blutgas- und Lungenfunktionsanalyse .....	79
5.3 Abschließende Betrachtung .....	80
6 Zusammenfassung .....	82
7 Summary .....	84
8 Literaturverzeichnis.....	86
9 Anhang .....	105
9.1 Anhang I.....	105
9.2 Anhang II.....	107
9.3 Anhang III.....	108



## Abkürzungsverzeichnis

A.	arteria
AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
Abb.	Abbildung
alv.	alveolär
anat.	anatomisch
AZQ	Atemzeitquotient
AZV	Atemzugvolumen
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
BTPS	body temperature pressure saturation = Körpertemperatur Barometerdruck 100% Feuchtigkeit
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
COB	Chronisch-obstruktive Bronchitis
COPD	chronic obstructive pulmonary disease =chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Δ	Differenz
d.h.	das heißt
exsp.	expiratorisch
Exsp.	Expiration
f	Frequenz
F	Konzentration
F <sub>ACO2</sub>	alveoläre CO <sub>2</sub> -Konzentration
F <sub>ECO2</sub>	mittlere expiratorische CO <sub>2</sub> -Konzentration
ggr.	geringgradig
Hz	Hertz = Impulse pro Sekunde
h	Stunde
hgr.	hochgradig

Ig	Immunglobulin
insp.	Inspiratorisch
Insp.	Inspiration
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
l	Liter
LPS	Lipopolysaccharid-Protein-Komplex
M.	Musculus
mbar	Milibar
mg	Miligramm
mgr.	mittelgradig
min	Minute
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µm	Micrometer
$M \pm s$	arithmetisches Mittel $\pm$ einfache Standardabweichung
N	Anzahl der Probanden
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
n.s.	nicht signifikant
N <sub>2</sub>	Stickstoff
o.	oder
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P	Druck
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub>	alveolärer Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck

$P_B$	aktueller Barometerdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
$PGE_2$	Prostaglandin $E_2$
$P_{H_2O(t)}$	Sättigungsdampfdruck bei aktueller Temperatur
p. inj.	post injectionem
Q	Perfusion
®	geschütztes Warenzeichen
RAO	recurrent airway obstruction
s	Sekunde
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TBS	Tracheobronchialsekret
u.	und
V	Volumen
V	Ventilation
$V_A$	alveoläre Ventilation
$V_A/Q$	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
$V_D$	Totraumvolumen
$V_{exp}$	Expirationsvolumen
$V_{insp}$	Inspirationsvolumen
$V_M$	Mischluftvolumen
$\Delta V_{M(75-50\%)/V_{insp}}$	relativer expiratorischer Mischluftvolumenanteil zwischen 50 und 75 % der endexpiratorischen $CO_2$ -Konzentration
$V_T$	Atemzugvolumen



### **1 Einleitung**

Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COB) ist einer der häufigsten Gründe für Leistungsminderung oder sogar Unbrauchbarkeit von Pferden.

Mit der Lungenfunktionsanalyse ist dem Kliniker ein Diagnostikum an die Hand gegeben, das ihn in die Lage versetzt, die mit dieser Erkrankung einhergehenden alveolären Ventilations- und Perfusionsstörungen bereits in einem frühen Stadium aufzudecken und auch Therapieerfolge zu dokumentieren, sowie Therapieresistenzen zu erkennen. So beschrieb TRÖTSCHEL (1996) Lungenfunktionsparameter, die sich mit zunehmendem Krankheitsgrad verändern. Nach der intravenösen Applikation von Clenbuterol verzeichnen DEEGEN u. KLEIN (1987) bereits nach 15 min eine Veränderung der Meßwerte und eine Verbesserung in der Lungenfunktion bei an COB erkrankten Pferden, wohingegen sich gleichzeitig Blutgasparameter verschlechtern, innerhalb der nächsten 10 Tage aber über das Ausgangsniveau ansteigen (LIESKE u. DEEGEN 1982).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von intravenös verabreichtem Clenbuterol auf verschiedene Lungenfunktionsparameter im zeitlichen Verlauf zu prüfen. Dazu wird die Wirkung von Clenbuterol mit der eines Placebos verglichen.

Mit Hilfe der Ergebnisse soll einerseits das Verständnis der Parameter „Totraum“ und „expiratorischer Mischluftvolumenanteil“ verbessert und ihre Beeinflußbarkeit aufgezeigt werden, andererseits werden zusätzliche Aussagen über die Wirkung der Substanz Clenbuterol erwartet.

## 2 Literatur

### 2.1 Anatomie des Atmungsapparats

Der Atemapparat wird in zwei Anteile unterteilt - der eine dient dem Gastransport, der andere dem Gasaustausch. Zu ersterem zählen Nasenlöcher und -gänge, der Kehlkopf, die Luftröhre und die Bronchien, letzteren bilden die Alveolen. Im folgenden Text werden die für diese Untersuchung entscheidenden Anteile näher dargestellt.

Die Trachea besteht aus Knorpelspannen als Stützelement, die untereinander mit Ringbändern verbunden sind. Sie ist mit Schleimhaut ausgekleidet, die das für Atemwege typische Flimmerepithel trägt. An der *bifurcatio tracheae* zweigen sich die luftführenden Wege in die Hauptbronchien auf. Darauf folgen weitere Generationen von Aufzweigungen in Lappenbronchien, Segmentbronchien, Broncholi und schließlich in die letzten luftleitenden Äste des Bronchialbaums, die Broncholi respiratorii. Diese teilen sich noch ein- bis zweimal, bevor sie in die Alveolengänge übergehen, an deren Ende sich die Alveolensäckchen befinden.

Die luftleitenden Wege werden bis zur Generation der Broncholi von Knorpelstrukturen gestützt, die sich anfänglich noch als Knorpelspannen präsentieren, um am Ende nur noch als Knorpelinsel vorhanden zu sein. Die Bronchien sind wie die Trachea mit einer Flimmerepithel tragenden Schleimhaut ausgekleidet. Darunter befinden sich anfänglich zirkulär, später schraubig angeordnete glatte Muskelfasern. Von den Broncholi respiratorii an ist das Epithel einschichtig, Zilien, Drüsen und Muskelfasern fehlen in der Wand.

Die Alveolen, deren Durchmesser 0,1 bis 0,3 mm beträgt, sind mit einer 0,1 bis 0,2 µm dicken Lamelle von einschichtigen Epithelzellen ausgekleidet, die einer Basalmembran aufliegen, unter der sich ein feines Kapillarnetz befindet, an das sich sofort wieder die Basalmembran der nächsten Alveolarwand anschließt (NICKEL u. WILKENS 1987).

## 2.2 Physiologie der Atmung

Der Respirationstrakt hat die Aufgabe, den für die oxidative Verbrennung von Nährstoffen erforderlichen Sauerstoff in den Körper und das Stoffwechselprodukt Kohlendioxid aus dem Körper zu transportieren (COMROE 1968). Dies geschieht durch drei ineinandergreifende Vorgänge: die Ventilation, die Diffusion und die Perfusion.

Unter *Ventilation* versteht man das sich wiederholende Ein- und Ausatmen nahezu gleich großer Volumina; sie lässt sich durch die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen und das daraus resultierende Atemminutenvolumen (Frequenz x durchschnittliches Atemzugvolumen) quantitativ beschreiben.

Das Atemzugvolumen ( $V_T$ ) teilt sich in zwei Fraktionen auf: die Ventilation des anatomischen Totraums  $V_D$  (alle luftführenden Wege, die physiologisch nicht am Gasaustausch teilnehmen) und die alveoläre Ventilation  $V_T - V_D$  (COMROE et al. 1968).

Die alveoläre Ventilation ist regional unterschiedlich verteilt. Ventrale Lungenbezirke werden besser ventiliert als dorsale, da die unten gelegenen Bezirke mit ihrem Gewicht an den oben gelegenen hängen und so deren Ventilation behindern (SCHEID 1994).

Die *Diffusion* beschreibt den Weg der Atemgase aus dem Alveolarraum bis zur Bindung an das Hämoglobin in den Erythrozyten im Lungenkapillarblut (SILBERNAGEL u. DESPOPOULOS 1991). Die Diffusionsstrecke setzt sich aus der Surfactant-Schicht, der Alveolar-Epithelzelle, dem Interstitium, dem Kapillarendothel, der Plasmaschicht des Kapillarblutes, der Erythrozytenmembran und der intrazellulären Flüssigkeit der Erythrozyten zusammen (COMROE 1968). Treibende Kraft für die Diffusion ist das Partialdruckgefälle der Atemgase zwischen Alveolarluft und Lungenkapillarblut (COMROE 1968). Der Diffusionsstrom ist diesem Druckgefälle proportional. Es ergibt sich die folgende Formel:

$$V = D \cdot \Delta P (\text{l/min})$$

mit  $V$  = Diffusionsstrom,  $D$  = Proportionalitätsfaktor und  $\Delta P$  = Druckdifferenz.

Der Proportionalitätsfaktor  $D$  ist die Diffusionskapazität der Lunge. Sie hängt nach dem *Fick'schen Diffusionsgesetz* ab von der Durchtrittsfläche und der Dicke der Membran, sowie von der Löslichkeit und dem Diffusionskoeffizienten des diffundierenden Gases. Als Formel ergibt sich

$$D = \frac{d \cdot \alpha \cdot A}{l}$$

mit  $D$  = Diffusionskapazität der Lunge,  $d$  = Diffusionskoeffizient,  $\alpha$  = Löslichkeit,  $A$  = Diffusionsfläche und  $l$  = Diffusionsstrecke.

Das Produkt  $d \cdot \alpha$  wird auch als Krogh-Diffusionskonstante  $K$  bezeichnet (SCHEID 1994). Die Partialdruckdifferenz für den Sauerstoff beträgt ungefähr 8 kPa (60 mmHg), für das Kohlendioxid in umgekehrter Richtung nur ca. 0,8 kPa (6 mmHg) (SILBERNAGEL u. DESPOPOULOS 1991). Diese deutlich geringere Druckdifferenz wird durch eine rund 23 mal größere Diffusionskonstante  $K$  des  $\text{CO}_2$  möglich. In praxi ist keine Diffusionsbehinderung für das  $\text{CO}_2$  in der gesunden Lunge meßbar (SCHEID 1994).

Die Lunge ist das am stärksten durchblutete Organ des Körpers, da sie vom gesamten Herzminutenvolumen durchströmt wird (SCHEID 1994). Der Druck im Blutgefäßsystem der Lunge liegt deutlich unter dem des Körperkreislaufs. HEDENSTIERNA et al. (1987) fanden einen systolischen Druck von durchschnittlich 37,4 mmHg und einen diastolischen von 17,8 mmHg beim stehenden Pferd. Daher muß der periphere Widerstand der Gefäße deutlich niedriger liegen als im Körperkreislauf. Der Widerstand der extrapulmonalen Gefäße und der die Bronchien begleitenden Arterien und Venen wird durch den intrathorakalen Unterdruck erniedrigt, der Widerstand der Kapillaren in den Alveolarsepten erhöht sich in der Inspiration und sinkt in der Expiration (COMROE 1968). Dazu kommt, daß der Blutdruck in den Lungenkapillaren aufgrund der Schwerkraft in dorsoventraler



Richtung zunimmt. Es lassen sich also drei verschiedene Regionen der Lungen-*Perfusion* unterscheiden: die dorsal gelegene Zone I, in der der alveoläre Druck ( $\approx$  atmosphärischer Druck) größer ist als der kapilläre Blutdruck, die Kapillaren also dauerhaft verschlossen sind, die Zone II, in der nur der arterielle Blutdruck höher ist als der alveoläre Druck, nicht jedoch der pulmonalvenöse und die ventrale Zone III, in der der Blutdruck in allen Bereichen höher liegt als der alveoläre Druck (SCHEID 1994).

Die glatten Muskelzellen der Lungengefäße sind parasympathisch und sympathisch innerviert. Während der Parasympaticus vasodilatatorisch wirkt, verursacht der Sympaticus bei niedrigem Gefäßtonus über  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren eine Vasokonstriktion, bei hohem Gefäßtonus dagegen über  $\beta$ -Rezeptoren eine Vasodilatation (FEDDERSEN, 1988). Zusätzlich führt der *Euler-Liljestrand-Effekt* bei lokaler Hypoxie zur Vasokonstriktion. Damit wird das Blut von wenig zu gut belüfteten Lungenarealen umgeleitet (SCHEID 1994).

Ähnlich wie die Perfusion ist auch die Ventilation ungleichmäßig in der Lunge verteilt. Sie ist in den oberliegenden Regionen schlechter als in den untenliegenden, wobei die Unterschiede aber geringer sind als bei der Perfusion (SCHEID 1994).

Die Verteilung von Belüftung und Durchblutung wird als *Distribution* bezeichnet. Als Maß gibt man das Ventilations-Perfusionsverhältnis  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  an. Nach dem oben Gesagten nimmt es von oben nach unten ab. Zusätzlich gibt es noch eine regionale Inhomogenität aufgrund anatomischer Variabilität, die bereits an der gesunden Lunge besteht.  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  schwankt theoretisch zwischen den Werten 0, d.h. keine Ventilation bei normaler Perfusion (Rechts-links-Shunt, da dem arterialisierten Blut venöses beigemischt wird), und  $\infty$ , d.h. normale Ventilation ohne Perfusion, was als alveolärer Totraum bezeichnet wird. Der alveoläre Totraum bildet zusammen mit dem anatomischen Totraum den funktionellen oder physiologischen Totraum (SCHEID 1994). HEDENSTIERNA et al. (1987) zeigten an acht stehenden Pferden ein Ventilations-Perfusions-Verhältnis im Bereich von eins. Bereiche, in denen das

Verhältnis über dem Lungenmittel liegt, werden hyperventiliert, Bereiche in denen es geringer ist, als hypoventiliert bezeichnet. In der gesunden Lunge kann  $V_A / Q$  alle Grade regionale Hyper- bzw. Hypoventilation annehmen. Hyperventilierte Bereiche haben größeren Anteil am Expirationsvolumen und der gemischtalveoläre  $PO_2$  liegt damit näher am Sauerstoffpartialdruck der hyperventilierten Bereiche, wohingegen die hypoventilierten (=hyperperfundierten) Bereiche mehr zum  $PO_2$  im arteriellen Blut beitragen. Für die gesamte Lunge ergibt sich also eine Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck im gemischt-alveolären Gas und im arteriellen Blut, die sogenannte alveolo-arterielle Differenz ( $AaDO_2$ ) (SCHEID 1994).

### **2.3 Chronisch-obstruktive Bronchitis**

Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COB), im englischen Sprachgebrauch chronic obstructive pulmonary disease (COPD), „broken wind“, bzw. „heaves“ oder nach neuerer Definition „recurrent airway obstruction“ (RAO), ist die wohl häufigste Lungenerkrankung des Pferdes und verursacht durch vorzeitige Unbrauchbarkeit einen erheblichen finanziellen Schaden (GERBER 1968).

#### **2.3.1 Klinische Symptome und Diagnostik**

In den meisten Fällen handelt es sich um eine saisonale Erkrankung, die vermehrt bei Pferden in Stallhaltung auftritt (COOK 1976, ROBINSON et al. 1996). Teilweise ist das Auftreten von Symptomen mit einem Haltungs- oder Futterwechsel in Verbindung zu bringen, oft ist der Krankheitsbeginn aber schleichend und somit eine Aussage über den Beginn der Symptome durch den Tierhalter unmöglich (MAYER 1980). Ein chronischer Krankheitsverlauf ist typisch, was eine Dauer von 3-6 Monaten (GERBER 1968), bzw. 6 Monaten (BREEZE 1979) bedeutet. Das Auftreten der Symptome in der Folge einer viralen Infektion der Atemwege, bzw. einer fieberhaften Allgemeinerkrankung (McPHERSON et al. 1978) ist möglich. Betroffen sind nach ROBINSON et. al. (1998) Pferde ab einem Alter von 7 Jahren, COOK (1976) hingegen spricht von Pferden im Alter von 5-8 Jahren, McPHERSON et al. (1979 a) von 6-10 Jahren, nach GERBER (1973) sind zwei Drittel seiner COB-Patienten über 10 Jahre alt. Die Symptome können ständig oder nur bei Belastung

aufzutreten. In leichten Fällen ist lediglich eine Leistungsminderung (COOK 1976, BREEZE 1979, ROBINSON et al. 1996) festzustellen. In schwereren Fällen zeigen sich chronischer, trockener oder produktiver Husten (McPHERSON u. LAWSON 1974, COOK 1976, MAYER 1980), erhöhte Atemfrequenz und erhöhtes Atemminutenvolumen (COOK 1976, NYMAN et al. 1991), seröser bis mukopurulenter Nasenausfluß (McPHERSON u. LAWSON 1974, COOK 1976) sowie expiratorische (Doppelschlägigkeit, Dampf Rinne, Afteratmung, erniedrigter Atemzeitquotient) und inspiratorische (Nüsternblähen, Einsinken der Interkostalräume) Dyspnoe (McPHERSON u. LAWSON 1974, COOK 1976, BREEZE 1979). Eine Hypertrophie der Bauchmuskulatur (Dampf Rinne, heave-line) und Gewichtsverlust können hinzutreten (GERBER 1968). Dabei müssen nicht immer alle Symptome ausgeprägt sein. Zur Diagnosesicherung werden Auskultation, Perkussion, Endoskopie, Röntgen, Zytologie von Tracheobronchialsekret (TBS) und/oder Spülflüssigkeit der bronchoalveolären Lavage (BAL) und die Lungenfunktionsanalyse eingesetzt (DEEGEN 1986).

Bei der Auskultation nur geringgradig erkrankter Tiere in Ruhe kann sich ein normaler Befund ergeben, bei der Auskultation nach Atemstimulation durch Belastung, Atemhemmung, Atmen aus einem Atembeutel (CO<sub>2</sub>-Rückatmung) oder intravenöser Injektion eines Atemstimulanz (Lobelin<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim) oder bei höhergradig erkrankten Tieren können verschärfte inspiratorische (GERBER 1968), teilweise auch expiratorische, Atemgeräusche, Giemen, Knistern und Rasseln (McPHERSON et al. 1978), aber auch ein auffälliges Nichtvorhandensein von Atemgeräuschen bei vollständiger Obstruktion einzelner Lungenregionen, auskultiert werden.

Bei der Perkussion ergeben sich typischerweise folgende Befunde: das Lungenfeld ist in caudoventraler Richtung erweitert, wobei Regionen überlauten Schalls an den Lungengrenzen festgestellt werden können, die als überblähte Alveolarregionen interpretiert werden (DEEGEN et al. 1987).

### *2.3.1.1 Endoskopische Diagnostik und Sekretzytologie*

Bei der endoskopischen Untersuchung kann bei erkrankten Pferden Husten bei der Passage des Kehlkopfes als Zeichen der Hyperreagibilität auftreten (DERKSEN

1991). In Trachea und Hauptbronchien wird deutlich vermehrt visköses Sekret gefunden (DEEGEN et al.1987), das, wie HAJER (1980) berichtet, durch seine erhöhte Viskosität mitverantwortlich ist für die Dauer der Erkrankung. Zudem wird eine Verdickung der Carina in der Aufzweigung der Hauptbronchien beobachtet.

Einige Autoren gehen davon aus, daß die Zusammensetzung der zellulären Anteile eines Tracheobronchialsekrets (Entnahme über ein Bronchoskop) die Anteile der verschiedenen Zellen an der Zellpopulation des Lungengewebes widerspiegelt. Andere bezweifeln dies und schreiben diese Eigenschaft einzig der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (VIEL 1983) zu, da dabei die tiefen Atemwege selbst Ort der Probenentnahme sind. LARSON u. BUSCH (1984) fanden zwar eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden, nicht aber zu den histopathologischen Befunden. Unumstritten ist jedoch der Anstieg des Anteils der neutrophilen Granulozyten in beiden Lokalisationen im Zusammenhang mit COB (ROBINSON et al. 1996). Diese Zellen scheinen aber nicht entscheidend für das frühe Stadium der Atemwegsobstruktion zu sein. Im TBS sind Curschmannspiralen (durch Zilienaktivität aufgedrehte Schleimmassen aus kleinen Atemwegen) und Riesenzellen (mehrkernige Zellen aus der Alveolarregion, die große Partikel aufnehmen) als für eine Obstruktion typische Zellen zu finden. Außerdem werden schaumige Makrophagen angetroffen, die wahrscheinlich aufgrund der Hypoventilation mit Surfactant beladen sind. Diese Zellen sowie die erhöhte Viskosität weisen auf eine gestörte mukoziliäre Clearance hin (BEECH 1975, DEEGEN et al. 1987).

### *2.3.1.2 Röntgendiagnostik*

Bei der röntgenologischen Untersuchung einer an COB erkrankten Lunge sind mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung in der Peripherie sogenannte Halos (engl.: Ring, Hof) zu beobachten; das sind quergetroffene Bronchiolen, die sich durch ihre Wandverdickung als verschatteter Ring mit aufgehelltem Inhalt (Luft) darstellen. McPHERSON et al. (1978) merken aber an, daß die Interpretation der Aufnahmen in der Regel schwierig ist.

### 2.3.1.3 Lungenfunktionsanalyse

Der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut sowie die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz geben wichtige Hinweise auf die Lungenfunktion. Der Sauerstoffpartialdruck bei an COB erkrankten Pferden wird mit  $< 95$  mmHg (DEEGEN 1983),  $< 90$  mmHg (WINTZER 1997),  $< 83$  mmHg (BREEZE 1979) und  $\leq 82$  mmHg (McPHERSON et al. 1978) je nach Autor angegeben. Ähnliches gilt für  $AaDO_2$  mit Werten von  $\leq 7-12$  mmHg (KLEIN u. DEEGEN 1986). Der  $P_aCO_2$  befindet sich aufgrund der erhöhten Atemfrequenz meist noch im Normalbereich  $< 45$  mmHg (NYMAN et al. 1991). Der verminderte Sauerstoffpartialdruck ist für die beobachtete Leistungsminderung verantwortlich (DEEGEN u. KLEIN 1987).

Zudem ist bei erkrankten Pferden die dynamische Compliance als Maß für die Dehnbarkeit des Lungengewebes (Verhältnis von Volumenänderung zu Interpleuraldruckdifferenz) erniedrigt (JANSSEN 1996), der Atemwegswiderstand (DERKSEN et al. 1985, BROADSTONE et al. 1988), das Totraumvolumen (s. unten) (NYMAN et al. 1991, TRÖTSCHEL 1996) und der expiratorische Mischluftvolumenanteil (s. unten) sind vergrößert (TRÖTSCHEL 1996).

Verglichen mit gesunden Pferden (HEDENSTIERNA et al. 1987) haben COB-erkrankte Tiere eine größere Streuung der V/Q-Verhältnisse. Das Shunt-Volumen ist normalerweise nicht erhöht, aber die Ventilation von Regionen mit hohem V/Q-Quotienten (NYMAN et al. 1991).

### 2.3.2 Ätiologie

Es erscheint unwahrscheinlich, daß nur ein ätiologisches Agens für die Ausbildung einer COB verantwortlich ist, vielmehr führen wahrscheinlich mehrere verschiedene Ursachen zu vergleichbaren Symptomen (DERKSEN 1991):

#### 2.3.2.1 Allergie

Bronchiale Provokationstests mit verschiedenen Allergenen wie *Micropolyspora faeni*, *Aspergillus fumigatus* und *Heustaub* führt bei prädisponierten Pferden innerhalb von Stunden zu einer Obstruktion der Atemwege, wohingegen Kontrolltiere keine Reaktion zeigen. Es handelt sich somit um eine anaphylaktische Reaktion vom Typ III (McPHERSON et al. 1979 b). McGORUM et al. (1993) konnten eine erhöhte

Histaminkonzentration in der die Lungeneithelien bedeckenden Flüssigkeit 5 h nach Heuexposition bei an COB erkrankten Pferden feststellen und schließen auf eine IgE-vermittelte Spätreaktion als Pathomechanismus. Allergie wird als einer der entscheidenden Auslöser der Erkrankung angesehen (BREEZE 1979). Schon COOK (1976) vermutet sowohl eine entzündliche als auch allergische Komponente. Auch HALLIWELL et al. (1979) bestätigen durch Hauttests mit Allergenen (u.a. thermophile Actinomyceten, Heustaub und Staub aus Getreidemühlen), daß an COB erkrankte Pferde signifikant häufiger positive Ergebnisse zeigen als gesunde Kontrolltiere, insbesondere 4 h nach Injektion, was ebenfalls auf eine Typ III-Reaktion deutet. Ähnliche Untersuchungen von McPHERSON et al. (1979 b) führen zu demselben Schluß.

### *2.3.2.2 Toxische Genese*

Bestimmte Inhaltsstoffe von Futtermitteln stehen im Verdacht, Auslöser für COB zu sein. So konnte gezeigt werden, daß 3-Methylindol nach oraler Aufnahme bei Pferden Symptome hervorruft, die von denen einer COB nicht zu unterscheiden sind (DERKSEN et al. 1982b). 3-Methylindol ist das Abbauprodukt von L-Tryptophan, einer Aminosäure, die in Heu niederer Qualität häufig vorkommt (DERKSEN 1991).

### *2.3.2.3 Futterstäube*

FREVEL (1997) konnte zeigen, daß gesunde Pferde nach Inhalation eines Schimmelpilz-Milben-Substrates mit einer Hyperreagibilität des Bronchialsystems im Sinne einer obstruktiven Lungenerkrankung antworten. Nach Inhalation von Futter-Pellet-Staub zeigen gesunde Pferde dagegen lediglich eine Verschlechterung von Lungenfunktionsparametern, jedoch keine erhöhte bronchiale Reagibilität (FINK 1998). Untersuchungen in der Humanmedizin legen nahe, daß der Lipopolysaccharid-Protein-Komplex (LPS) als wesentlicher Bestandteil des bakteriellen Endotoxins verantwortlich ist für die Reaktion auf inhalierte Getreidestäube mit allen Symptomen einer obstruktiven Erkrankung der kleinen Atemwege (SCHWARTZ 1998).

### *2.3.2.4 Vorangegangene Virusinfektionen*

Wie beim an Asthma erkrankten Menschen, so wird auch beim COB-Patienten Pferd häufig von vorangegangenen Virusinfektionen als Krankheitsauslöser berichtet

(GERBER 1968, MAYER 1980). Diskutiert wird, daß die Infektion das Verhältnis von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren auf die Seite der  $\alpha$ -Rezeptoren verschiebt und eine Sympathikuserregung statt zu einer Bronchodilatation zu einer Bronchokonstriktion führt (BUSSE 1977). ROBINSON et al. (1996) sehen aber keinen ursächlichen Zusammenhang.

### *2.3.2.5 Genetische Disposition*

Eine genetische Prädisposition liegt nahe, da nicht alle Pferde unter gleichen Haltungsbedingungen erkranken (MAYER 1980). MARTI et al. (1991) bezeichnen COB nach der Untersuchung der Nachkommen von gesunden und kranken Eltern als eine multifaktorielle Erkrankung mit relativ starker genetischer Basis. Angaben über die Heritabilität fehlen jedoch.

### **2.3.3 Pathogenese**

Die Symptome der COB werden durch drei zentrale Pathomechanismen hervorgerufen, die sich teilweise gegenseitig beeinflussen - die Entzündung, die Obstruktion und die Hyperreagibilität.

#### *2.3.3.1 Obstruktion*

Es ist von einer Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur als Hauptbestandteil der Obstruktion auszugehen, da diese durch die Gabe von Atropin deutlich verringert werden kann (MURPHY et al. 1980, BROADSTONE et al. 1988). Auch Schleim, Zelldetritus und Exsudat haben mit Sicherheit ihren Anteil an der Obstruktion. So stellen DEEGEN u. MÜLLER (1983) fest, daß durch die Sogwirkung hoher expiratorischer Luftflüsse kleine Atemwege kollabieren und anschließend verkleben können, was zum Phänomen des „air-trapping“ führt. Zudem wird bei an COB erkrankten Ponies eine erhöhte  $\alpha$ -Rezeptor-Aktivität festgestellt, deren Ursache noch ungeklärt ist, die aber ebenfalls zu einer Bronchokonstriktion führt. Auch die Erregung sogenannter „irritant receptors“ (PAINTAL 1973), einer von drei Rezeptortypen, die für den Hustenreflex verantwortlich sind, führt zu Bronchokonstriktion. Sie liegen unter dem Epithel und werden durch die Ablagerung von Fremdstoffen, chemische Reizung, z.B. durch Ammoniak, und mechanische Reizung, wie Bronchokonstriktion, erregt, was in einen circulus vitiosus mündet. Eine

muskarinerge Blockade durch Atropin unterbricht diesen Pathomechanismus. Ein großer Anteil der Obstruktion scheint also vagal vermittelt zu sein (BROADSTONE et al. 1988). Eine Entzündung der luftführenden Wege führt zu einem Freiliegen der „irritant receptors“ und leistet damit der Konstriktion Vorschub (DEEGEN et al. 1987). Dauernder Bronchospasmus führt zu Hypertrophie und -plasie der Bronchialmuskulatur und verschlimmert damit die Konstriktion.

Zusätzlich findet man bei Pferden, die an einer allergischen Atemwegserkrankung erkrankt sind, verminderte Aktivität zweier inhibitorischer Systeme. Zum einen das inhibitorische, nicht-adrenerge und nicht-cholinerge Nervensystem, als dessen Transmitter Stickstoffmonoxid (NO) fungiert. Im gesunden Organismus übt es eine hemmende Innervation auf die glatten Muskelzellen großer Atemwege aus. Dieses System ist in seiner Funktion gestört. Zum anderen produziert die Schleimhaut der Atemwege an COB erkrankter Pferde weniger Prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> ist ein potenter Inhibitor der Kontraktion glatter Muskelzellen (DERKESEN 1998).

### *2.3.3.2 Entzündung*

In der BAL-Spülflüssigkeit erkrankter Tiere wird eine Woche nach Auftreten der klinischen Symptomatik eine erhöhte IgG-Konzentration und ein deutlicher Anstieg der Neutrophilen-Granulozyten-Fraktion gefunden. Das läßt auf eine anaphylaktische Reaktion vom Typ III schließen. Von neutrophilen Granulozyten freigesetzte Sauerstoffradikale und Enzyme schädigen das Lungengewebe und leisten der Entzündung Vorschub. MCGORUM 1998 berichtet, daß inhaliertes Endotoxin eine Entzündungsreaktion unter Beteiligung neutrophiler Granulozyten hervorruft.

### *2.3.3.3 Hyperreagibilität*

Hyperreagibilität bedeutet, daß die Lunge während einer klinischen Erkrankung nicht nur auf spezifische Allergene reagiert, sondern auch durch unspezifische Agentien, z.B. Ammoniakdämpfe, eine Verschlimmerung oder Verlängerung der Symptome, vor allem des Bronchospasmus, hervorgerufen werden kann (DEEGEN et al. 1987). DERKSEN et al. (1985) fanden eine Hyperreagibilität klinisch erkrankter Ponies auf Histamingaben als Aerosol, aber keine Reaktion derselben Tiere während der klinischen Remission.



#### *2.3.3.4 Histopathologische Veränderungen*

Die chronische Bronchiolitis zeigt sich in einer Hyperplasie und Metaplasie des Epithels (BREEZE 1979, SCHOON u. DEEGEN 1983, KAUP et al. 1985, DEEGEN et al. 1987, NYMAN et al. 1991). Dadurch führt bereits eine geringe Kontraktur der glatten Muskulatur zu einer bedeutenden Obstruktion. Zudem wird eine Abnahme der Zahl der Clarazellen (McGORUM et al. 1993) und später eine Vermehrung und Größenzunahme der Becherzellen (SCHOON u. DEEGEN 1983) beobachtet, wodurch die Viskosität des Sekrets zunimmt (DEEGEN et al. 1987). Die kleinen luftführenden Wege sind mit Schleim und neutrophilen Granulozyten verstopft (SCHOON u. DEEGEN 1983, KAUP et al. 1985), peribronchiolär findet man Fibrosen, die sich über ein interstitielles und interalveoläres Ödem entwickeln, und zelluläre Infiltrationen durch Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen (SCHOON u. DEEGEN 1983, KAUP et al. 1985, McGORUM et al. 1993). Bindegewebsanteile, die sich zwischen Epithel und Gefäßendothel schieben, erschweren den Gasaustausch erheblich (DEEGEN et al. 1987). Zudem zeigt sich eine azinäre Überdehnung ohne Zerreißen der Alveolarsepten und eine eosinophile Infiltration des Lungengewebes (BREEZE 1979, KAUP et al. 1985). Elektronenmikroskopisch läßt sich eine drei- bis vierfache Überdehnung des Lungengewebes (alveoläres Emphysem), eine Vermehrung der Cohn'schen Poren (McGORUM et al. 1993) sowie bei hochgradig erkrankten Tieren eine Zerreißen der Alveolarsepten nachweisen (SCHOON u. DEEGEN 1983). Zusätzlich sind die Interzellularspalten vergrößert (McGORUM et al. 1993) und die „tight junctions“ gelöst. Dies wird als morphologisches Korrelat der klinischen Hyperreagibilität angesehen und führt durch das Freiliegen der „irritant receptors“ zum Bronchospasmus (DEEGEN et al. 1987). KAUP et al. (1985) beobachten einen Verlust ziliierter Zellen und intrazelluläre Kristalle, die als Charcot-Leyden-Kristalle angesprochen werden.

#### **2.4 Clenbuterol als Bronchospasmolytikum**

Clenbuterol ist ein Adrenalin-Abkömmling, der unter dem Warennamen Ventipulmin<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim) in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. Es handelt sich um ein  $\beta_2$ -Rezeptor-spezifisches Sympatomimetikum, das als Bronchodilatator und

Tokolytikum Verwendung findet. Beim mißbräuchlichen Einsatz zur Steigerung der Mastleistung macht man sich den wachstumsfördernden Effekt aller  $\beta$ -Mimetika bei Jungtieren zunutze. Die therapeutische Dosis beim Pferd beträgt  $0,8 \mu\text{g/kg KGW}$  oral oder intravenös zweimal täglich, die Halbwertszeit beträgt 20 Stunden nach i.v.-Applikation. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind periphere Vasodilatation und Herzfrequenzsteigerung (durch  $\beta_1$ -Restwirkung, Freisetzung von Noradrenalin aus präsynaptischen  $\beta_2$ -Rezeptoren und reflektorisch durch Blutdruckabfall), Muskeltremor und Schweißausbruch (direkte Anregung der Schweißdrüsen) (LÖSCHER 1994). Seine Wirksamkeit auf das Herz ist deutlich geringer als die anderer  $\beta$ -Mimetika, in höheren Dosen kommen ihm  $\beta_1$ -blockierende Eigenschaften zu, es hemmt aber wie andere Mimetika anaphylaktoide Reaktionen bei der Ratte (ENGELHARDT 1976). Andere Autoren fanden hingegen bei gesunden Ponies keinen protektiven Effekt von Clenbuterol gegenüber Bronchokonstriktion, die durch Histamininhalation ausgelöst war (DERKSEN et al. 1987). DEEGEN u. KLEIN (1987) fanden bei 11 von 20 COB-Patienten eine Verbesserung der dynamischen Compliance um mindestens 15% 15 min nach intravenöser Clenbuterol-Applikation. SASSE (1988) konnte an COB erkrankten Tieren einen Nachweis der Wirkung intravenös verabreichten Clenbuterols in einem Placeboversuch erbringen. Er beobachtete eine hoch signifikante Erniedrigung der intraösophagealen Druckdifferenz 30 und 60 min post injectionem. KREIME (1981) berichtet von einer hoch signifikanten Verbesserung von dynamischer Compliance und Atemwegswiderstand bereits 20 min nach Injektion. Ebenfalls 30 min nach intravenöser Gabe von Clenbuterol kann eine Verringerung des Atemwiderstandes und der Atemarbeit sowie eine Reduktion des Atemzeitquotienten, sowohl bei lungenkranken als auch bei gesunden Pferden, festgestellt werden (DENAC u. PFISTER 1981). ERICHSEN et al. (1994) finden bei 75 % von 239 erkrankten Pferden eine Verbesserung vor allem des Interpleuraldrucks während eines zehntägigen Behandlungsregimes, bei dem die orale Dosis von  $0,8$  bis  $3,2 \mu\text{g/kg KGW}$  bis zum Wirkungseintritt gesteigert wurde. Jedoch trat die Wirkung nur bei 25 % der Tiere bereits bei einer Dosis von  $0,8 \mu\text{g/kg KGW}$  ein. Die Tiere, bei denen ein Behandlungserfolg ausblieb oder sich erst bei Gabe der Höchstdosis einstellte,

waren vornehmlich höchstgradig erkrankte Pferde. Nebenwirkungen traten vor allem am Beginn der Studie ein. Zudem verlor das Medikament nach anfänglichem Wirkungseintritt bei einem Teil der Probanden seine Wirksamkeit. Auch KELLER (1980) berichtet von ungefähr 20 % therapieresistenter Fälle. DERKSEN et al. (1987) fanden bei gesunden Ponies keine Veränderung der Lungenfunktion durch intravenöse Verabreichung der halben, einfachen und doppelten therapeutischen Dosis. Auch SLOCOMBE et al. (1992) konnten keine Veränderung von Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Fluß und Druckdifferenz bei Belastung auf dem Laufband durch vorherige intravenöse Clenbuterolgabe bei gesunden Warmblutpferden beobachten. Die Autoren führen das darauf zurück, daß bei gesunden Tieren kein Bronchospasmus vorliegt und somit ein Bronchodilatator keinen Effekt haben kann. Zudem werden durch die körperliche Anstrengung endogene Katecholamine ausgeschüttet, die die Atemwegsrezeptoren bereits maximal stimulieren. TRAUB-DARGATZ et al. (1992) fanden bei an COB erkrankten Pferden keine signifikanten Veränderungen der klinischen Symptome, sowie der Blutgas-Partialdrücke und den Ergebnissen der zytologischen Untersuchungen von Tracheobronchialsekret und der bronchoalveolären Spülflüssigkeit durch ein zehntägiges orales Behandlungsregime mit Ventipulmin® in der empfohlenen Dosis (0,8 µg / kg). Sie machen große Schwankungen im Schweregrad der Erkrankung von Tag zu Tag, andere Obstruktionsgründe wie Schleim und ein zu kurzes Behandlungsregime für den nicht quantifizierbaren Behandlungserfolg verantwortlich. SCHÄTZLE u. FEDERSPIL (1978) konnten eine Sekretolyse in der Trachea von Meerschweinchen unter einem Clenbuterol-Behandlungsregime feststellen. TEITZEL (1982) beobachtet eine Reduktion des Hustens bei zwei- bis dreijährigen Vollblütern bereits nach drei Tagen Behandlung.

Clenbuterol erhöht die Flimmeraktivität und damit die Transportgeschwindigkeit des Sekrets an isolierten Atemwegspräparaten von Ratten, Hamstern und Katzen stark und wirkt stark sekretolytisch, erhöht aber die Fadenbarkeit des Sekrets (maximale Länge der Schleimfäden) (IRAVANI et al. 1974). TURGUT u. SASSE (1989) bestätigen die erhöhte Zilienaktivität und die Sekretolyse an gesunden und an COB erkrankten Pferden. Hinzu tritt eine Streckung und damit Dickenabnahme der

Schleimschicht, was den Transport erleichtert (DIXON 1992). LIESKE u. DEEGEN (1982) fanden 90 Sekunden nach intravenöser Clenbuterol-Gabe der therapeutischen Dosis für zwei Minuten eine Verdoppelung der Herzfrequenz, einen anhaltenden Blutdruckabfall in der A. pulmonalis und nach 15 min einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, der sich in den folgenden 10 Tagen über den Ausgangswert hinaus erhöhte. Sie erklären diesen Effekt mit dem Erschlaffen der präkapillären glatten Muskelzellen in der Lunge, dem daraus resultierenden vermehrten Blutfluß und dem veränderten V/Q-Verhältnis (vergrößertes Shuntvolumen). Langfristig überwiegt der Effekt der verbesserten Ventilation. SHAPLAND et al. (1981) beschrieben bereits den Blutdruckabfall und die Herzfrequenzsteigerung, konnten aber bis 60 min nach intravenöser Clenbuterol-Applikation keine Beeinflussung der arteriellen Blutgase verzeichnen. Aufgrund des verschlechterten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses rät DIXON (1992) von der intravenösen Anwendung bei starker Dyspnoe ab.

## **2.5 Lungenfunktionsprüfung**

### **2.5.1 Blutgasanalyse**

Die Analyse der arteriellen Blutgase stellt heute ein Routineverfahren in der Diagnostik von Atemwegserkrankungen und metabolischen Störungen dar (DEEGEN 1983). Gemessen werden der Sauerstoffpartialdruck  $P_{aO_2}$  und der Kohlendioxidpartialdruck  $P_{aCO_2}$ , sowie der aktuelle Barometerdruck. Berechnet wird die vom aktuellen Barometerdruck unabhängige  $AaDO_2$ . Der  $P_{aO_2}$  ist entscheidend für eine Aussage über den Sauerstoffaustausch in Lunge und Gewebe, da er aufgrund der rund 20 mal höheren Diffusionskapazität des  $CO_2$  ein wesentlich empfindlicherer Indikator respiratorischer Störungen ist. Der  $P_{aCO_2}$  gilt als Maß für die Ventilation, da er relativ genau dem alveolären  $CO_2$ -Partialdruck ( $P_ACO_2$ ) entspricht. Die  $AaDO_2$  macht es möglich, aus einem  $P_{aO_2}$  Rückschlüsse auf den aktuellen alveolären Sauerstoffpartialdruck zu ziehen, indem man den aktuellen Luftdruck und die alveoläre Ventilation ( $P_ACO_2$ ) einfließen läßt (KLEIN u. DEEGEN 1986). Die Meßwerte gelten als sehr zuverlässig, weil die Proben direkt nach der Lungenpassage entnommen werden (A. carotis), außerdem treten in den ersten zwei

Stunden nach Entnahme keine wesentlichen Veränderungen der Probe auf, wenn diese auf 4°C gekühlt wird (WILLOUGHBY u. McDONELL 1979).

DEEGEN (1983, 1998) gibt die Normalwerte in mmHg für O<sub>2</sub> mit 95-105, für CO<sub>2</sub> mit 35-45 und die AaDO<sub>2</sub> mit 0-10 bei lungengesunden Pferden an. KLEIN u. DEEGEN (1986) finden bei einer Untersuchung an 247 Pferden die in Tab. 1 angegebenen Werte.

**Tab. 1: Normalwerte der arteriellen Blutgasanalyse bei gesunden und lungenkranken Pferden (nach KLEIN u. DEEGEN 1986)**

Erkrankungsgrad	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (M ± s)	P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (M ± s)	AaDO <sub>2</sub> (M ± s)
lungengesund	102,0 ± 5,6 mmHg	42,0 ± 2,4 mmHg	5,4 ± 5,1 mmHg
ggr. COB	100,1 ± 6,4 mmHg	41,4 ± 3,1 mmHg	7,5 ± 6,4 mmHg
mgr. COB	88,0 ± 10,5 mmHg	41,3 ± 2,6 mmHg	19,6 ± 10,7 mmHg
hgr. COB	75,0 ± 11,2 mmHg	42,9 ± 4,5 mmHg	30,9 ± 10,1 mmHg

Als respiratorische Partialinsuffizienz wird ein verminderter P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> bei normalem P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> bezeichnet. Ursache kann unter anderem ein Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis (z. B. bei COB), ein pulmonaler Rechts-Links-Shunt (z. B. Atelektasen) und eine eingeschränkte alveolo-kapilläre Diffusion sein. Als Globalinsuffizienz bezeichnet man hingegen einen verminderten P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> bei erhöhtem P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (WILLOUGHBY u. McDONELL 1979).

DEEGEN et al. (1985) berichten von einem sinusförmigen Verlauf der Tagesschwankungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und sehen die Ursache dafür sowohl in einer genetisch fixierten Rhythmik, als auch in endogenen wie exogenen Stimuli. Zu ersteren zählen Tag- und Nachtwechsel, Hitze und Kälte sowie Ruhe und Lärm. Zu letzterem sind vor allem funktionelle Abläufe in Hypophyse und Nebennieren zu zählen: es scheint ein Zusammenhang zwischen den Rhythmen von Lungenfunktionsparametern und Plasma-Kortisolgehalt zu bestehen. Zusätzlichen Einfluß hat das vegetative Nervensystem. Tagsüber herrscht der Sympaticotonus vor, nachts überwiegt der Parasympaticotonus.

## 2.5.2 Fluß- und Volumenmessung

### 2.5.2.1 Pneumotachograph nach Fleisch

Die Messung der Atemstromgeschwindigkeit wurde erstmals mit dem Pneumotachograph nach FLEISCH (1925) möglich. Er mißt die Atemstromstärke mit Hilfe eines Staudruckrohres, d.h. in den Luftstrom ist ein Widerstand eingebaut, und aus dem Druckabfall über diesem wird die sich linear verhaltende Atemstromstärke errechnet. Dies gilt aber nur für eine ideale laminare Strömung. Zusätzliche Störfaktoren können kondensierende Feuchtigkeit und Speichel auf dem Widerstand sein. Dieses Meßprinzip ist in weiterentwickelter Form auch heute noch weit verbreitet (BUESS 1988).

### 2.5.2.2 Laufzeit-Ultraschall-Flußmessung

Diese Art der Flußmessung funktioniert nach dem Prinzip, daß Schallwellen, die sich durch ein strömendes Medium bewegen, stromabwärts beschleunigt und stromaufwärts abgebremst werden. Aus dieser Änderung der sog. time-of-flight läßt sich bei einer konstanten Entfernung die Flußgeschwindigkeit errechnen (BUESS et al.,1986). Zur Berechnung wird folgende Formel herangezogen (BUESS et al., 1991):

$$F = k \cdot \frac{t_1 - t_2}{(t_1 - t_d) \cdot (t_2 - t_d)}$$

$F$  [l/s] = Flußgeschwindigkeit,  $k$  [l] = Konstante,  $t_1, t_2$  [s] = Laufzeiten  $t_d$  [s] = Meßverzögerung.

$F$  ist unabhängig von der Gaszusammensetzung, Luftdruck, Luftfeuchte und Temperatur (BUESS et al. 1991).

### 2.5.2.3 Andere Meßmethoden

Zu nennen sind Meßgeräte, die mit einer Turbine oder Propeller arbeiten, deren Rotationsgeschwindigkeit sich proportional zur Atemstromstärke verhält. Die Turbine wird mit einem Lichtstrahl abgetastet, der direkt oder durch Reflexion auf ein Photoelement trifft. Aus der Unterbrecherfrequenz wird die Rotationsgeschwindigkeit

errechnet. Durch Massenträgheit und Reibung tendieren diese Meßeinheiten jedoch zu einem verzögerten Ansprechen.

Ein zweites Meßprinzip besteht in der Abkühlung eines durch einen konstanten Stromfluß geheizten Draht. Wird der Draht durch Luftfluß abgekühlt, ändert sich sein Widerstand. Daraus läßt sich als nicht-lineare Funktion nur der Massenfluß errechnen. Es ist also mindestens eine Parallelmessung der Gastemperatur nötig. Zudem ist eine Eichung bei nicht linearer Abhängigkeit lediglich empirisch (BUESS 1988).

### **2.5.3 Kapnographie**

#### *2.5.3.1 Definition und Durchführung*

Die graphische Darstellung der aus der Kapnometrie, das ist die kontinuierliche Messung der Kohlendioxidkonzentration bzw. des -partialdrucks in der Ausatemluft des Patienten, gewonnenen Werte wird als Kapnographie bezeichnet. Gebräuchlich werden die Werte gegen die Zeit oder das Volumen aufgetragen (ALEF u. OECHTERING, 1995).

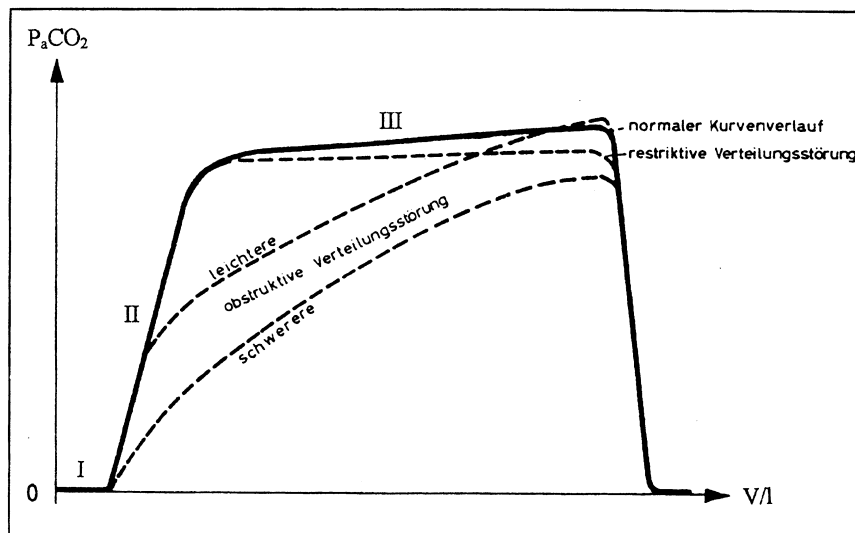
Gemessen wird die CO<sub>2</sub>-Konzentration mit dem Infrarotlicht-Absorptionsverfahren. Grundlage dafür ist die Absorption elektromagnetischer Strahlung durch Gase, wobei die Moleküle eines jeden Gases eine spezifische Wellenlänge absorbieren. Die Gasprobe wird in der Meßkammer von Infrarotlicht der Wellenlänge 2600 oder 4300 nm durchstrahlt und das transmittierte Licht von Photozellen gemessen. Aus dem Vergleich mit dem Meßergebnis eines Referenzgases kann die Konzentration ermittelt werden (ALEF u. OECHTERING, 1995).

Technisch stehen zwei Meßanordnungen zur Verfügung: im Seitenstromverfahren wird über einen dünnen Schlauch eine kontinuierliche Gasprobe aus dem Atemstrom abgesaugt und der Meßkammer zugeführt, im Hauptstromverfahren wird der gesamte Atemstrom durch die Meßkammer geleitet (ALEF u. OECHTERING, 1995).

#### *2.5.3.2 Expirationskapnogramm*

Die expiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentrationskurve läßt sich beim Gesunden in drei typische Phasen unterteilen (s. Abb. 1): Phase I repräsentiert das anatomische Totraumvolumen und wird auch als „baseline“ bezeichnet; hier entspricht die CO<sub>2</sub>-

Konzentration ungefähr der Außenluft. Die Phase II, der Anstieg zum Plateau, wird als Mischluftvolumen bezeichnet. Es beinhaltet Volumen, das am Gasaustausch teilgenommen hat, genauso wie Luft, die nicht oder nur teilweise daran beteiligt war. Phase III, das sog. Plateau, ist Ausdruck des Alveolarluftanteils (ULMER et al. 1983).



**Abb. 1: Expirationskapnogramm (modifiziert nach ULMER et al. 1983)**

### 2.5.3.3 Pathophysiologische Kurvenmorphologie

Am Kurvenverlauf des Kapnogramms lassen sich pathologische Zustände ablesen (s. Abb. 1). Bei obstruktiven Verteilungsstörungen mit unterschiedlichen Ventilations-Perfusionsverhältnissen lassen sich Mischluftvolumen und Alveolarluftanteil nicht mehr deutlich voneinander trennen, das Plateau verschwindet, und der Anstieg der Konzentration flacht ab. Zudem erreicht die Kohlendioxidkonzentration am Ende der Expiration deutlich niedrigere Werte als bei gesunden Tieren. Bei restriktiven Verteilungsstörungen befindet sich das Alveolarplateau auf abgesenktem Niveau. Sie sind Ausdruck einer verminderten Dehnbarkeit der Lunge und Diffusionsstörungen z. B. durch diffuse Fibrosierungsprozesse. Je länger die Expirationsdauer, desto höher steigt die endexpiratorische  $CO_2$ -Konzentration. Es ist also eine Abhängigkeit von der Atemfrequenz zu verzeichnen (ULMER et al. 1983).



TRÖTSCHEL (1996) stellt bei lungenkranken Pferden zudem einen deutlich unruhigeren Kurvenanstieg fest.

## **2.5.4 Parameter der Lungenfunktionsanalyse**

### *2.5.4.1 Totraum*

#### 2.5.4.1.1 Nomenklatur

Die Nomenklatur der verschiedenen Totraumvolumina ist unter den zahlreichen Autoren nicht einheitlich (COMROE et al. 1968), deshalb soll den folgenden Ausführungen eine Übersicht der hier verwendeten Nomenklatur und etwaiger Synonyme vorangestellt werden.

Als *Totraum* wird allgemein dasjenige Gasvolumen bezeichnet, das zwar inspiriert wird, jedoch nicht am Gasaustausch teilnimmt. Das Volumen von den äußeren Atemöffnungen bis zu den Bronchioli terminales wird als *anatomischer* (=serieller) Totraum angesprochen. Hier findet kein nennenswerter Gasaustausch statt (COMROE 1968), es werden aber entscheidende Aufgaben wie Anfeuchtung, Erwärmung und Reinigung erfüllt (SCHEID 1994). Als *alveolärer* (=paralleler) Totraum wird derjenige Teil der alveolären Ventilation<sup>1</sup> bezeichnet, der nicht- oder minderperfundierte, bzw. in der Gasdiffusion gestörte Alveolen belüftet. Dabei handelt es sich nicht um einen anatomisch vorhandenen Raum, sondern einen rechnerischen Wert (COMROE et al. 1968). Die Summe aus anatomischem und alveolärem Totraum wird *funktionseller, physiologischer* bzw. *totaler* Totraum genannt (SCHEID 1994), wobei „physiologisch“ ein irreführendes Adjektiv ist, da ein Teil des sog. physiologischen Totraums, nämlich der alveoläre Totraum, in den meisten Fällen auf eine pathologische Veränderung des Gasaustauschs zurückzuführen ist (COMROE et al. 1968). ULMER et al. (1983) führen den Teil des Expirationsvolumens, der ohne Zunahme der Kohlendioxidbeimischung wieder ausgeatmet wird, als den *absoluten* Totraum auf.

Als *relativen* Totraum bezeichnet man den Anteil des funktionellen Totraums am gesamten Atemzugsvolumen.

---

<sup>1</sup> Volumen, das tatsächlich die Alveolen belüftet

#### 2.5.4.1.2 Messung und Berechnung der Totraumvolumina

Eine Messung des anatomischen Totraums ist am toten Individuum durch Ausguß möglich, eine nichtinvasive Methode stellt FOWLER (1948) vor. Er mißt mit der Ein-Atemzug-Methode und einem Nitrogenmeter die N<sub>2</sub>-Konzentration der Ausatemluft nach einmaliger Inspiration reinen Sauerstoffs und berechnet nach der Bohr'schen Formel (s.u.) den anatomischen Totraum, indem er die CO<sub>2</sub>-Konzentration durch die N<sub>2</sub>-Konzentration ersetzt.

Auch für die Berechnung des funktionellen Totraums wird die Gleichung benötigt, die BOHR (1891) aufstellte. Sie leitet sich wie folgt her:

Das Gesamtvolumen der Expiration (V<sub>E</sub>) setzt sich zusammen aus der Alveolarluft (V<sub>A</sub>) und dem Volumen des funktionellen Totraums (V<sub>D</sub>), also

$$V_E = V_A + V_D. \quad (1)$$

Die Menge eines beliebigen Gases x in V<sub>E</sub>, V<sub>A</sub> und V<sub>D</sub> ist gleich dem Volumen multipliziert mit der jeweiligen Konzentration (F<sub>x</sub>):

$$V_E \cdot F_{E_x} = V_A \cdot F_{A_x} + V_D \cdot F_{D_x}. \quad (2)$$

Da die Gaskonzentration im Totraum definitionsgemäß gleich der Konzentration in der Inspirationsluft ist, gilt:

$$V_E \cdot F_{E_x} = V_A \cdot F_{A_x} + V_D \cdot F_{I_x}. \quad (3)$$

Formt man nun Gleichung (1) nach V<sub>A</sub> um und setzt sie in Gleichung (3) ein, ergibt sich:

$$V_E \cdot F_{E_x} = (V_E - V_D) \cdot F_{A_x} + V_D \cdot F_{I_x}. \quad (4)$$

Stellt man um, präsentiert sich:

$$V_D = V_E \cdot \frac{(F_{A_x} - F_{E_x})}{(F_{A_x} - F_{I_x})}. \quad (5)$$

Ist das Gas x CO<sub>2</sub> bei der Berechnung des funktionellen Totraums bzw. N<sub>2</sub> bei der Ein-Atemzug-Methode zur Bestimmung des anatomischen Totraums, dann ist die inspiratorische Konzentration F<sub>I<sub>x</sub></sub> nahezu, bzw. gleich Null, so daß sich die Bohr'sche Formel ergibt (COMROE et al 1968):

$$V_D = V_E \cdot \frac{(F_{A_x} - F_{E_x})}{F_{A_x}} \quad (6)$$

Das Expirationsvolumen ist relativ leicht zu bestimmen, die mittlere CO<sub>2</sub>-Konzentration läßt sich entweder durch Bindung des CO<sub>2</sub> an Kalilauge und anschließende Rücktitration oder die Planimetrierung der expiratorischen CO<sub>2</sub>-Kurve errechnen. Schwierig ist die nichtinvasive Bestimmung der alveolären Konzentration. Die Verwendung der endexpiratorisch gemessenen Kohlendioxid-Konzentration ist u.a. abhängig von der Atemfrequenz, so daß SEVERINGHAUS u. STUPFEL (1957) genauso wie COMROE et al (1968) vorschlagen, stattdessen den arteriellen Partialdruck zu verwenden, da dieser fast immer gleich dem alveolären Kohlendioxidgehalt ist (LITTLEJOHN 1969), mit Ausnahme ausgedehnter venoarterieller Kurzschlüsse. Aus Gleichung (6) ergäbe sich dann, wenn man auch die anderen Konzentrationen in Partialdrücken (P) angibt ( $P = F \cdot (B - 47)$ , mit B = Barometerdruck und 47 = Wasserdampfdruck):

$$V_D = V_E \cdot \frac{(P_a \text{CO}_2 - P_E \text{CO}_2)}{P_a \text{CO}_2} \quad (7)$$

#### 2.5.4.1.3 Untersuchungen

Nach RITTMANN u. GRUBER (1971) kann beim gesunden Individuum der funktionelle Totraum mit dem anatomischen gleichgesetzt werden, dahingegen spricht SCHEID (1994) von einem Anteil von 3-12% des alveolären Totraums an der gesamten alveolären Belüftung. Dies bestätigen SEVERINGHAUS u. STUPFEL (1957), die bei narkotisierten Hunden von bis zu 20% sprechen und das auf eine abnorme Verteilung des Blutflusses zurückführen. Gleichzeitig sehen sie im alveolären Totraum einen guten Parameter zur Beurteilung der Perfusionsverhältnisse. Am stehenden, unседierten, gesunden Pferd werden Anteile von durchschnittlich 65% des funktionellen Totraums am AZV gemessen (PELLETIER et al. 1987). Die gleichen Autoren finden ein funktionelles Totraumvolumen von durchschnittlich 2,7 l. Bei Belastung auf dem Laufband steigt der funktionelle Totraum nach 5 min auf 3,98 l, nach weiteren 10 min auf 5 l. Das entspricht 55,7 bzw. 62,2% des AZV. Dies erklären die Autoren mit einer Zunahme

des Durchmessers der Atemwege, größeren Druckdifferenzen, die auf einen dehnbareren Atmungsapparat wirken, oder einem veränderten Ventilations-Perfusionsverhältnis bei Belastung. FURUKAWA (1972) berichtet von einem Anteil von  $46,2 \pm 0,7\%$  des funktionellen Totraums am AZV bei gesunden Ponies in Ruhe. HOFFMANN (1999) stellt an acht gesunden Pferden an 5 verschiedenen Tagen einen Mittelwert von 2,45 l fest. Bei Pferden, die an COB erkrankt sind, nimmt das Totraumvolumen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu, wobei vor allem der Unterschied zwischen mittelgradig und hochgradig erkrankten Tieren signifikant ist (TRÖTSCHEL 1996). Derselbe Autor gibt die folgenden Referenzwerte für das Totraumvolumen an (Tab. 2):

**Tab. 2: Normalwerte des Totraumvolumens bei lungengesunden und an verschiedenen Graden von COB erkrankten Warmblutpferden (TRÖTSCHEL 1996)**

Krankheitsgrad	$V_D$ (M $\pm$ s)
lungengesund (N = 10)	$2,47 \pm 0,40$ l
ggr. COB (N = 9)	$2,73 \pm 0,61$ l
mgr. COB (N = 10)	$3,35 \pm 0,41$ l
hgr. COB (N = 8)	$4,35 \pm 1,26$ l

Dagegen findet FUKURAWA (1972) keine signifikanten Totraumdifferenzen zwischen gesunden und lungenkranken Ponies, er verwendet allerdings auch Tiere mit anderen Lungenerkrankungen als COB, und seine Messungen wiesen Standardabweichungen von durchschnittlich 30% auf, die durch den Bezug auf 100 kg KGW lediglich halbiert werden konnten. LITTLEJOHN u. BOWLES (1982) veröffentlichten ihre Messungen über den alveolären Totraum bei COB-Pferden, wobei sie eine Vergrößerung von 6,1 auf 19,98% fanden. Sie verwendeten die Bohr'sche Formel zur Berechnung des funktionellen Totraums, ohne den anatomischen Totraum zu messen und zu subtrahieren, und verwendeten zusätzlich die endexpiratorische  $CO_2$ -Konzentration anstatt der mittleren. Damit könnten auch ihre teilweise negativen Totraumvolumina erklärt werden, die sie durch technische Fehler erklären.

Funktioneller und alveolärer Totraum scheinen beim Menschen mit dem AZV in einem festen Verhältnis zu stehen (NUNN u. HILL 1960). Inhalationstherapie mit Budesonid führt bei gering- bis mittelgradig an COB erkrankten Pferden zu einer Vergrößerung des funktionellen Totraums (KAMPMANN 1998).

Beim Menschen beträgt das Volumen des anatomischen Totraums in Ruheatmung ca. 30% des Atemzugvolumens (SCHEID 1994). Angaben über die Größe des anatomischen Totraum beim Pferd konnten nicht gefunden werden. Der anatomische Totraum ist dehnbar und vergrößert sein Volumen während der Inspiration meßbar (HUIZINGA 1937). SEVERINGHAUS u. STUPFEL (1957) finden eine Zunahme des anatomischen Totraums mit steigendem AZV bei narkotisierten Hunden. NUNN u. HILL (1960) finden dagegen beim anästhesierten Menschen einen Anstieg des anatomischen Totraums synchron zum AZV nur bis 350 ml Atemzugvolumen.

#### *2.5.4.2 Expiratorischer Mischluftvolumenanteil*

Das expiratorische Mischluftvolumen wird durch die Phase II im Kapnogramm repräsentiert (ULMER et al. 1983). Es beinhaltet ein Gemisch aus Luft aus dem anatomischen und alveolären Totraum sowie Anteile aus der alveolären Ventilation (NEUMANN u. BURG 1976). Im Trompetenmodell der Lunge kann man es sich als Schicht mit bestimmter Dicke und Querdurchmesser vorstellen (WORTH und SMIDT 1978). Bei gestörtem Ventilations-Perfusionskoeffizienten sind Mischluft- und Alveolarluftanteil nicht mehr voneinander zu trennen (ULMER et al. 1983). Bei Menschen mit Emphysebronchitis zeigt das Mischluftvolumen einen verzögerten Anstieg, in schweren Fällen sogar einen bogenförmigen Verlauf, ohne Ausbildung eines Alveolarplateaus (WESTDICKENBERG 1978). TRÖTSCHEL (1996) beobachtet bei equinen COB-Patienten einen deutlich flacheren und unruhigeren Kurvenanstieg und das Fehlen eines Plateaus. WORTH u. SMIDT (1978) schlagen vor, die expirierete  $\text{CO}_2$ -Konzentration nicht gegen die Zeit, sondern gegen das Volumen aufzutragen, und das Volumen  $V_M$  zwischen 25 und 50% des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Gehalts zu betrachten. TRÖTSCHEL (1996) findet die Ergebnisse mit der höchsten Signifikanz in einem Bereich zwischen 50 und 75% der maximalen  $\text{CO}_2$ -Konzentration Mit zunehmendem Inspirationsvolumen ( $V_{\text{insp}}$ ), sowie

zunehmender Inspirationsgeschwindigkeit nimmt  $V_M(25-50\%)$  linear zu. Im Modell nimmt der Querdurchmesser der Scheibe mit größerer Eindringtiefe ( $=V_{insp}$ ) in Richtung Trompetenrichter zu (WORTH u. SMIDT 1978). Auch eine Verlängerung der Ausatmung erhöht das Mischluftvolumen (WORTH 1985). Derselbe Autor findet bei Emphysem-Patienten ein signifikant höheres Mischluftvolumen (25-50% und 50-75%) als bei Gesunden. Noch deutlicher werden diese Ergebnisse, wenn man  $V_M$  durch das vorangegangene Inspirationsvolumen dividiert.

Nach VAN RIJN (1983) wird der Quotient Mischluftvolumenanteil / Inspirationsvolumen weder von Lebensalter, Geschlecht, Körpergröße oder Gewicht beeinflusst. Zudem ist er unabhängig von der Mitarbeit des Patienten (WORTH 1985). TRÖTSCHEL (1996) findet die in Tab. 3 angegebenen Normalwerte für  $V_M(75-50\%)$ . Hierbei sind die Unterschiede zwischen den geringgradig erkrankten und den gesunden Tieren hoch signifikant.

**Tab. 3: Normalwerte des relativen Mischluftvolumenanteils bei lungengesunden und bei verschiedengradig an COB erkrankten Warmblutpferden (TRÖTSCHEL 1996)**

Krankheitsgrad	$V_M(75-50\%) / V_{insp} (M \pm s)$
lungengesund (N = 10)	0,11±0,01
ggr. COB (N = 10)	0,15±0,01
mgr. COB (N = 10)	0,18±0,02
hgr. COB (N = 10)	0,21±0,04

### **2.5.5 Variabilität von Lungenfunktionsparametern**

Aufregung durch den Meßprozeß kann bei Pferden, die an COB erkrankt sind, durch Adrenalinausschüttung zu einer kurzzeitigen Verbesserung der Lungenfunktion führen, wobei aber ein Einfluß auf den Totraum nicht beschrieben wird (DEEGEN u. KLEIN 1985). STADLER (1985) stellt eine circadiane Schwankung von Lungenfunktionsparametern fest, macht aber ebenfalls keine Aussage über den Totraum. NUYTEN et al. (1988) zeigten, daß Lungenfunktionsparameter bei gesunden Pferden nur sehr geringe Schwankungen mit geringen

Standardabweichungen aufweisen. Sind die Tiere an COB erkrankt, weisen die Meßergebnisse eine deutlich höhere Standardabweichung auf. STADLER (1983) und BINGOLD (1988) finden dagegen größere Schwankungen zwischen den Atemzügen gesunder Pferde als bei kranken. BINGOLD (1988) beschreibt außerdem, daß Pferde in Ruheatmung Atemfrequenz und -volumina willkürlich ändern und damit Lungenfunktionsparameter beeinflussen können. Er stellt die Aussagekraft von Einzelmessungen in Frage. Bei Ponies wird bei mehreren Lungenfunktionsmessungen eine erhebliche Variabilität festgestellt und eine Anwendung dieses Diagnoseverfahrens außer für hochgradige Lungenerkrankungen und statistische Untersuchungen ausgeschlossen (DERKSEN et al. 1982a). BURTON (1969) stellt eine Abhängigkeit des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehalts von der Expirationsdauer fest. WORTH (1985) beschreibt einen ähnlichen Einfluß auf das Mischluftvolumen. Dies beeinflußt die Totraumberechnung. FURUKAWA (1972) bezieht den funktionellen Totraum auf 100 kg KGW und halbiert damit die Standardabweichung seiner Messungen. ESCHENBACH et al. (1992) führen Lungenfunktionsanalysen an gesunden und kranken Männern unter verschiedenen Versuchsbedingungen (10-37°C und 10-60% rel. Luftfeuchtigkeit) durch und können keine signifikanten Unterschiede feststellen.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Probanden

Die Pferde, die dieser Studie als Probanden dienten, entstammten dem Patientengut der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover im Zeitraum Februar 1999 bis Februar 2000. Es handelte sich um 13 lungenkranke Pferde, die vorberichtlich in einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen ohne medikamentelle Behandlung gewesen waren. Zusätzliche Voraussetzung war eine alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz von  $\geq 7$  mmHg. Ausschlußgründe waren Erkrankungen des Herzens und mangelnde Kooperativität. Die genauen Charakteristika der Probanden sind Tab. 4 zu entnehmen.

**Tab. 4: Charakteristika der Probanden**

Pferd Nr.	Alter (Jahre)	Rasse	Geschlecht	Stockmaß (cm)	Gewicht (kg)
1	10	Hesse	Wallach	166	550
2	16	Oldenburger	Wallach	160	535
3	8	Hannoveraner	Stute	169	595
4	8	Trakener	Wallach	169	570
5	8	Hannoveraner	Wallach	174	635
6	8	Hannoveraner	Wallach	169	565
7	9	Hannoveraner	Stute	166	525
8	6	Hannoveraner	Stute	163	540
9	6	Isländer	Stute	134	347
10	22	Holsteiner	Stute	158	520
11	20	Warmblut	Stute	153	450
12	7	Isländer	Stute	140	360
13	14	Araber-Mix	Stute	151	510
M $\pm$ s	10,9 $\pm$ 5,35			159,4 $\pm$ 12	515 $\pm$ 84,3

#### 3.2 Blutgasanalyse

Für die Gewinnung arteriellen Blutes wurde die rechte Arteria carotis externa gut handbreit proximal des Übergangs der Vorderbrust in den Hals punktiert. Dafür wurde eine Kanüle Nr. 12<sup>2</sup>, 0,7 x 30 mm, bis an den Konus eingestochen, so daß die Kanüle ungefähr eine Winkelhalbierende der Jugularrinne bildete (DEEGEN 1983).

<sup>2</sup> Terumo®



Das spontan abtropfende Blut wurde in drei Kapillarröhrchen<sup>3</sup> aufgefangen und innerhalb von zwei Minuten in einem automatischen Blutgasanalysegerät<sup>4</sup> untersucht. Ausgewertet wurden der Partialdruck des Sauerstoffs und Kohlendioxids sowie die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO<sub>2</sub>), alle gemessen in mmHg. Die Ergebnisse aus den drei Kapillaren wurden arithmetisch gemittelt.

### 3.3 Lungenfunktionsprüfung

#### 3.3.1.1 Atemmaske

Die Atemmaske<sup>5</sup> bestand aus Polyethylenterephthalatglykol (PET/G), einem durchsichtigen Hartkunststoff. Sie war so geformt, daß sie nur dem Nasenbein des Pferdes auflag und so die Atemwege nicht einschränkte. Der Maskentotraum wird vom Hersteller mit 300 ml im Durchschnitt angegeben<sup>6</sup>.

#### 3.3.1.2 Ultraschall-Fluß-Meßeinheit „spiroson scientific“

Das Meßprinzip des „spiroson scientific“ liegt in der Laufzeitänderung von Ultraschallsignalen. Es besteht aus einem Twin-Sensor-Meßkopf, der mit einer Kontrolleinheit verbunden ist, die die Erzeugung der Ultraschallsendesignale und die Auswertung aller empfangenen Sensorsignale übernimmt. Sie ist über eine serielle Schnittstelle an einen Personal Computer<sup>7</sup> angeschlossen, der eine graphische Darstellung in Echtzeit und eine Speicherung und damit Weiterverarbeitung der Daten erlaubt (s. Abb. 2).

---

<sup>3</sup> AVL Kapillarröhrchen, 180 µl Volumen, AVL Medizintechnik GmbH, Bad Homburg

<sup>4</sup> AVL OMNI™ Modular System, AVL Medizintechnik GmbH, Bad Homburg

<sup>5</sup> Bezug: Fa. Isler Bioengineering AG, Dürnten, Schweiz

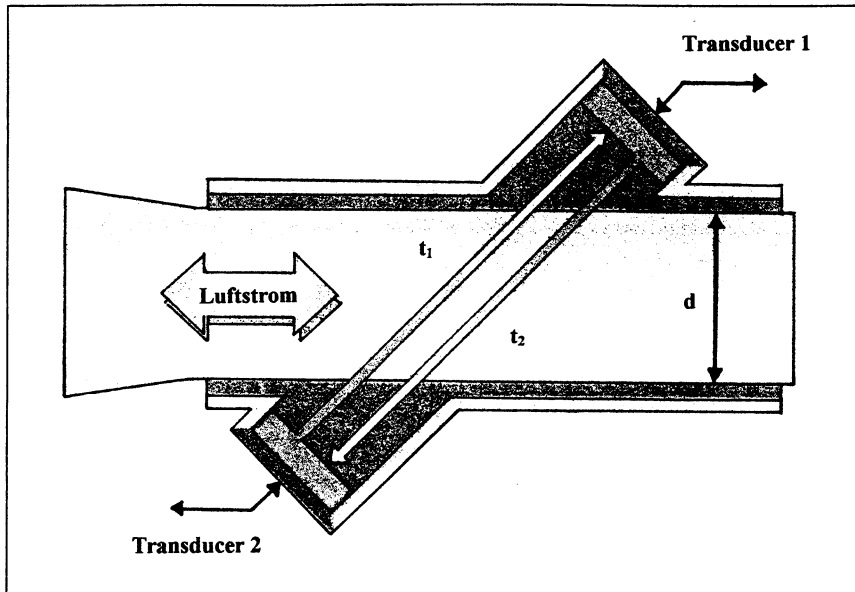
<sup>6</sup> Fa. Isler Bioengineering AG, Dürnten, Schweiz, spiroson scientific® update Juni 1998

<sup>7</sup> Pentium 133 MHz



**Abb. 2: Die Meßeinheit spiroson scientific mit Personal Computer**

Der Twin-Sensor setzt sich aus zwei identischen Flußmeßeinheiten zusammen. Diese bestehen aus einer rechteckigen Röhre, unterteilt von vier Lamellen, durch die der Atemstrom geleitet wird. Im Winkel von  $40^\circ$  dazu befindet sich der Meßkanal, an dessen beiden Enden sich jeweils ein Transducer befindet, der Ultraschallsignale abstrahlen und empfangen kann. Mit hoher Frequenz werden Ultraschallwellen von beiden Transducern ausgesendet und vom gegenüberliegenden empfangen (s. Abb. 3). Da der Röhrendurchmesser bekannt ist, kann anhand der Laufzeitänderung die Flußgeschwindigkeit des Gasstromes unabhängig vom Druck, der Temperatur und der Zusammensetzung des Gases errechnet werden. Der errechnete Fluß beider Sensoren wird addiert. Die technische Auflösung des Meßkopfes beträgt 20 ml pro Sekunde, bei einem maximalen Fluß von 100 l pro Sekunde.



**Abb. 3: Schematische Darstellung des Flußmeßkopfes ( $t_1$ ,  $t_2$  = Laufzeiten,  $d$  = Rohrendurchmesser (5 cm))**

### 3.3.1.3 Kapnograph

Der  $\text{CO}_2$ -Gehalt der Ausatemluft wird im Seitenstromverfahren mit einem Miniatur-Infrarot- $\text{CO}_2$ -Sensor in der Kontrolleinheit des spiroson scientific® gemessen. Über eine Pumpe, die sich ebenfalls in der Kontrolleinheit befindet, und einen Probenschlauch, der in die Röhre einer der Flußmeßeinheiten mündet, wird dem Sensor eine kontinuierliche Gasprobe von ungefähr 180 ml pro Minute zugeführt. Der Sensor erzeugt mit einem optischen Filter einen Lichtstrahl einer einzigen Wellenlänge, der die Gasprobe durchdringt. Anhand der Absorption kann auf den  $\text{CO}_2$ -Gehalt geschlossen werden. Um eine Kondensation in der Meßzelle zu verhindern, bestehen die ersten 20 cm des Probenschlauchs aus einem speziellen wasserdampfdurchlässigen Material<sup>8</sup>, außerdem wird das Gasgemisch vor der Messung vorgeheizt.

### 3.3.1.4 Volumenkalibration

Zur Volumeneichung wurde das Programm „Spircheck“ der Software „Spiroware Scientific Desktop®“ verwendet. Der Twin-Sensor-Kopf wurde auf einer Maske

<sup>8</sup> Gasschlauchgröße Nr. 110, Innendurchmesser 2,2 mm, Fa. Perma Pure Inc., New Jersey, USA

befestigt, die luftdicht mit einer Luftpumpe<sup>9</sup> von 7 l Volumen verbunden war. Es wurden 15 Pumpstöße durchgeführt, deren Volumen von der Software aufgezeichnet und mit den geforderten 7 l verglichen wurde. Kam es zu Abweichungen, wurden neue Kalibrationsfaktoren automatisch errechnet. Die Kalibration wurde vor jeder Meßreihe überprüft.

### 3.3.1.5 CO<sub>2</sub>-Eichung

Das Meßprogramm „wbreath“ unter Spiroware<sup>®</sup> enthält eine Eichfunktion für die CO<sub>2</sub>-Eichung. Die Kalibration wurde mit einer Zweipunkteichung durchgeführt, wobei das eine Eichgas technischer Sauerstoff mit einem CO<sub>2</sub>-Gehalt von 0%, das andere ein Eichgas mit einem Gehalt von 5 % CO<sub>2</sub><sup>10</sup> war.

### 3.3.1.6 Thermohygrograph

Die Lufttemperatur und -feuchtigkeit während der Messungen wurden im 15-Minuten-Rhythmus von einem Klimameßgerät<sup>11</sup> aufgezeichnet. Dabei wurde darauf geachtet, daß sich der Meßfühler ungefähr auf Nüsternhöhe befand. Die Daten konnten über einen Adapter aus dem Gerät in einen Computer ausgelesen werden und mit der Software PC Evaluation Software Rel<sup>®</sup> 1.14 ausgewertet werden.

### 3.3.1.7 Body-Temperature-Pressure-Saturation (BTPS)-Korrektur

Alle gemessenen Gasvolumina wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit auf Körperbedingungen (BTPS) korrigiert. Dies wurde für das Inspirationsvolumen von der verwendeten Programmroutine unter Anwendung folgender Korrekturformel erledigt:

---

<sup>9</sup> 7 l Calibration syringe, Model No. 4900, Hans Rudolph Inc., 7200 Wyandotte, Kansas City, USA

<sup>10</sup> 5 % CO<sub>2</sub>, 20 % O<sub>2</sub>, BAL N<sub>2</sub>, Scott Medical Products, Plumsteadville, PA 18949 USA, zu beziehen über Fa. Datex Engström, Achim / Bremen

<sup>11</sup> Agent<sup>®</sup> HT 1, Fa. Rotronic AG, Bassersdorf, Schweiz

$$V_{\text{BTPS}} = V_{\text{T}}(t) \cdot \frac{273 + 37}{273 + t} \cdot \frac{P_{\text{B}} - P_{\text{H}_2\text{O}(t)}}{P_{\text{B}} - P_{\text{H}_2\text{O}(37^\circ)}}$$

$V_{\text{BTPS}}$	Volumen in l unter Körperbedingungen
$V_{\text{T}}(t)$	gemessenes Atemzugvolumen bei Temperatur t in l
t	Umgebungstemperatur bei Messung in °C
$P_{\text{B}}$	Luftdruck bei Messung in mmHg
$P_{\text{H}_2\text{O}}(t)$	Sättigungsdampfdruck bei Temperatur t in mmHg

Der Sättigungsdampfdruck bei der Temperatur t wurde dabei nach der Näherungsgleichung<sup>12</sup>

$$P_{\text{H}_2\text{O}}(t) = 0,0011 \cdot t^3 - 0,0389 \cdot t^2 + 1,2015 \cdot t - 0,005$$

ermittelt.

Der expiratorische Korrekturfaktor ist schwer zu bestimmen, da die Temperatur der Ausatemluft in der Meßapparatur nicht bestimmt werden kann. Es wurde ein vom Hersteller angegebener, konstanter Korrekturfaktor von 1,014 als Näherung verwendet, der die Abkühlung der Luft innerhalb der Maske berücksichtigt.

### 3.3.1.8 Relativer Mischluftvolumenanteil

Die Mischluftvolumendifferenz zwischen 50 % und 75 % des maximalen endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehalts ( $V_{75-50\%}$ ) ist beim Pferd am aussagekräftigsten (TRÖTSCHHEL 1996). Die Mischluftvolumendifferenz wird zum Inspirationsvolumen in Relation gesetzt, um seine Abhängigkeit vom Atemzugvolumen zu eliminieren. Der sich ergebende Wert ist dann der relative Mischluftvolumenanteil. Auch dieser Wert wurde von der verwendeten Programmroutine errechnet.

### 3.3.1.9 Funktioneller Totraum

Zur Errechnung des funktionellen Totraums wurde die BOHR'sche Formel verwandt:

---

<sup>12</sup> Kusber, A., unveröffentlicht

$$V_D = \frac{V_E \cdot (F_A \text{CO}_2 - F_E \text{CO}_2)}{F_A \text{CO}_2}$$

$V_D$  [l] funktioneller Totraum

$V_E$  [l] Expirationsvolumen

$F_A \text{CO}_2$  [%]  $\text{CO}_2$ -Konzentration in der Alveolarluft

$F_E \text{CO}_2$  [%] mittlere  $\text{CO}_2$ -Konzentration in der Expirationsluft .

Dazu verwendet man das Expirationsvolumen aus der Ultraschall-Flußmessung und die  $\text{CO}_2$ -Konzentration der Infrarotabsorptionsmessung. Die mittlere  $\text{CO}_2$ -Konzentration kann nicht über die Integration des Kapnogramms errechnet werden und wurde deshalb näherungsweise nach der Formel (TRÖTSCHEL 1996)

$$F_E \text{CO}_2 = \frac{\sum [(V_{n+1} - V_n) \cdot (F\text{CO}_{2_n} + F\text{CO}_{2_{n-1}})]}{2V_{\text{exp.}}}$$

errechnet.

Verwendet man für die Berechnung des Totraums statt der endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Konzentration den arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck, wie SEVERINGHAUS u. STUPFEL (1957) vorschlagen, ergibt sich folgende Formel:

$$V_D = V_E \cdot \frac{(P_a\text{CO}_2 - P_E\text{CO}_2)}{P_a\text{CO}_2}$$

$V_D$ [l]	funktionaler Totraum
$V_E$ [l]	Expirationsvolumen
$P_a\text{CO}_2$ [mmHg]	$\text{CO}_2$ -Partialdruck in der Alveolarluft
$P_E\text{CO}_2$ [mmHg]	mittlere $\text{CO}_2$ -Partialdruck in der Expirationsluft.

### 3.4 Versuchsablauf

Die Untersuchung wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Am ersten Tag wurden alle Probanden einer allgemeinen klinischen Untersuchung und einer speziellen Examination der Atemwege (s. Anhang 2) unterzogen. Zusätzlich wurden die in Tab. 4 aufgeführten Charakteristika festgehalten. Anschließend wurden sie an die Atemmaske adaptiert.

Zur Vorbereitung der Messungen wurde die Kalibrierung der Meßgeräte überprüft und gegebenenfalls geändert. Wurde die Messung nicht in der Box durchgeführt, wurden die Pferde in einen Gabelzwangsstand nach ZELLER verbracht und mit einer Plattlonge über den Widerrist und vor der Brust fixiert.

Der Versuch setzte sich aus zwei identischen Meßreihen zusammen, die im Abstand von 24 Stunden durchgeführt wurden. Den Ablauf der Meßreihen zeigt Tab. 5, wobei die Uhrzeit des Injektionszeitpunktes an beiden Tagen übereinstimmte. Injiziert wurden am ersten Tag 2,7 ml pro 100 kg Körpergewicht (KGW) einer 0,9%igen sterilen Kochsalzlösung der Firma Braun, Melsungen, am zweiten Tag 0,8 µg / kg KGW entsprechend 2,7 ml pro 100 kg KGW Clenbuterol (Ventipulmin®-Injektionslösung der Firma Boehringer, Ingelheim). Die Injektion erfolgte mit einer Injektionsnadel Nr. 18 G, 1,2 x 50 mm<sup>13</sup> in die V. jugularis nach vorhergehender Desinfektion der Injektionsstelle.

---

<sup>13</sup> Fa. B. Braun, Melsungen

**Tab. 5: Zeitlicher Ablauf der Meßreihen**

Zeitpunkt (min)	durchgeführte Maßnahme
- 6	arterielle Blutgasanalyse
- 4	Lungenfunktionsanalyse
0	Injektion
1	Lungenfunktionsanalyse
5	arterielle Blutgasanalyse
15	Lungenfunktionsanalyse
30	Lungenfunktionsanalyse
45	Lungenfunktionsanalyse
49	arterielle Blutgasanalyse
120	Lungenfunktionsanalyse
135	Lungenfunktionsanalyse
150	Lungenfunktionsanalyse
154	arterielle Blutgasanalyse

Für die Lungenfunktionsanalyse bekamen die Pferde eine durchsichtige Hartkunststoffmaske über das rostrale Drittel des Kopfes gestülpt, die mit Hilfe eines aufblasbaren Schlauches gegen den Kopf hin abgedichtet wurde. Über einen an der Maske befestigten Genickgurt wurde ein fester Sitz sichergestellt. Auf den zwei direkt vor den Nüstern des Pferdes liegenden Öffnungen wurde der Ultraschallmeßkopf von Hand in Position gehalten (s. Abb. 4).





**Abb. 4: Pferd mit Atemmaske**

Verhielt sich das Pferd ruhig und tolerierte die Apparatur, wurde nun die dreiminütige Messung gestartet. Dabei erfaßte der Ultraschallmeßkopf die Daten des Atemflusses und -volumens. Der CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft wurde von einem Kapnographen gemessen, dem über einen 2,4 m langen Gasschlauch und eine Pumpe eine kontinuierliche Gasprobe aus dem Atemstrom im Meßkopf zugeführt wurde.

Ein angeschlossener Personal Computer (Pentium 133 MHz) mit der Software „Spiroware Scientific Desktop“<sup>14</sup> ermöglichte die graphische Darstellung und den Export der Daten als ASCII-Code in Microsoft®-Excel®. Eine in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover entwickelte Programmroutine erlaubte eine einfache und schnelle Auswertung der erhobenen Daten.

### ***3.4.1 Klinische Allgemeinuntersuchung und spezielle Untersuchung der Atemwege***

Alle Pferde wurden einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen, bei der neben Atem- und Herzfrequenz, Beurteilung der Herztöne, Körpertemperatur,

---

<sup>14</sup> Fa. Isler Bioengineering, Dürnten, Schweiz

kapillärer Füllungszeit und dem Aussehen der Konjunktiven auch Alter, Rasse, Geschlecht, Gewicht und Stockmaß festgehalten wurden.

Hieran schloß sich die spezielle Untersuchung der Atemwege an.

Dabei wurden adspektorisch etwaiger Nasenausfluß und seine Qualität und Quantität erfaßt, sowie die Ruheatmung hinsichtlich Atemtypus und Dyspnoe beurteilt. Beim Atemtypus wurde zwischen costal, abdominal und costoabdominal unterschieden. Lag eine Dyspnoe vor, konnte diese nach inspiratorisch (verlängerte Einatmung, Einsinken der Intercostalräume, Nüsternblähen) und expiratorisch (verlängerte Ausatmung, Doppelschlägigkeit, Dampf Rinne, Afteratmung) eingeteilt werden.

Anschließend wurde durch Kompression der ersten Trachealspange geprüft, ob und wie viele Hustenstöße auslösbar waren, und festgehalten, ob dabei Auswurf zu beobachten war. Daran schloß sich eine Palpation der Lnn. mandibulares an, wobei deren Größe, Konsistenz, Verschieblichkeit und Schmerzhaftigkeit beurteilt wurden.

Auskultatorisch wurden die Trachea (Rasseln) und die Lunge (Rasseln, Knistern, Giemen) untersucht.

Bei der abschließenden Perkussion der caudo-ventralen Lungengrenzen fanden eine Erweiterung des Lungenfeldes und Bereiche mit gedämpftem oder überlautem Schall Eingang ins Untersuchungsprotokoll (s. Anhang I).

### **3.4.2 Bewertung mit dem Punktesystem**

Grundlage des Punktesystems ist ein in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover entwickeltes System zur Klassifizierung von Lungenerkrankungen (OHNESORGE et al. 1998). Grundsätzlich werden die Befunde der verschiedenen Untersuchungen nach ihrem Schweregrad mit einer Punktzahl (Tab. 6) bewertet und die Summe gebildet.

Dabei flossen zusätzlich zu den Ergebnissen der klinischen Allgemeinuntersuchung und der speziellen Untersuchung der Atemwege die Befunde der im Rahmen der Lungenuntersuchung in der Klinik durchgeführten Endoskopie und der Untersuchung des entnommenen Tracheobronchialsekrets ein. Für die Blutgasparameter wurden die Werte der ersten Blutgasanalyse am Tag eins übernommen.

**Tab. 6: Bewertung der Befunde (nach OHNESORGE et al. 1998)**

Untersuchung	Befund	Punktwertung
Husten	mehrfach auslösbar	1
	spontaner Husten	1
Dyspnoe	verstärkt abdominale Atmung	1
	Einsinken der Intercostalräume	3
	Nüsternblähen	3
	verlängerte Ausatmung	1
	Dampfrinne	3
	Afteratmung	3
Perkussion	Lungenfeld handbreit erweitert	1
	Dämpfung	2
Auskultation	auskultatorisches Rasseln	2
	auskultatorisches Giemen	2
	auskultatorisches Knistern	2
Endoskopie Trachea	Sekretmenge 2 o. 3	1
	Sekretmenge 4 o. 5	2
	Sekretviskosität 2 o. 3	1
	Sekretviskosität 4 o. 5	2
Endoskopie Hauptbronchien Bewertung s. Anhang II	Sekretmenge 2 o. 3	1
	Sekretmenge 4 o. 5	2
	Sekretviskosität 2 o. 3	1
	Sekretviskosität 4 o. 5	2
TBS-Analyse	Makrophagen mgr. o. hgr.	1
	Neutrophile ++ o. +++	1
	Eosinophile ++ o. +++	1
Blutgasanalyse	AaDO <sub>2</sub> 7-14 mmHg	1
	AaDO <sub>2</sub> über 14 mmHg	2

Summe der Punkte	Erkrankungsgrad
0 – 1	gesund
2 – 3	geringgradig erkrankt
4 – 6	mittelgradig erkrankt
≥ 7	hochgradig erkrankt

### 3.4.2.1 Meßwertverarbeitung

Die von der Spiroware<sup>®</sup>-Software graphisch aufgezeichneten Meßdaten wurden folgendermaßen weiterverarbeitet: zunächst wurde die Zeitverzögerung (ca. 2,5 s), mit der die CO<sub>2</sub>-Konzentration aufgrund des Transportes durch den Probensammelschlauch aufgezeichnet wurde, durch die „Delay“-Funktion der Software korrigiert. Dazu wurde der letzte Punkt des Alveolarplateaus des

Kapnogramms mit dem Schnittpunkt der Flußkurve und der Nulllinie im Übergang von Expiration zu Inspiration zeitlich gleichgesetzt.

Daraufhin konnte ein Abschnitt von mindestens fünf gleichmäßigen Atemzügen als ASCII-Code, also als Textdatei, die die Meßwerte in Tabellenform enthält, exportiert werden und mit der in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover entwickelten Programmroutine (Makro) für das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft®-Excel® weiterverarbeitet werden. Dazu wurden die BTPS-Korrektur-Daten (Temperatur und Luftfeuchtigkeit aus dem Thermohygrographen, der Luftdruck aus dem Blutgasanalysegerät) eingegeben und vom Makro alle relevanten Parameter tabellarisch mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt (s. Tab. 7).

**Tab. 7: Beispiel eines Ergebnisprotokolls**

Atemzug Nummer	1	4	5	7	9	Mittelwert	s
Frequenz [1/min]	22,8137	23,0326	22,4299	22,4299	22,6415	22,67	0,232
Atemzeitquotient [1]	1,604	1,5665	1,5971	1,6098	1,5728	1,59	0,017
$t_{\max}$ [s]	2,63	2,605	2,675	2,675	2,65	2,647	0,027
$\text{CO}_2 \text{ max}$ [%]	4,0742	4,2007	4,4011	4,2535	4,148	4,216	0,110
$\text{Flow}_{\max}$ [l/s]	11,8841	12,31	12,0666	13,182	13,1009	12,509	0,535
$V_{\text{exp}}$ [l]	6,413	6,465	6,6725	7,0387	6,7168	6,661	0,222
$V_{\text{insp.}}$ [l]	7,0643	7,1127	7,343	7,718	7,3765	7,323	0,233
Totraum [l]	3,8281	3,8723	3,9119	3,9747	3,9965	3,917	0,063
$V_{50-75} / V_{\text{insp}}$ [1]	0,1399	0,1485	0,1737	0,1358	0,1109	0,142	0,020

Zusätzlich errechnet das Makro zu jedem Atemzug die drei in Abb. 5, Abb. 6 und Abb. 7 dargestellten Diagramme. So konnten optisch sowie anhand der Zahlenwerte fünf gleichmäßige, repräsentative Atemzüge ausgewählt werden, deren Mittelwert dann das Meßergebnis zum entsprechenden Zeitpunkt repräsentiert.

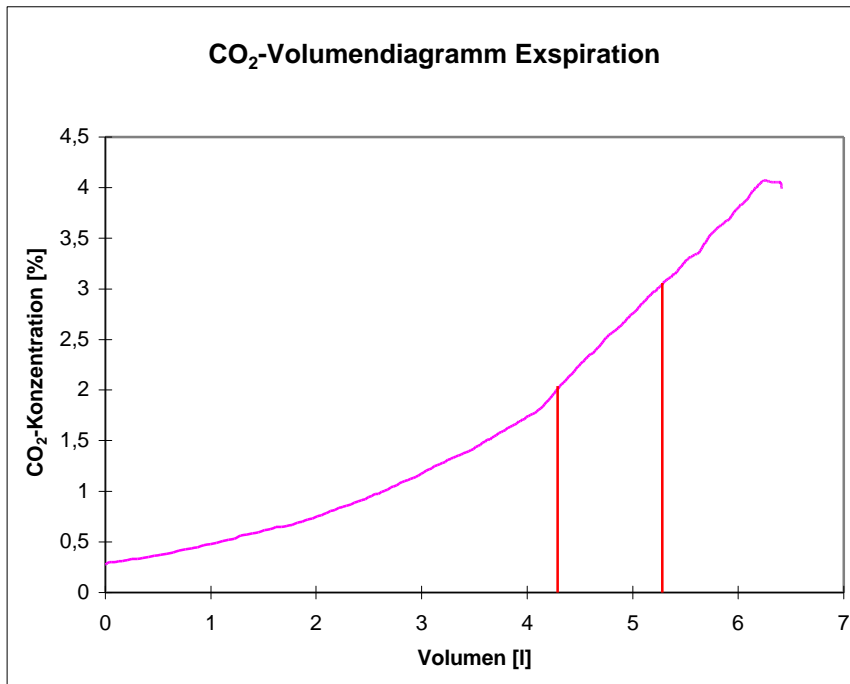


Abb. 5: CO<sub>2</sub> - Volumendiagramm mit exsp. Mischluftvolumenanteil

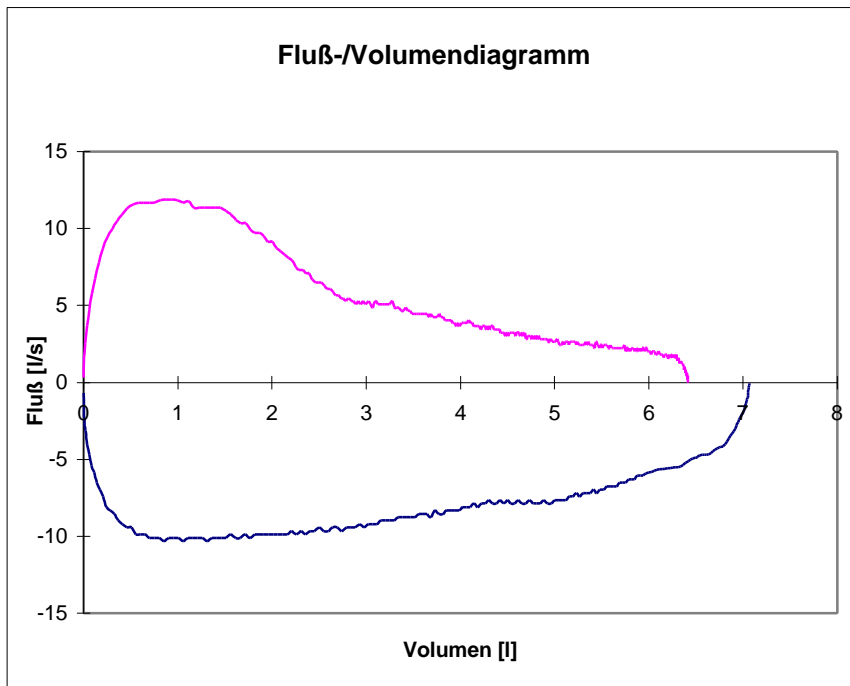
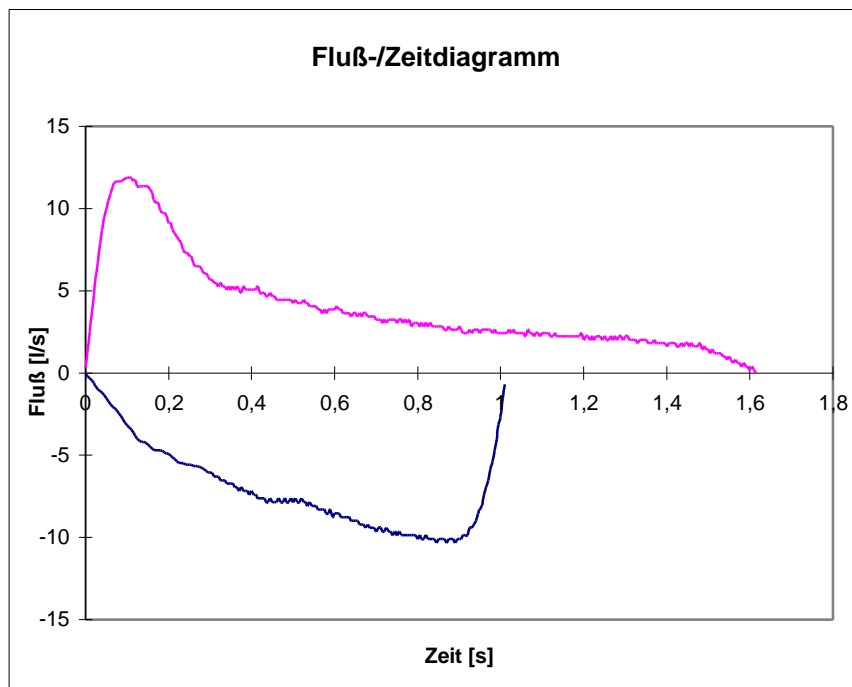


Abb. 6: Fluß - Volumendiagramm eines Atemzuges



**Abb. 7: Fluß - Zeit - Diagramm eines Atemzuges**

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit der Software SigmaStat® 1.01 (Fa. Jandel Corp.)

Für die Lungenfunktionsparameter wurden die arithmetischen Mittel aus fünf Atemzügen als Grundlage für die statistischen Berechnungen herangezogen, für die Blutgasparameter das arithmetische Mittel aus drei Messungen zum gleichen Zeitpunkt, für den klinischen Score wurde die Summe der Punktezahl der einzelnen Merkmale verwendet.

Statistisch wurden die erhobenen Meßwerte auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorov-Smirnov). Alle Meßwerte wurden, wenn nicht anders vermerkt, als arithmetische Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung angegeben. Waren die Meßwerte nicht normalverteilt, wird der Medianwerte mit den Quartilen angegeben und dies gesondert vermerkt. Die absoluten Werte der einzelnen Parameter wurden graphisch dargestellt und mit der Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen miteinander verglichen. Kam es zu signifikanten Unterschieden, wurden

die Werte der Meßreihe mit dem Bonferoni-t-Test mit dem Wert zum Zeitpunkt -4 min verglichen.

Für die zweite graphische Darstellung wurde der Meßwert zum Zeitpunkt -1 min auf 100% gesetzt, alle folgenden dazu in Relation umgerechnet und daraufhin mit dem gepaarten t-Test der statistische Unterschied zwischen den entsprechenden Meßpunkten beider Meßreihen untersucht.

Zur Prüfung auf Korrelation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurden folgende Signifikanzstufen angenommen.

p-Wert	Signifikanzstufe	Symbol
$\leq 0,001$	hoch signifikant	***
$\leq 0,01$	signifikant	**
$\leq 0,05$	schwach signifikant	*
$> 0,05$	nicht signifikant	n.s.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Untersuchung

Alle Probanden, bis auf Pferd Nr. 3 und 5, erreichten eine Punktezahl von  $\geq 7$  und stellten sich damit klinisch als hochgradig erkrankt dar. Pferd Nr. 3 und 5 waren mittelgradig erkrankt. Im Mittel ergab sich ein Punktezahl von  $8,3 \pm 1,7$  (Tab. 8).

**Tab. 8: Punktebewertung der Probanden (nach OHNESORGE et al. 1998)**

Punkte	Pferd Nr.	Krankheitsgrad
6	3, 5	mittelgradig
7	7, 11, 12	hochgradig
8	4, 8	
9	2, 10	
10	1, 9, 13	
11	6	

Setzte man die Punktezahl der klinischen Untersuchung mit der  $AaDO_2$  vor Meßbeginn in Relation, ergab sich ein graphisch gut sichtbarer Zusammenhang im Sinne einer gleichgerichteten Zunahme von Punktezahl und  $AaDO_2$  (Abb. 8).

Statistisch bestätigte sich dieser Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,721 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,00546$ .



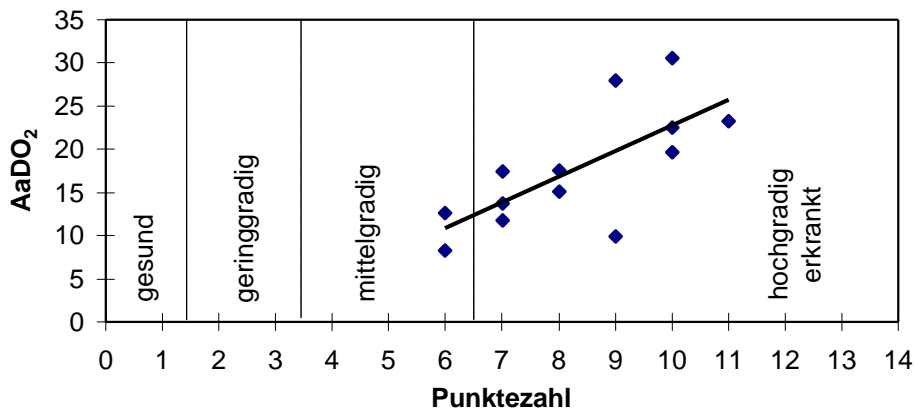


Abb. 8: Zusammenhang zwischen klinischer Punktezahl und AaDO<sub>2</sub> vor Meßbeginn

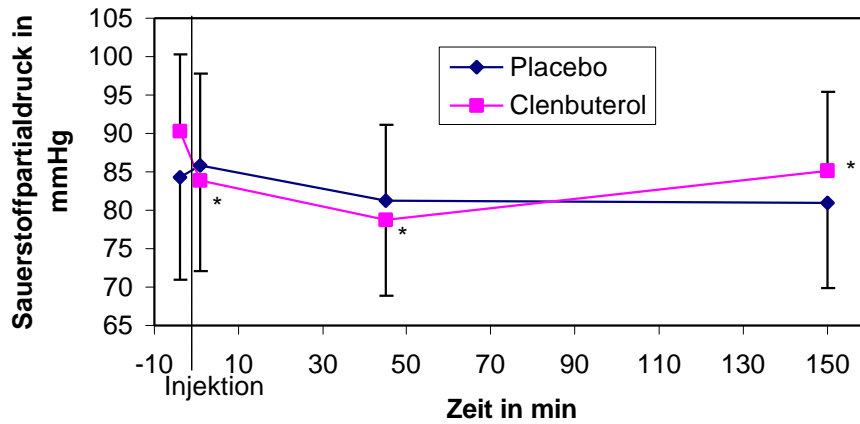
## 4.2 Blutgasparameter

### 4.2.1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

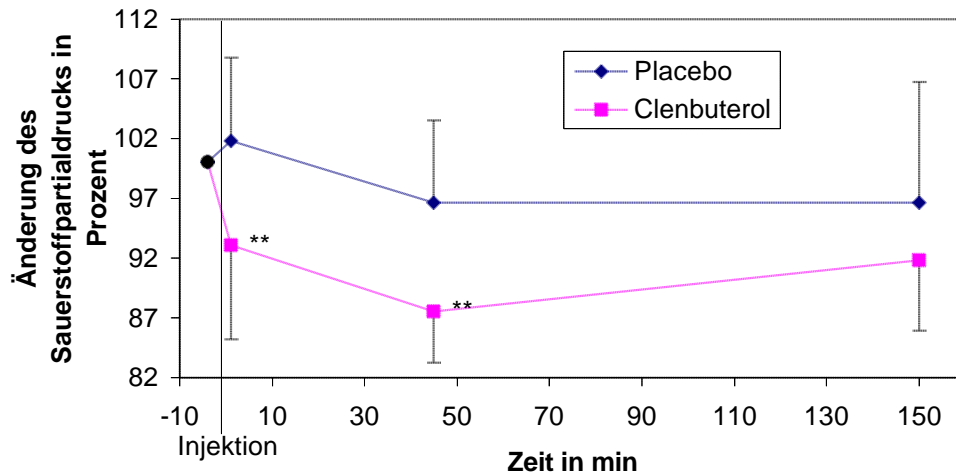
Nach Placebo-Injektion konnten keine signifikanten Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks festgestellt werden. Nach Clenbuterol-Injektion zeigte sich ein schwach signifikanter Abfall über den gesamten Meßzeitraum.

Verglich man die prozentualen Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks, ergab sich ein signifikanter Abfall nach Clenbuterol-Injektion 1 min und 45 min nach Injektion (Abb. 10).

## Ergebnisse



**Abb. 9: Arterieller Sauerstoffpartialdruck vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert)**



**Abb. 10: Arterieller Sauerstoffpartialdruck in prozentualer Änderung nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)**

#### 4.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Weder nach Placebo- noch nach Clenbuterol-Injektion konnten signifikante Änderungen des CO<sub>2</sub>-Partialdruck nachgewiesen werden (Abb. 11).

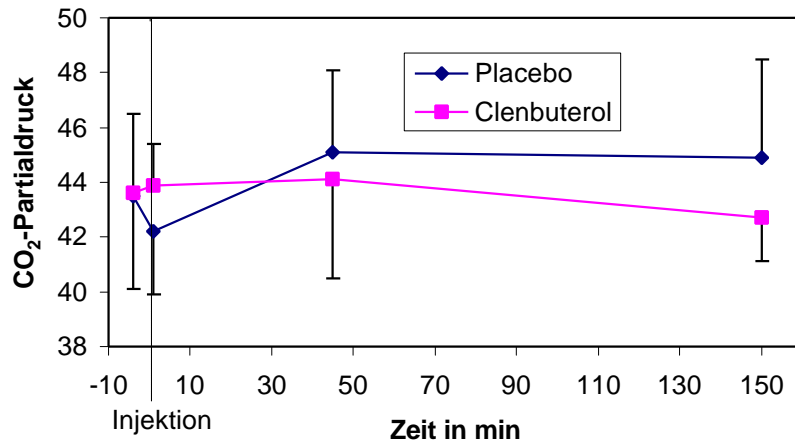
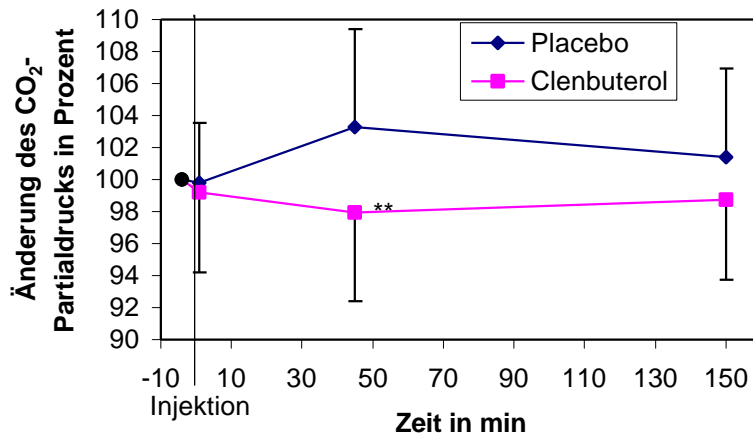


Abb. 11: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (Medianwerte mit Quartilen, N = 13)

## Ergebnisse

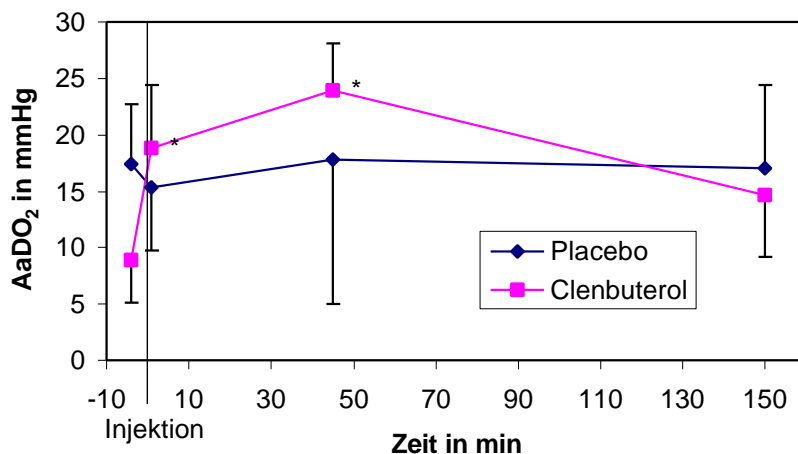
Die prozentuale Änderung zeigte 45 min p. inj. eine signifikante Differenz zwischen der Placebo- und der Clenbuterolmeßreihe, wobei die Meßwerte nach Placebo-Injektion im Mittel über denen nach Injektion des Placebos lagen (Abb. 12).



**Abb. 12: CO<sub>2</sub>-Partialdruck in prozentualer Änderung nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)**

### 4.2.3 Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz

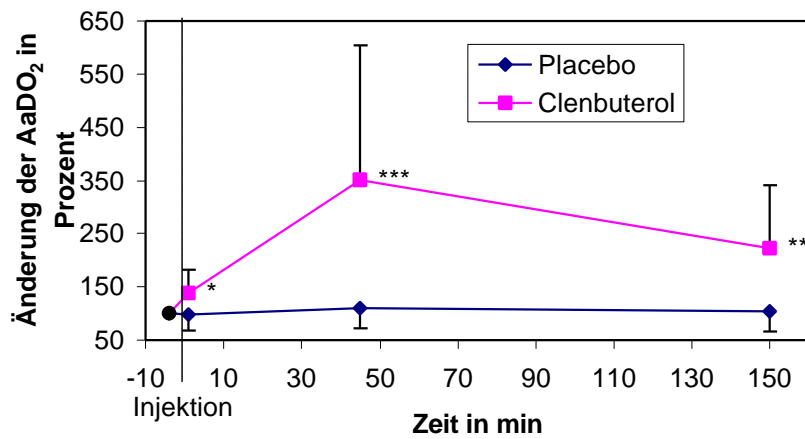
Nach Placebo-Injektion konnten keine signifikanten Veränderungen der AaDO<sub>2</sub> gegenüber dem Ausgangswert festgestellt werden. Nach Injektion von Clenbuterol stieg die AaDO<sub>2</sub> bis 45 min p. inj. schwach signifikant an und fiel dann im Mittel wieder auf einen Wert ab, der sich nicht mehr signifikant vom Ausgangswert unterschied (Abb. 13).



**Abb. 13: AaDO<sub>2</sub> vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert)**

Verglich man die Anfangswerte der AaDO<sub>2</sub> von Tag 1 und 2 (Abb. 13), fiel ein deutlicher Abfall auf, der sich auch im Vergleich der Mittelwerte zeigte: Tag 1:  $17,7 \pm 6,84$  mmHg und Tag 2:  $11,0 \pm 7,65$  mmHg, wobei es sich um eine hoch signifikante Differenz handelte.

Im prozentualen Vergleich stieg die AaDO<sub>2</sub> nach Clenbuterol-Injektion über das Placeboniveau an, wobei sich zu allen Zeitpunkten eine mindestens schwach signifikante Differenz ergab (Abb. 14).



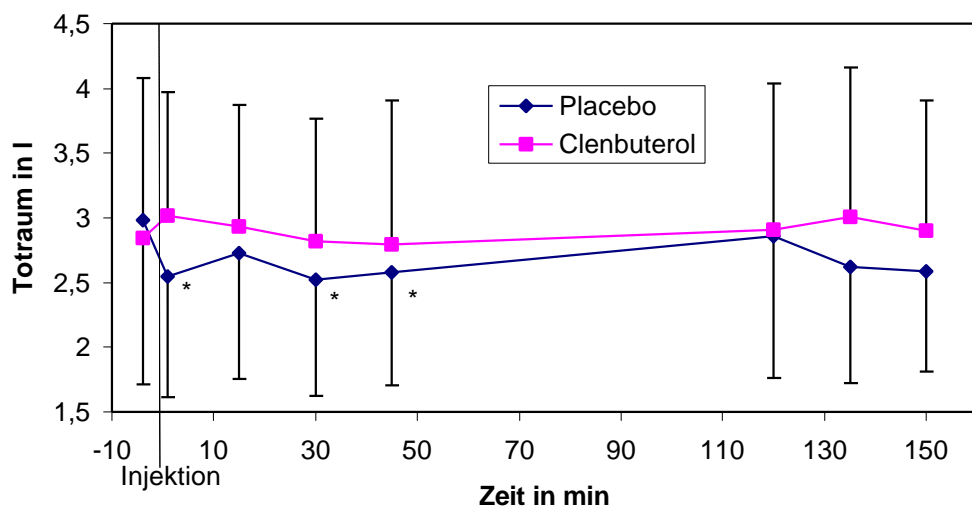
**Abb. 14: Prozentuale Änderung der AaDO<sub>2</sub> nach Injektion von Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)**

### 4.3 Lungenfunktionsparameter

#### 4.3.1 Totraum nach BOHR (CO<sub>2</sub> alveolär)

Die Anfangswerte des Totraums lagen zwischen 2,8 und 3,0 l. Nach Injektion von Placebo-Lösung fiel der Totraum nach 1 min, 30 min und 45 min unter den Ausgangswert ab, wobei der Abfall schwach signifikant war.

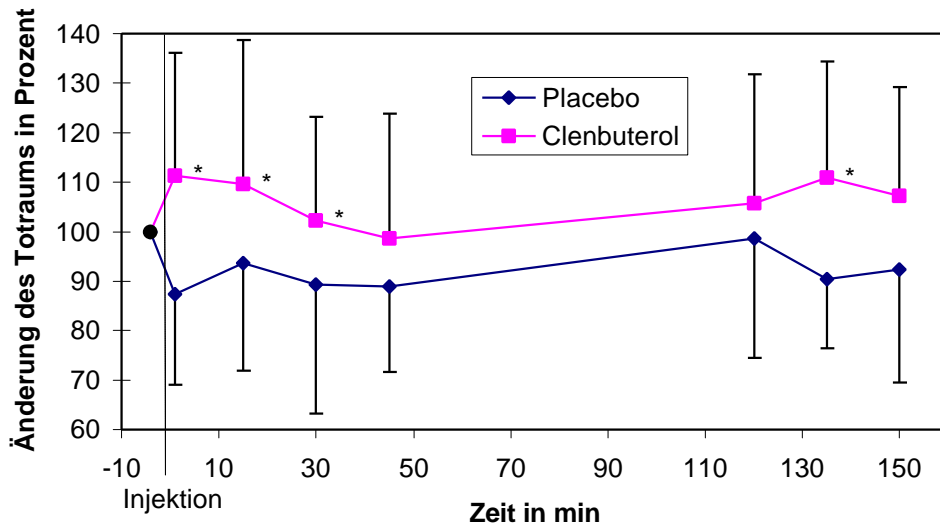
Nach Injektion von Clenbuterol zeigte der Totraum keine Veränderungen, die sich statistisch als signifikant erwiesen (Abb. 15).



**Abb. 15: Absoluter Totraum (CO<sub>2</sub> alveolär) vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert)**

## Ergebnisse

Drückte man den Totraum als prozentuale Änderung aus, zeigte sich 1 min, 15 min, 30 min und 135 min nach Injektion eine schwach signifikante Differenz zwischen Placebo- und Clenbuterol-Messung, wobei sich das Totraumvolumen nach Clenbuterol-Injektion gegenüber den Werten nach Placebo-Injektion vergrößerte (Abb. 16).



**Abb. 16: Prozentuale Änderung des absoluten Totraums ( $\text{CO}_2$  alveolär) nach Placebo- und Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)**



#### 4.3.2 Totraum nach BOHR (arterieller CO<sub>2</sub>)

Sowohl nach Injektion von Placebolösung als auch von Clenbuterol kam es nicht zu signifikanten Änderungen der Medianwerte des Totraums gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 17).

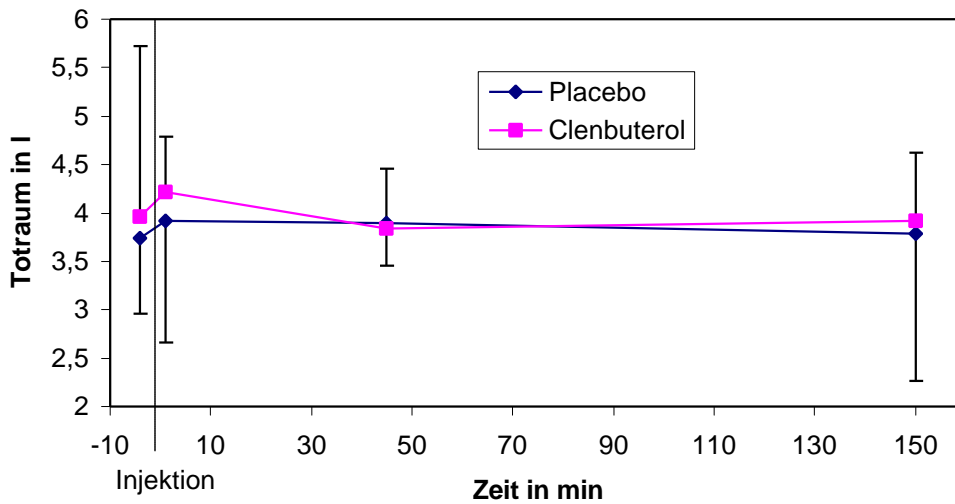
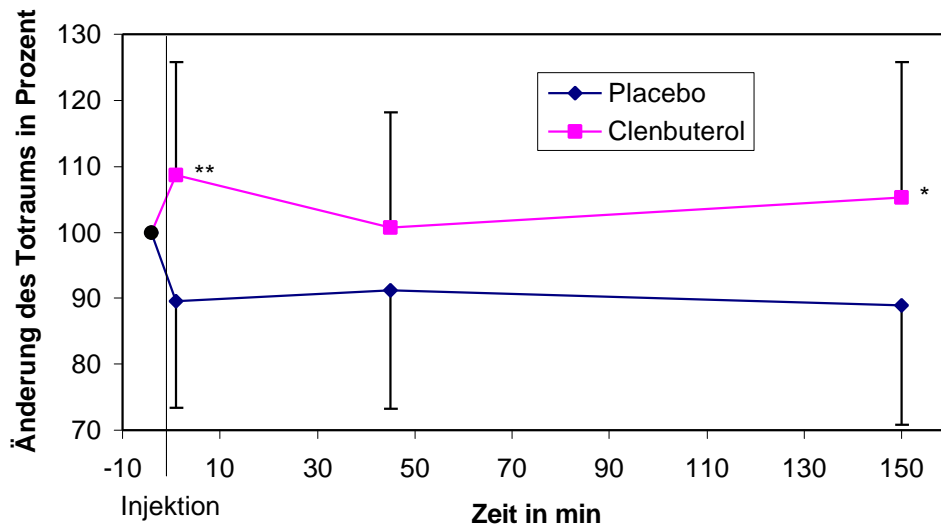


Abb. 17: Absoluter Totraum (CO<sub>2</sub> arteriell) vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (Medianwerte mit Quartilen, N = 13)

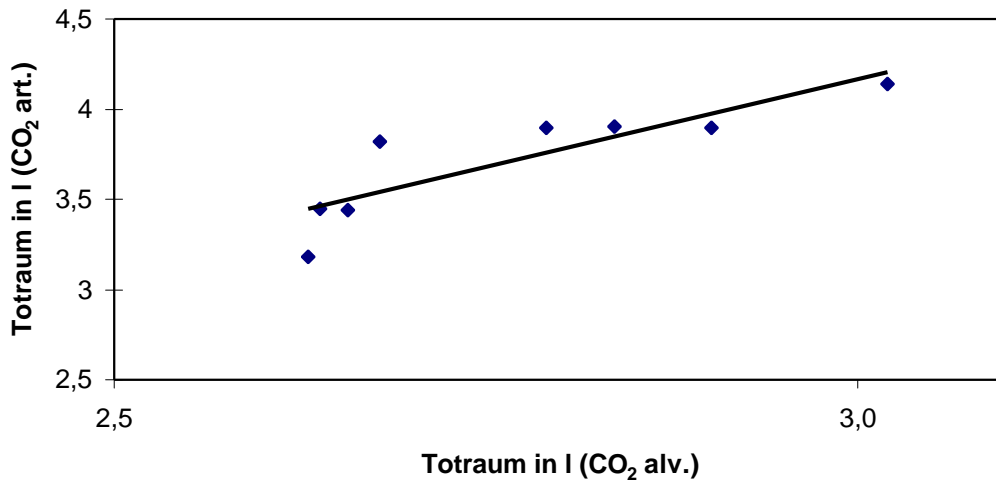
Nach Clenbuterol-Injektion zeigte sich bei prozentualer Darstellung nach 1 min und 150 min eine Vergrößerung des Totraums über das Niveau nach Placebo-Injektion (Abb. 18). Die Differenz zwischen Placebo- und Clenbuterol-Messung war 1 min p. inj. signifikant, 150 min p. inj. schwach signifikant.



**Abb. 18: Prozentuale Änderung des absoluten Totraums (CO<sub>2</sub> arteriell) nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)**

#### **4.3.3 Korrelation zwischen der Totraumberechnung mit alveolärem und arteriellem CO<sub>2</sub>**

Verglich man die Totraumberechnung mit alveolärem und arteriellem CO<sub>2</sub>, zeigte sich, daß mit dem arteriellen CO<sub>2</sub> durchweg ein größeres Totraumvolumen berechnet wurde (Abb. 19), wobei der Unterschied im Mittel bei 0,95 l lag, was sich statistisch als hoch signifikanter Unterschied darstellte. Die Differenz nach Placebo-Injektion (0,82 l) unterschied sich nicht eindeutig von der Differenz nach Clenbuterol-Injektion (1,07 l). Es war jedoch ein gleichgerichteter Anstieg beider Berechnungsmethoden sichtbar (Abb. 19), der sich statistisch in einem Korrelationskoeffizienten von 0,864 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,00571$  darstellte.



**Abb. 19: Vergleich der Berechnung des Totraums mit alveolärem und arteriellem CO<sub>2</sub> (arithmetische Mittel, N = 13)**

#### **4.3.4 Relativer Totraum**

Setzte man den absoluten Totraum, errechnet nach der Bohr'schen Formel, zum Expirationsvolumen ins Verhältnis, ergab sich der relative Totraum. Da es sich dabei bereits um eine prozentuale Angabe handelte, wurden die Ausgangswerte gleich auf 100 % und die folgenden Werte dazu ins Verhältnis gesetzt.

Bei Verwendung der alveolären CO<sub>2</sub>-Konzentration lag der Ausgangswert für beide Meßreihen bei 0,47.

Weder direkt nach Injektion von Placebolösung noch von Clenbuterol änderte sich der Anteil des Totraums am Expirationsvolumen signifikant (Abb. 20).

Errechnete man den relativen Totraum mit Hilfe des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen (Abb. 21).

## Ergebnisse

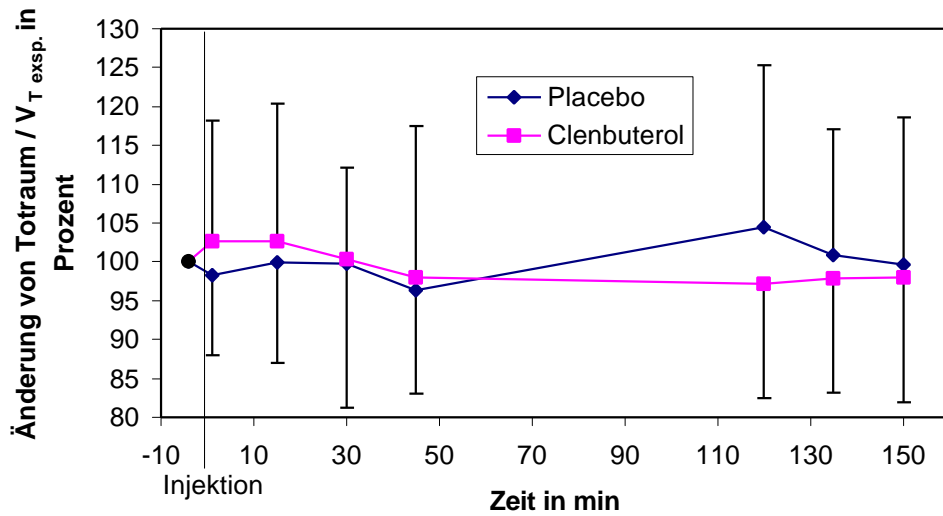


Abb. 20: Prozentuale Änderung des Totraums (CO<sub>2</sub> alveolär) / exsp. Atemzugvolumen (V<sub>T exp.</sub>) nach Injektion von Placebo- bzw. Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13)

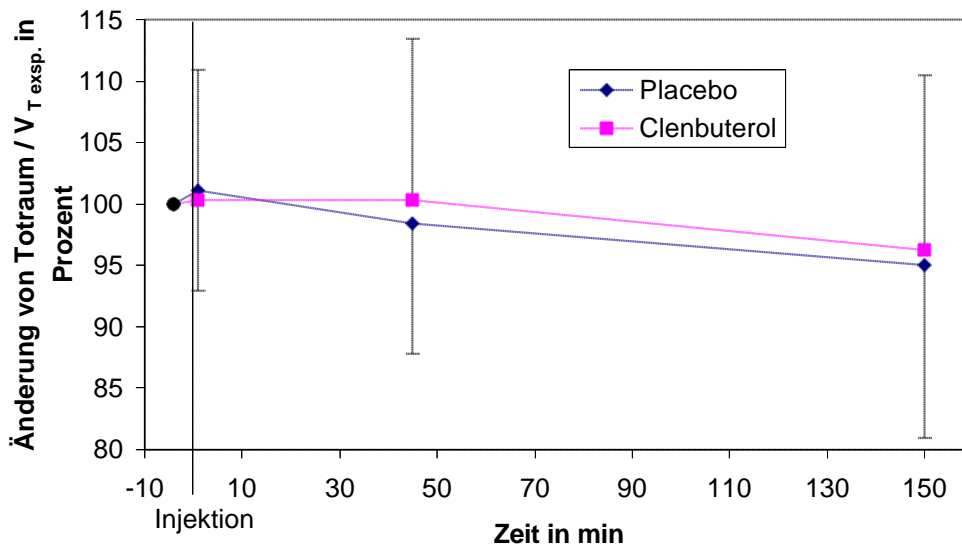


Abb. 21: Prozentuale Änderung des Totraums (CO<sub>2</sub> arteriell) / exsp. Atemzugvolumen (V<sub>T exp.</sub>) nach Injektion des Placebos bzw. von Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13)

## Ergebnisse

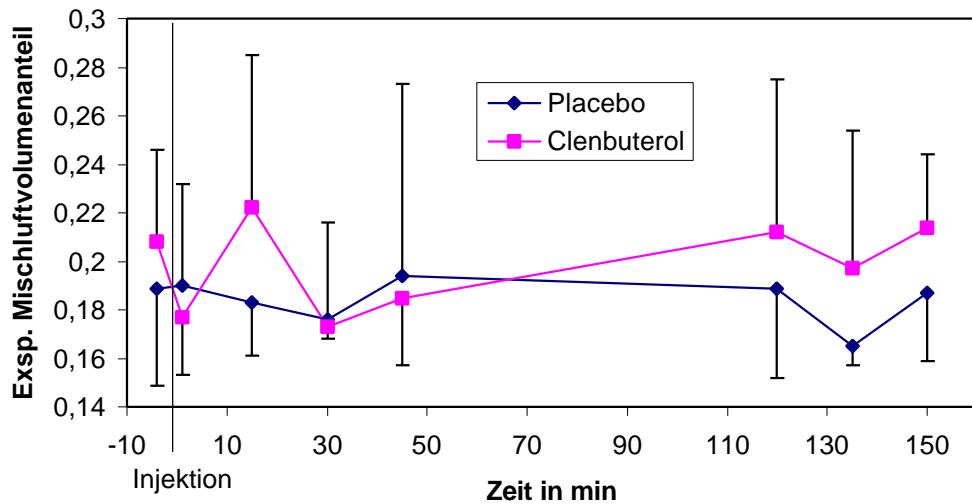
Beispielhaft zeigt Tab. 9 die parallelen, nicht signifikanten Veränderungen in Inspirations-, Expirations- und Totraumvolumen (CO<sub>2</sub> alveolär), die dazu beitrugen, daß sich das relative Totraumvolumen nur geringfügig im Verlaufe der Meßreihen änderte.

**Tab. 9: Vergleich von Inspirations-, Expirations- und Totraumvolumen direkt vor und unmittelbar nach Clenbuterol-Injektion**

Pferd Nr.:	V <sub>D</sub> [l] M±s		V <sub>T insp</sub> [l]M±s		V <sub>T exps</sub> [l]M±s	
	-4 min	1 min	-4 min	1 min	-4 min	1 min
1	4,23±0,21	3,60±0,01	7,75±0,21	7,58±0,26	7,79±0,25	7,68±0,17
2	2,82±0,11	3,21±0,21	6,48±0,27	6,16±0,49	6,36±0,21	6,38±0,48
3	4,46±0,51	3,59±0,32	11,09±1,2	8,42±0,66	11,11±1,7	8,41±0,71
4	2,62±0,17	3,33±0,17	5,20±0,27	6,89±0,5	5,38±0,23	7,24±0,26
5	4,52±0,26	4,40±0,26	7,08±0,23	9,11±1,16	6,98±0,27	8,37±0,54
6	3,12±0,19	3,61±0,15	5,78±0,30	6,60±0,07	5,84±0,28	6,62±0,06
7	2,88±0,41	3,17±0,17	6,16±0,26	6,25±0,37	5,89±0,59	6,30±0,25
8	2,13±0,24	3,29±0,16	4,60±0,67	6,96±0,22	5,09±0,52	6,88±0,40
9	0,92±0,15	1,25±0,4	3,51±0,21	3,80±0,23	3,47±0,20	3,80±0,16
10	3,55±0,31	3,55±0,29	6,22±1,12	6,87±0,48	6,31±0,64	6,56±0,58
11	2,04±0,34	3,08±0,62	5,62±1,06	6,66±0,83	5,60±0,76	6,80±0,82
12	1,44±0,26	1,29±0,10	2,91±0,22	3,73±0,12	3,10±0,24	3,65±0,11
13	2,14±0,16	1,88±0,16	4,94±0,75	3,94±0,44	4,85±0,52	3,75±0,39
M ± s	2,84±1,13	3,02±0,95	5,95±2,04	6,38±1,68	5,98±2,01	6,34±1,63
	+ ? ? - ? ? + n.s.		+ ? ? - ? ? + n.s.		+ ? ? - ? ? + n.s.	

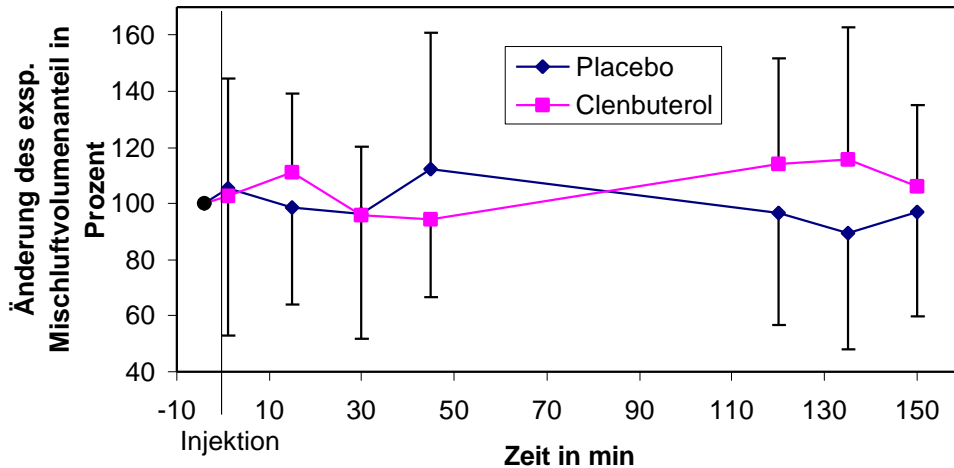
#### 4.3.5 Mischluftvolumen

Die Anfangswerte des exsp. Mischluftvolumenanteils lagen zwischen 19 und 21 %. Sowohl in der Placebo- als auch in der Clenbuterolmeßreihe konnten keine signifikanten Änderungen gegenüber den Ausgangswerten nachgewiesen werden (Abb. 22).



**Abb. 22: Exsp. Mischluftvolumenanteil vor und nach Injektion des Placebos bzw. von Clenbuterol (Medianwerte mit Quartilsabständen, N = 13)**

Die prozentuale Änderung des expsp. Mischluftvolumenanteils erbrachte ebenso wie die Darstellung der Absolutwerte keine statistisch relevanten Veränderungen (Abb. 23).



**Abb. 23: Prozentuale Änderung des expsp. Mischluftvolumenanteils nach Injektion des Placebos bzw. von Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13)**

#### 4.4 Korrelation zwischen der Punktezahl und der Änderung verschiedener Lungenfunktionsparameter

Um zu überprüfen, ob der klinische Krankheitsgrad einen Einfluß hat auf die Änderung von Lungenfunktionsparametern, wurde die Korrelation zwischen der Punktezahl und der Differenz der prozentualen Änderung der Lungenfunktionsparameter ermittelt.

Trug man die Punktezahl gegen die Differenz (Tag 2 - Tag 1) der prozentualen Änderung des Totraums auf, berechnet mit der alveolären  $\text{CO}_2$ -Konzentration, zeigte sich kein Zusammenhang. Setzte man statt des alveolären  $\text{CO}_2$ -Gehalts den arteriellen Gehalt in der Totraumberechnung ein, ergab sich ein ähnliches Bild. Stellte man die Punktezahl der prozentualen Änderung des expiratorischen Mischluftvolumenanteils nach Clenbuterol-Injektion gegenüber, zeigte sich wiederum kein Zusammenhang dieser Parameter.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Material und Methodik**

#### **5.1.1 Probanden**

In der vorliegenden Studie wurden 13 Pferde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor und nach Injektion von steriler Kochsalzlösung, bzw. Clenbuterol einer Meßfolge von blutgas- und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen unterzogen. Etwaige Unterschiede in anatomischen und physiologischen Voraussetzungen der einzelnen Probanden konnten durch den intraindividuellen Vergleich eliminiert werden. Die Patienten entstammten dem Patientengut der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Voraussetzung war eine klinisch feststellbare Erkrankung an COB mit einer AaDO<sub>2</sub> von  $\geq 7$  mmHg, ein therapiefreier Zeitraum von mindestens 14 Tagen vor Einstellung, sowie die Tolerierung der Atemmaske mit angeschlossenem Meßkopf. Lediglich ein Pferd zeigte auch nach längeren Adaptationsversuchen Abwehrverhalten gegen die Meßapparatur und konnte so nicht in die Studie aufgenommen werden.

#### **5.1.2 Arterielle Blutgasanalyse**

Die Entnahme und Auswertung der arteriellen Blutgase wurde nach dem an der Klinik für Pferde üblichen Verfahren durchgeführt, das Analysegerät den üblichen Eichungen und Wartungen unterzogen.

#### **5.1.3 Lungenfunktionsanalyse**

##### **5.1.3.1 Ultraschall-Fluß-Meßeinheit**

Das verwendete Gerät spiroson scientific<sup>®</sup> zur Messung der Atemstromstärke stellte mit der zugehörigen Software ein sehr präzises und zuverlässiges Meßinstrument dar. Dazu trugen eine sehr hohe Auflösung mit 0,02 l/s durch die Frequenz der Ultraschallimpulse von 200 Hz sowie ein zu vernachlässigender Widerstand des Meßkopfes bei. Funktionsausfälle, wie sie bei früheren Einsätzen des Gerätes auftraten (HOFFMANN 1999) und auf Feuchtigkeitseinflüsse zurückgeführt wurden, waren bei dieser Untersuchung nicht zu beobachten. Ein Grund hierfür kann in der



seltener Notwendigkeit von direkten Wiederholungsmessungen gesehen werden, so daß sich ansammelnde Feuchtigkeit verdunsten konnte. Intoleranz der Pferde gegenüber dem durch die Ultraschallsender erzeugten Surren trat nicht auf, wohingegen häufig eine beruhigende Wirkung auch von unvoreingenommenen Beobachtern bestätigt wurde.

### *5.1.3.2 Atemmaske*

Die Atemmaske wurde von nahezu allen Pferden gut toleriert. Auch der auf den Nasenrücken wirkende Druck durch den zur Abdichtung aufgepumpten Schlauch stellte kein Problem dar, da Pferde durch Halfter und Trense an ähnliche Verhältnisse gewöhnt sind. Durch verschiedene Kopfform und -größe kam es allerdings zu einer unvermeidbaren Variation des Maskentotraums, was durch die Verwendung angepaßter Maskengrößen vermieden werden könnte.

### *5.1.3.3 Kapnographie*

Der verwendete Miniatur-Infrarot-CO<sub>2</sub>-Sensor stellte sich als zuverlässiges Meßinstrument dar. Bei der Zweipunktkalibration ergaben sich reproduzierbare Werte. Die durch die Länge des Probensammelschlauchs auftretende verzögerte Registrierung der CO<sub>2</sub>-Konzentration konnte durch häufiges Reinigen aller Schläuche mit Druckluft auf einem Wert von ungefähr 2,5 s gehalten werden. Eine Korrektur war durch die Software Spiroware<sup>®</sup> leicht möglich.

### **5.1.4 Body-Temperature-Pressure-Saturation (BTPS)-Korrektur**

Die BTPS-Korrektur ist ein übliches Verfahren zur Umrechnung von Gasvolumina auf Körperbedingungen. Erst korrigierte Werte machen Messungen unter verschiedenen äußeren Bedingungen vergleichbar. Änderungen in der Kalibration der Meßgeräte aufgrund unterschiedlicher Umweltbedingungen waren nicht notwendig.

### **5.1.5 Bestimmung des funktionellen Totraums**

Bei den bisherigen Untersuchungen zum funktionellen Totraum (TRÖTSCHHEL 1996, KAMPMANN 1998, HOFFMANN 1999) wurde für die Berechnung die Bohr'sche Formel herangezogen und die endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration als alveolärer CO<sub>2</sub>-Gehalt in die Formel eingesetzt. Da definitionsgemäß am Ende einer

Expiration die Alveolarluft ausgeatmet wird, ist diese Vereinfachung möglich. Da bei an COB erkrankten Pferden das Mischluftvolumen stark vergrößert ist und ein Alveolarplateau im Expirationskapnogramm nicht ausgebildet ist, ist die Gleichsetzung von alveolärem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Gehalt unsicher. Zur Umgehung dieses Problems schlagen SEVERINHAUS u. STUPFEL (1957) vor, anstelle des alveolären CO<sub>2</sub>-Gehalts den arteriellen Partialdruck zu verwenden. In dieser Arbeit wurden deshalb beide Rechenverfahren angewendet und verglichen.

### **5.1.6 Punktwertung**

Zur Klassifizierung des Erkrankungsgrades der Pferde wurden sie einer klinischen Untersuchung unterzogen und das Ergebnis mit Hilfe eines Punktesystems, das in der Klinik für Pferde entwickelt wurde und bereits in früheren Arbeiten (OHNESORGE et al. 1998, JANSSEN 1996, TRÖTSCHHEL 1997, KAMPMANN 1998 und HOFFMANN 1999) und im Klinikalltag mit Erfolg verwendet wurde, bewertet. Eine Aussage über verschiedene Erkrankungsgrade war in der vorliegenden Studie nur eingeschränkt möglich, da elf von dreizehn Pferden hochgradig erkrankt waren.

### **5.1.7 Versuchsablauf**

Die klinische Untersuchung wurde vor Beginn der Messungen durchgeführt, um Einflüsse durch Streß (DEEGEN u. KLEIN 1987) auszuschließen. Die Messungen selber wurden in der Box durchgeführt, um dem Pferd eine gewohnte Umgebung zu bieten und eine freie Beweglichkeit zwischen den Messungen möglich zu machen. Die Meßreihen wurden im Abstand von genau 24 h durchgeführt, um Einflüsse der circadianen Schwankungen von Lungenfunktionsparametern (STADLER 1985) zu vermeiden. Auf den Einsatz einer Ösophagussonde zur Aufzeichnung des Interpleuraldrucks und damit der Berechnung von dynamischer Compliance, Atemarbeit und Atemwegwiderstand wurde verzichtet. Grund dafür waren einerseits Verfälschungen der Meßergebnisse durch unvermeidbare Zwangsmaßnahmen beim Einführen der Sonde sowie die Unmöglichkeit des Verbleibs der Sonde an Ort und Stelle über den gesamten Meßzeitraum von 2,5 h.

## **5.2 Ergebnisse**

### **5.2.1 Punktebewertung**

Nur zwei Patienten stellten sich nach der klinischen Untersuchung als mittelgradig, alle anderen als hochgradig erkrankt dar. Ursache dafür ist sicher einerseits das Ausschlußkriterium von Pferden mit einer AaDO<sub>2</sub> von  $\leq 7$  mmHg, zum anderen aber auch die Tatsache, daß vor allem hochgradig erkrankte Tiere in die Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule überwiesen werden. Geringgradig und mittelgradig erkrankte Tiere waren entweder aufgrund medikamenteller Therapie einer Kolikerkrankung (Butyl-Scopolamin) oder zusätzlichen Erkrankungen (Kehlkopflähmung, Herzerkrankung) von der Untersuchung ausgeschlossen.

### **5.2.2 Arterielle Blutgasanalyse**

#### *5.2.2.1 Sauerstoffpartialdruck*

Die Partialdrücke des Sauerstoffs lagen am ersten Tag der Untersuchung vor Beginn der Messungen bei einem Mittelwert von 84,4 mmHg. Das entspricht nach KLEIN u. DEEGEN (1986) einer Veränderung wie sie bei mittel- bis hochgradig an COB erkrankten Pferden gefunden wird. Dies entspricht auch den in der klinischen Untersuchung gefundenen Erkrankungsgraden. Der Ruhewert am zweiten Tag betragen im Schnitt 90,3 mmHg. Diese (nicht signifikante) Verbesserung, die bei einzelnen Patienten zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks in den Bereich gesunder Pferde führte, läßt sich durch die schon früher beschriebene, mit dem Krankheitsgrad zunehmende Schwankungsbreite der Blutgasparameter erklären (DEEGEN 1986).

Nach Clenbuterol-Injektion kommt es zu einem signifikanten Abfall des Sauerstoffpartialdrucks gegenüber den Werten nach NaCl-Lösung-Injektion. Dies ist bereits eine Minute nach Injektion nachweisbar und zeigt sein Maximum bei 45 min und steigt auch 150 min nach Injektion nicht wieder über den Ausgangswert an. Bereits LIESKE u. DEEGEN (1982) beschreiben einen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks 15 min nach Clenbuterol-Injektion und vermuten die Ursache in der relaxierenden Wirkung des Clenbuterol auf die präkapillären Sphinkteren der Lungenarterien und das dadurch erhöhte Shunt-Volumen.

### 5.2.2.2 Kohlendioxidpartialdruck

Die CO<sub>2</sub>-Partialdrücke lagen vor Untersuchungsbeginn im Median bei 43,5 mmHg am Tag 1, bzw. bei 43,6 mmHg am Tag 2. Diese Werte liegen innerhalb der Referenzwerte für das stehende, ungedrängte Pferd. Durch seine deutlich höhere Diffusionskapazität steigt der Kohlendioxidpartialdruck erst bei höchstgradigen Erkrankungen über die Normalwerte an (KLEIN u. DEEGEN 1986).

Nach Injektion des Placebos nimmt der Median des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks kurzzeitig (nicht signifikant) ab, was auf eine aufregungsbedingte Erhöhung der Atemfrequenz und Vertiefung der Atmung nach der Injektion zurückzuführen sein könnte. Im weiteren Verlauf kommt es zum Wiederanstieg des Medians über den Ausgangswert hinaus. Eine Beruhigung der Atmung könnte dies erklären. Eine größere Anzahl von Probanden würde Sicherheit erbringen, ob es sich bei der beschriebenen Tendenz nur um einen Zufallsbefund handelt.

Der Erklärung von LIESKE u. DEEGEN (1982) zufolge müßte man nach Injektion von Clenbuterol durch das erhöhte Shuntvolumen eigentlich einen Anstieg des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks erwarten. Die Vergrößerung der Diffusionsfläche durch die bronchodilatatorische Wirkung des Clenbuterol scheint diesen Effekt aber zu überlagern, so daß ein geringfügiger Abfall des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks zu beobachten ist, der sich in Differenz zum Placeboversuch teilweise als signifikant darstellt.

### 5.2.2.3 Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz

Vor Meßbeginn betrug die AaDO<sub>2</sub> ohne Behandlung im Mittel 17,7 mmHg (Tag 1) und 11,0 mmHg (Tag 2). Das entspricht einem hoch signifikantem Unterschied. Nach KLEIN u. DEEGEN (1986) wiesen mittelgradig an COB erkrankte Pferde eine AaDO<sub>2</sub> von 19,6±10,7 mmHg auf. Das heißt, daß die hier aufgetretene Veränderung durchaus noch im Rahmen der zu erwartenden Standardabweichung liegt. Nach Injektion von Clenbuterol kommt es zu einer drastischen Erhöhung der AaDO<sub>2</sub>, deren Maximum bei 45 min liegt. Auch nach 2,5 h war immer noch eine Erhöhung über den Ausgangswert zu beobachten. Aufgrund des parallelen Kurvenverlaufs und der relativ wenig veränderten CO<sub>2</sub>-Partialdrücke ist diese Verschlechterung ausschließlich auf die abgefallenen O<sub>2</sub>-Partialdrücke zurückzuführen.

### **5.2.3 Lungenfunktionsanalyse**

#### *5.2.3.1 Totraum*

Die Ruhewerte für das Totraumvolumen (CO<sub>2</sub> alveolär) betragen für die beiden Untersuchungstage im Mittel 2,98 und 2,84 l. Nach TRÖTSCHHEL (1996) entspricht dieser Wert einer gering- bis mittelgradigen Erkrankung. Zieht man die mit der arteriellen CO<sub>2</sub>-Konzentration errechneten Totraumvolumina heran, die 3,74 l und 3,96 l im Median betragen, fällt auf, daß diese eher dem von TRÖTSCHHEL (1996) angegebenen Bereich für mittel- bis hochgradig an COB erkrankte Pferde entsprechen, was nach der klinischen Bewertung zu erwarten gewesen wäre. Im weiteren Verlauf der Messung zeigen beide Berechnungsverfahren eine parallele Entwicklung der Meßwerte. Nach Injektion der Placebolösung kommt es zu einem Abfall des Totraumvolumens, das auch bis zum Ende der Messungen nicht wieder über das Ausgangsniveau ansteigt. Nach Clenbuterol-Injektion ergibt sich eine nahezu spiegelverkehrte Entwicklung. Diese Vergrößerung des Totraumvolumens ist aufgrund der verschiedenartigsten Einflüsse nicht mit Sicherheit zu erklären. Einen Anteil hat höchwahrscheinlich eine Vergrößerung des anatomischen Totraums. Dies würde mit der Herabsetzung des Atemwegwiderstandes nach Clenbuterol-Injektion (KREIME 1981) übereinstimmen. In der Literatur waren aber keinerlei Angaben über den Gesamtquerschnitt der luftführenden Wege auf Höhe der Bronchiolen, also dem Bereich des Bronchospasmus', und die Querschnittsänderung durch Spasmolyse vorhanden. Möglich wäre eine Messung des anatomischen Totraums und seinen Veränderungen nach der von FOWLER (1948) vorgestellten Ein-Atemzug-Methode nach Inspiration reinen Sauerstoffs und anschließender Berechnung des anatomischen Totraums mit Hilfe der Bohr'schen Formel. Ein weiterer Einflußfaktor sind die durch die Spasmolyse zusätzlich rekrutierten alveolären Gebiete; sind diese durch Schleimhautschwellung in der Diffusion behindert, vergrößert sich das funktionelle Totraumvolumen; sind sie allerdings voll funktionstüchtig, wird das absolute Totraumvolumen nicht beeinflusst. Nicht bekannt ist allerdings, wie schnell eine durch Spasmolyse wiederbelüftete und funktionstüchtige Alveole auch wieder perfundiert wird (Euler-Liljestrand-Effekt): eine erst verzögert eintretende Perfusion würde einen anfänglichen Anstieg des funktionellen Totraums erklären. Beeinflusst

Clenbuterol die glatten Muskelzellen auch in den Lungengefäßen (LIESKE u. DEEGEN 1982), so kommt es bei hypothetisch vorhandenen, belüfteten, aber minderdurchbluteten (also hyperventilierten) und damit zum Totraumvolumen beitragenden Alveolen, zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses und damit zu einer Verringerung des alveolären Totraums. All diese Vorgänge und ihr Zusammenspiel entziehen sich aber unserer Kenntnis, so daß eine genaue Erklärung nicht möglich ist. Eine Untersuchung über die Veränderungen des anatomischen Totraums wäre wohl das am leichtesten zugängliche Untersuchungsgebiet.

Die beiden Berechnungsverfahren für den funktionellen Totraum korrelieren statistisch gut, weisen jedoch im Mittel eine Differenz von knapp einem Liter auf, wobei die Werte der Berechnung mit dem arteriellen CO<sub>2</sub>-Gehalt besser den aufgrund der klinischen Untersuchung und früheren Untersuchungen (TRÖTSCHEL 1996) erwarteten Werten entsprechen.

### *5.2.3.2 Relatives Totraumvolumen*

Die Mittelwerte des Anteils des Totraums am Expirationsvolumen, berechnet mit dem alveolären CO<sub>2</sub>-Gehalt, lagen zwischen 46 und 47 %. Das entspricht Werten, die FUKURAWA (1972) für Ponies gefunden hat, wobei er keine signifikanten Unterschiede zwischen lungengesunden und -kranken Pferden ermittelte, wie sie TRÖTSCHEL (1996) für den absoluten Totraum fand. Wird zur Berechnung der Totraum aus dem arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruck herangezogen, ergibt sich nach dem unter 5.2.3.1 gesagten naturgemäß ein wesentlich größerer Anteil von 62 bis 66%, was Zahlen entspricht, die PELLETIER et al. (1987), ebenfalls an gesunden Tieren, und GALLIVAN et al. (1989) fanden.

Nach Injektion der beiden Test-Substanzen konnte mit beiden Berechnungsverfahren keine eindeutige und gerichtete Veränderung des relativen Totraumvolumens herausgefunden werden.

### *5.2.3.3 Relativer Mischluftvolumenanteil*

Die Anfangswerte für den relativen Mischluftvolumenanteil liegen bei ca. 19 und 21 %. Das deckt sich mit den Ergebnissen von TRÖTSCHEL (1996) für mittel- bis hochgradig an COB erkrankten Pferden. Betrachtet man die prozentuale Änderung

dieses Parameters nach Injektion der beiden Testsubstanzen, zeigen sich keine statistisch relevanten Änderungen, so daß keine Rückschlüsse auf eine Medikamentenwirkung gezogen werden können. Erklärlich wird dies, wenn man beachtet, daß TRÖTSCHEL (1996) signifikante Unterschiede in der Höhe des Mischluftvolumenanteils nur zwischen gesunden und geringgradig erkrankten Tieren fand. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Probanden handelt es sich aber zum Großteil um hochgradig erkrankte Pferde, so daß davon auszugehen ist, daß eine einmalige Injektion von Clenbuterol nicht zu einer im Mischluftvolumen meßbaren Veränderung des Krankheitszustandes führt.

### *5.2.3.4 Atemzugvolumen*

Das Atemzugvolumen zeigte direkt nach Clenbuterol-Injektion eine tendenzielle Vergrößerung, die aber nicht signifikant war. Das ist einerseits erklärlich als Kompensation der Zunahme des Totraumvolumens, andererseits aber auch Folge der Abnahme des Atemwegwiderstandes (KREIME 1981) bei gleichbleibendem Atemantrieb.

### **5.2.4 Zusammenhang von Blutgas- und Lungenfunktionsanalyse**

Die initiale Verschlechterung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und die daraus resultierende erhöhte  $AaDO_2$  sind Folgen einer Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Theoretisch könnten dafür zwei Ursachen verantwortlich sein. Zum einen muß das schon angesprochene erhöhte Shunt-Volumen und die daraus folgende erhöhte venöse Beimischung in Betracht gezogen werden. Zum anderen wäre es möglich, daß durch Belüftung neueröffneter, funktionsfähiger Alveolen, die aber anfänglich noch nicht perfundiert wären, den ursprünglich für den Gasaustausch zuständigen Lungenarealen nun nur noch ein geringerer Teil des Inspirationsvolumens zur Verfügung steht. Letzteres könnte aus dem angestiegenen absoluten Totraumvolumen geschlossen werden. Betrachtet man aber das Verhalten des relativen Totraums und des in Tab. 9 beispielhaft aufgeführten Atemzugvolumen, so wird klar, daß die Vergrößerung des Totraums durch eine Erhöhung des Atemzugvolumens kompensiert werden könnte. Für die anfängliche Absenkung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks muß somit wohl die hypothetische Überlegung erweitert werden. Der Erklärungsversuch von LIESKE u. DEEGEN

(1982) hat sicherlich Bestand. Die eigenen Untersuchungen sprechen aber darüber hinaus dafür, daß die Erhöhung des funktionellen Totraums in einer Vergrößerung des anatomischen Totraumvolumens zu suchen ist. Offensichtlich kommt es aber nicht sofort zu einer Eröffnung der vorher kollabierten Alveolen. Dieser Vorgang benötigt nämlich aufgrund der erheblichen Adhäsionskräfte kollabierter Alveolarwände wiederholte Atemmanöver. Entsprechende Erfahrungen wurden in der Anästhesiologie bei der künstlichen Beatmung mit positive-endexpiratory-pressure (PEEP)-Ventilation gemacht (TUSMAN et al. 1999). Dieser Zusammenhang mag den initialen  $P_aO_2$ -Abfall und zeitlich verzögerten Wiederanstieg desselben nach Clenbuterol-Injektion erklären.

### **5.3 Abschließende Betrachtung**

Ziel dieser Arbeit war die Präzisierung der Erkenntnisse über das Verhalten der arteriellen Blutgasparameter nach intravenöser Clenbuterol-Injektion und die Verbesserung des Verständnisses der Lungenfunktionsparameter Totraum und exsp. Mischluftvolumenanteil durch die Aufzeichnung ihres Verhaltens nach Clenbuterol-Applikation.

Es bestätigte sich eine deutliche Verschlechterung der Sauerstoffanreicherung im Blut direkt nach Injektion, so daß eine intravenöse Applikation von Clenbuterol bei Pferden mit hochgradig erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck als Sofortbehandlung weniger sinnvoll erscheint, wovon auch DIXON (1992) abrät. Beim therapeutischen Einsatz, der normalerweise nicht auf intravenösem Wege geschieht, ist dieser Effekt dagegen zu vernachlässigen. Beim intravenösen Einsatz nicht höchstgradig erkrankter Tiere dürften im übrigen die bekannte positive Sofortwirkung auf die dynamische Compliance und den Atemwegswiderstand (KREIME 1981) sowie die in Langzeitstudien bewiesene Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks (LIESKE u. DEEGEN 1982), der intraösophagealen Druckdifferenz (SASSE 1988) und der Clearance (TURGUT et a. 1989) überwiegen. Folglich ist der beschriebene Effekt sicher von wissenschaftlichem Interesse, fällt aber bei therapeutischen Überlegungen nicht ins Gewicht.

Der exakte wissenschaftliche Nachweis der oben diskutierten Hypothese zwischen initialer Totraum- und Blutgasveränderung ist mit dem vorliegenden Verfahren noch



nicht gelungen. Hier könnten speziellere Untersuchungen, wie zum Beispiel die Messung des anatomischen Totraums nach der von FOWLER (1947) beschriebenen Ein-Atemzug-Methode, weiterhelfen.

Eine Aussage über die Beeinflussung des exp. Mischluftvolumenanteils ist nicht zu treffen. Eine Untersuchung mit einer größeren Probandenzahl, vor allem klinisch geringgradig erkrankter Pferde, könnte die Erkenntnisse über das Verhalten dieses Parameters weitertreiben. Eine Untersuchung am Einzeltier stellte sich als wenig aussagekräftig heraus, wie bereits BINGOLD (1988) feststellte. Erst die statistische Betrachtung führte zu den aufgezeigten Ergebnissen.

### 6 Zusammenfassung

In einem placebokontrolliertem Arzneimittel-Versuch wurden mit einer Ultraschall-Fluß-Meßeinheit (spiroson scientific®) und einem Infrarot-CO<sub>2</sub>-Analysator an 13 an chronisch-obstruktiver Bronchitis erkrankten Pferden Daten über Fluß, Volumen und expiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration vor und bis 2,5 h nach intravenöser Injektion von Clenbuterol gewonnen. Daraus wurden der funktionelle Totraum und der expiratorische Mischluftvolumenanteil errechnet. Zusätzlich wurde die Wirkung auf die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid im arteriellen Blut geprüft und daraus die AaDO<sub>2</sub> berechnet.

Direkt nach Clenbuterol-Injektion nahm das funktionelle Totraumvolumen Werte an, die um 24 % über denen nach Placebo-Injektion lagen. 45 min nach Injektion war keine Differenz mehr feststellbar. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck zeigte nach Clenbuterol-Injektion einen deutlichen Abfall, mit einer maximalen Differenz zum Ausgangswert von 11,6 mmHg 45 min p. inj.. Da der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck keine signifikanten Veränderungen zeigte, ergab sich daraus ein Anstieg der AaDO<sub>2</sub> von bis zu 15 mmHg (45 min nach Injektion). All diese Veränderungen waren kurzzeitiger Natur und begannen 45 min nach Injektion sich wieder dem Ausgangswert anzunähern. Lediglich der Sauerstoffpartialdruck hatte 150 min p. inj. noch nicht wieder das Ausgangsniveau erreicht. Der expiratorische Mischluftvolumenanteil zeigte keine gerichtete Entwicklung.

Der Vergleich zweier Berechnungsverfahren auf Basis der Bohr'schen Formel durch Einsetzen der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentration bzw. des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks ergab eine gute Korrelation ( $r = 0,864$ ) jedoch im letzteren Fall um durchschnittlich 1,07 l höhere Werte,.

Die Verwendung der beschriebenen Meßeinrichtung stellte sich als praktikable und zuverlässige Methode zur Untersuchung der Lungenfunktion dar, wobei eine sinnvolle Auswertung jedoch nur bei Betrachtung der gesamten Gruppe möglich war. Die Ergebnisse deuten zum einen darauf hin, daß der funktionelle Totraum eine interessante pathophysiologische Meßgröße darstellt. Andererseits ergeben sich aus der gemeinsamen Darstellung von Blutgas- und Totraumveränderungen nach Clenbuterol-Injektion Hinweise darauf, daß der Grund für den initialen Abfall des

arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sowohl im erhöhten Shuntvolumen, als auch in einer verzögerten Öffnung zuvor nicht belüfteter Alveolen zu suchen ist.

### 7 Summary

Kristian Sander

Influence of intravenous clenbuterol application on lungfunction parameters in the horse

In a placebo-controlled drug study data was collected about flow, volume and expiratory CO<sub>2</sub>-concentration in 13 horses with chronic obstructive pulmonary disease before and until 2.5 h after intravenous injection of clenbuterol. An ultrasonic flow measuring unit (spiroson scientific®) and an infrared-CO<sub>2</sub>-analyser were used. Functional deadspace and expiratory mixed volume were calculated. In addition the effect on the partial pressure of oxygen and carbon dioxide in arterial blood was tested and the AaDO<sub>2</sub> determined.

The volume of the functional deadspace directly after injection of clenbuterol was 24 % bigger than the one after placebo injection. 45 min after injection there was no difference anymore. The partial pressure of oxygen showed a decrease with a maximum difference of 11,6 mmHg to the starting value at 45 min after the injection of clenbuterol. As the partial pressure of carbon dioxide didn't show significant changes this resulted in an increase of the AaDO<sub>2</sub> of up to 15 mmHg (45 min p. inj.). All these alterations had a short-term character and started approaching their basic values 45 min p. inj.. Only the partial pressure of oxygen did not reach the starting level 150 min after injection of clenbuterol. The expiratory mixed volume didn't show a straight tendency.

The comparison of two calculation procedures based on the Bohr formula by inserting the endexpiratory CO<sub>2</sub>-concentration respectively the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure, resulted in good correlation ( $r = 0.864$ ), but by 1.07 l higher values on the average in the latter .

The use of the described measuring unit proved to be a practicable and reliable method to examine lungfunction. Sensible evaluation however was only possible looking on the whole group.

On the one hand the results indicate that the functional deadspace is an interesting patho physiological parameter. On the other hand the combined presentation of the

## Summary

---

changes in bloodgas-tension and deadspace volume after the injection of clenbuterol gives indications, that the increase in shuntvolume as well as the protracted opening of areas, that were not ventilated beforehand, are the reason for the initial decrease in O<sub>2</sub> tension.

## 8 Literaturverzeichnis

ALEF, M. u. G. OECHTERING (1995)

Nichtinvasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoxymetrie und Kapnographie.

Teil II: Kapnographie

Tierärztl. Prax. 23, 1-16

BEECH, J. (1975)

Cytologie of bronchotracheal aspirates in horses.

Vet. Pathol. 12, 157-164

BINGOLD, C. (1988)

Bronchokonstriktion und Atemmechanik beim Pferd.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss

BOHR, C. (1891)

Über die Lungenatmung.

Scand. Arch. Physiol. 2, 236

zitiert nach: ULMER et al. (1983)

BREEZE, R.G. (1979)

Heaves.

In: The Vet. Clinics of N.A., Large Animal Practice 1, 219-230

BROADSTONE, R.V., J.S. SCOTT, F.J.DERKSEN u. N.E. ROBINSON (1988)

Effects of atropine in ponies with recurrent airway obstruction.

J. appl. Physiol. 65, 2720-2725

BUESS, C., P. PIETSCH, W. GUGGENBÜHL u. E.A. KOLLER (1986)

Design and construction of a pulsed ultrasonic air flowmeter.

IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-33, 768-773

BUESS, C. (1988)

Transit-time ultrasonic airflow Meter for medical application.

Zürich, Swiss Federal Institute of Technology, Diss.

BUESS, C., R. BURGER u. W. GUGGENBÜHL (1991)

Ultrasonic respiration analysis.

Annual Intern. Conf. IEEE Engineer. Med. Biology Soc. 13, Nr.4, 1597-1598

BUSSE (1977)

Decreased granulocyte response to isoproterenol in asthma during upper respiratory infections.

Am. Rev. Resp. Dis. 115. 783-791

COMROE, J.H. (1968)

Physiologie der Atmung.

Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York

S. 1, 166-179, 180 - 183,

COMROE, J.H.; R.E. FORSTER, A.B. DUBOIS, W.A. BRISCOE u. E.C. CARLSEN  
(1968)

Die Lunge.

Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York

S. 25-33

COOK, W.R. (1976)

Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse.

Vet. Rec. 99, 448-451

DEEGEN, E. (1983)

Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes bei Pferden mit respiratorischen und metabolischen Störungen.

Prakt. Tierarzt, Colleg. vet. 65, 128-132

DEEGEN, E. (1986)

Das chronisch lungenkranke Pferd und sein Einsatz im Sport.

Prakt. Tierarzt, Colleg. Vet. XVII, 15-19

DEEGEN, E. (1998)

Arterielle Blutgasanalyse beim Pferd.

In: Bundesverband Praktischer Tierärzte (Hrsg.):

Vortragsszusammenfassungen Rind Schwein Pferd Kleintier

Braunschweig BPT Kongress 24.-27.09., 135-137

DEEGEN, E., u. M. ZICHER (1970)

Übersichtsreferat: Zur klinischen Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen des Pferdes.

Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 77, 601-624

DEEGEN, E., u. P. MÜLLER (1983)

Die Bedeutung von „air trapping“ bei Pferden mit chronischer obstruktiver Bronchitis.

Tierärztl. Prax. 11, 77-84

DEEGEN, E., u. H.J. KLEIN (1985)

On the variability of lung function measurements in the Horse - a preliminary report.

in: E. DEEGEN u. R.E. BEEDLE (Hrsg.):

Lung funktion and respiratory diseases in the horse

Verlag Hippatrika, S. 72-73

DEEGEN, E., u. H.J. KLEIN (1987)

Interpleuraldruckmessung und Bronchospasmodolysetest mit einem transportablen

Ösophagusdruckmeßgerät beim Pferd.

Pferdeheilkunde 3, 213-221



DEEGEN, E., P. STADLER u. H.-J. REINHARD (1985)

Zirkadiane Rhythmik von Lungenfunktionsparametern bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen.

Pferdeheilkunde 1, 47-54

DEEGEN, E., W. DROMMER u. F.-J. KAUP (1987)

Zur Pathogenese der chronisch obstruktiven Bronchitis beim Pferd: Klinische und funktionelle Parameter sowie licht- und elektronenmikroskopische Befunde.

17. Kongreß der DVG, Bad Nauheim, 1.-4. April 1987, 242-255

DENAC, M., u. R. PFISTER (1981)

Der Einfluß des  $\beta_2$ -Rezeptor-stimulierenden Sympatomimeticums Ventipulmin<sup>®</sup>(NAB-365) auf die Atmungsmechanik des Pferdes.

Tierärztl. Umschau 36, 188-194

DERKSEN, F.J., N.E. ROBINSON u. R.F. SLOCOMBE (1982a)

Ovalbumin induced lung disease in the pony: Role of vagal mechanism.

J. Appl. Physiol. 53, 719-725

DERKSEN, F.J., N.E. ROBINSON, R.F. SLOCOMBE u. R.E. HILL (1982b)

3-methylindole-induced pulmonary toxicosis in ponies.

Am. J. Vet. Res. 43, 603-607

DERKSEN, F.J., N.E. ROBINSON, P.J. ARMSTRONG, J.A. STICK u. R.F. SLOCOMBE (1985)

Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves).

J. appl. Physiol. 58, 598-604

DERKSEN, F.J., J.S. SCOTT, R.F. SLOCOMBE u. N.E. ROBINSON (1987)

Effect of Clenbuterol on histamine-induced airway obstruction in ponies.

Am. J. Vet. Res. 48, 423-426

DERKSEN, F.J. (1991)

Chronic obstructive pulmonary disease

in: J. BEECH (Hrsg.): Equine respiratory disorders.

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia, London

DIXON, P.M. (1992)

Respiratory mucociliary clearance in the horse in health and disease, and its pharmaceutical modification.

Vet. Rec. 131, 229-235

ENGELHARDT, G. (1976)

Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365 (Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit einer selektiven Wirkung auf die adrenergen  $\beta_2$ -Rezeptoren.

Arzneim.-Forsch. 26, 1404-1420

ERICHSEN, D.F., A.D. AVIAD, R.H. SCHULTZ u. T.J. KENNEDY (1994)

Clinical efficacy and safety of clenbuterol HCl when administered to effect in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Eqine Vet. J. 26, 331-336

FEDDERSEN, C.O. (1988)

Prinzipien der Regulation des pulmonalen Blutdrucks.

Internist 29, 653-663

FINK, U. (1998)

Veränderungen der Lungenfunktion nach Inhalation eines Futter-Pellet-Staubes bei klinisch gesunden Pferden.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

FLEISCH, A. (1925)

Der Pneumotachograph, ein Apparat zur Geschwindigkeitsmessung der Atemluft.  
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 209, 713-722

FOWLER, W.S. (1948)

The respiratory deadspace.  
Am. J. Physiol. 154, 405-416

FREVEL, M. (1997)

Experimentelle Induktion einer bronchialen Hyperreagibilität durch Inhalation eines Schimmelpilz-Milben-Substrates beim Pferd.  
Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

FURUKAWA, R. (1972)

Lungenfunktionsprüfungen bei Ponys mit und ohne Lungenaffektionen.  
Zürich, Universität, Veterinärmed. Fak., Diss.

GALLIVAN, G.J., W.N. McDONELL u. J.B. FOREST (1989)

Comparative ventilation and gas exchange in the horse and the cow.  
Res. Vet. Sci. 46, 331-336

GERBER, H. (1968)

Klinik und Therapie chronischer Lungenleiden des Pferdes.  
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 76, 234-239

GERBER, H. (1973)

Chronic pulmonary disease in the horse.  
Equine Vet. J. 5, 26-32

HAJER, R. (1980)

Zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie der C.O.P.D..  
7. Arb.-Tagg. Fachgr. Pf.-Krh., DVG Hamburg, 30-35

HALLIWELL, R.E.W., J.B. FLEISCHMANN, M. MACKAY-SMITH , J. BEECH u. D.E. GUNSON (1979)

The role of allergy in chronic pulmonary disease of horse.

J. Am. Vet. Med. Ass. 174, 277-281

HEDENSTIERNA, G., G. NYMAN, C. KVART u. B. FUNKQUIST (1987)

Ventilation-perfusion relationship in the standing horse: A gas elimination study.

Equine vet. J. 19, 514-519

HOFFMANN, A. (1999)

Postoperativer Verlauf von Lungenfunktionsparametern beim Pferd.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

HUIZINGA, E. (1937)

Über die Physiologie des Bronchialbaums.

Pflüg. Arch. Ges. Physiol. 238, 767-775

IRAVANI, J., u. G.N.MELVILLE (1974)

Wirkung von Bromhexin-Metabolit VIII und einem neuen adrenergen Stoff auf die mukoziliäre Funktion des Respirationstraktes.

Arzneim.-Forsch. 24, 849-855

JANSSEN, H. (1996)

Lungenfunktionsanalyse bei gesunden und chronisch lungenkranken Pferden in Ruhe und unter Lobelin<sup>®</sup>-Atemstimulation mit Hilfe eines Ultraschall-Fluß-Meßgerätes.

Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

KAMPMANN, C. (1998)

Untersuchungen der Lungenfunktion bei chronisch lungenkranken Pferden vor und nach Aerosoltherapie mit Budesonid.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

KAUP, F.-J., W: DROMMER, C. IREGUI, E. DEEGEN u. H.-A. SCHOON (1985)

Licht- und elektronenmikroskopische Befunde bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

9. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pf.-Krh. DVG, Münster, 113-125

KELLER, H. (1980)

Zur Therapie der chronischen Bronchitis.

7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pf.-Krh. DVG, Hamburg, 47-52

KLEIN, H.J., u. E. DEEGEN (1986)

Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes von Pferden unter besonderer Berücksichtigung der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz.

Pferdeheilkunde 2, 331-336

KREIME, U. (1981)

Intraindividuellem Wirksamkeitsvergleich von Atrovent<sup>®</sup> und Ventipulmin<sup>®</sup> bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

LARSON, V. L., u. R.H. BUSCH (1984)

Equine tracheobronchial lavage: Comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings.

Am. J. Vet. Res. 46, 144-146

LIESKE, R., u. E. DEEGEN (1982)

The influence of clenbuterol on the blood pressure in the pulmonary artery and on the arterial blood gases of horses.

Proc. of the 5<sup>th</sup> Meeting Acad. Soc. Lg. Anim. Vet. Med., Glasgow, 103-112

LITTLEJOHN, A. (1969)

Acid-base and blood gas studies in horses.

Res. Vet. Sci. 10, 263-266

LÖSCHER, W. (1994)

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

in: W. LÖSCHER, F.R. UNGEMACH, R. KROKER: Grundlagen der

Pharmakotherapie bei Haus- u. Nutztieren

Verlag Parey, Berlin u. Hamburg, S. 55

MARTI, E., H. GERBER, J. OULEHLA u. S. LAZARY

The genetic basis of equine allergic diseases: 1. Chronic hypersensitivity bronchitis.

Equine Vet. J. 23, 457-460

MAYER, H. (1980)

Zur Diagnose und Therapie der chronischen Bronchitis.

7. Arb.-Tagg. Fachgr. Pf.-Krh. DVG, Hamburg, 36-43

McGORUM, B.C., P.M. DIXON u. R.E.W. HALLIELL (1993)

Quantifikation of histamine in plasma and pulmonary fluids from horses with chronic obstructive pulmonary disease, before and after 'natural (hay and straw) challenges.'

Vet. Immunol. Immunopath. 36, 223-237

McPHERSON, E.A., u. G.H.K. LAWSON (1974)

Some aspects of chronic pulmonary disease of horses and methods used in their investigation.

Equine Vet. J. 6, 1-6

McPHERSON, E.A., G.H.K. LAWSON, J.R. MURPHY, J.M. NICHOLSON,  
J.A.FRASER, R.G. BREEZE u. H.M. PIRIE (1978)  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Identification of affected horses.  
Equine Vet. J. 10, 47-53

McPHERSON, E.A., G.H.K. LAWSON, J.R. MURPHY, J.M. NICHOLSON, R.G.  
BREEZE u. H.M. PIRIE (1979 a)  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD):Factors influencing the occurrence.  
Equine Vet. J. 11, 167-171

McPHERSON, E.A., G.H.K. LAWSON, J.R. MURPHY, J.M. NICHOLSON, R.G.  
BREEZE u. H.M. PIRIE (1979 b)  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Aetiological studies: Responses to  
intradermal and inhalation antigenic challenge.  
Equine Vet. J. 11, 159-166

MURPHY, J.R., E.A. McPHERSON u. P.M. DIXON (1980)  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effects of bronchodilator drugs on  
normal and affected horses.  
Equine Vet. J. 12, 10-14

NEUMANN, H., u. H. BURG (1976)  
Lungen- Herzkreislauffunktion.  
Verlag de Gruyter, Berlin, New York

NICKEL, R., und H. WILKENS (1987)  
Atmungsapparat.  
in R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle, Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere  
6. Auflage, Bd II, Verlag Parey, Berlin, Hamburg  
S. 219-265

NUNN, J.F. ,u. D.W. HILL (1960)

Respiratory dead space an arterial to end-tidal CO<sub>2</sub> tension difference in anesthetized man.

J. Appl. Physiol. 15, 383-389

NUYTEN, J., P. DEPRez, T. PICAveT, C. VAN DEN HENDE u. E. MUYLLE (1988)

Comparison of different pulmonary function tests and their prognostic value in horses affected with COPD.

Equine Vet. Sci. 8, 361-364

NYMAN, G., R. LINDBERG, D. WECKNER, M. BJÖRK, C. CVART, S.G.B.

PERSSON, H. GUSTAFSSON u. G. HEDENSTIENA (1991)

Pulmonary gas exchange correlated to clinical signs and lung pathology in horses with chronic bronchiolitis.

Equine Vet. J. 23, 235-260

OHNESORGE, B., CH. TRÖTSCHEL u. E. DEEGEN (1998)

Bestimmung von Totraumvolumen und expiratorischem Mischluftvolumenanteil zur Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen beim Pferd.

Pferdeheilkunde 14, 450-455

PAINTAL, A.S. (1973)

Vagal sensory receptors and their reflex effects.

Physiol. Rev. 53, 161-176

PELLETIER, N., D. BLAIS, A. VRINS u. N.E. ROBINSON (1987)

Effect of sub-maximal exercise and training on dead space ventilation in the horse.

in: J.R. GILLISPIE u. N.E. ROBINSON (Hrsg.):

Equine Exercise Physiology 2

ICEEP Publications. Davis, California, S. 225-234



RITTMANN, W.W., u. U.F. GRUBER (1971)

Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im Schock.

Langenbecks Arch. Chir. 329, 640-657

ROBINSON, N.E., u. F.J. DERKSEN (1998)

COPD: Newer Concepts.

Proceedings of the World Equine Airways Symposium

Guelph, Ontario, Canada 4.-8. August 1998, CD-rom

ROBINSON, N.E., F.J. DERKSEN, M.A. OLSZEWSKI u. V.A. BUECHNER-  
MAXWELL (1996)

The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses.

Br. Vet. J. 152, 283-306

SASSE, H.H.L. (1988)

Kontrollierte Versuche zum quantitativen Wirkungsnachweis von Ventipulmin<sup>®</sup>-  
Lösung bei COPD-Pferden.

Tierärztl. Umschau 43, 550-556

SCHÄTZLE, W., u. P. FEDERSPIL (1978)

Experimentelle histochemische Untersuchungen zur Wirkung von Clenbuterol auf die  
Trachealschleimhaut.

Arzneim.-Forsch. 28, 1116-1119

SCHEID, A. (1994)

Atmung.

in: R. KLINKE u. S. SILBERNAGEL (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie

Thieme Verlag, Stuttgart - New York

S. 177, 232, 234, 247-248

SCHOON, H.-A., u. E. DEEGEN (1983)

Histopathologie der chronisch obstruktiven Bronchitis beim klinisch manifest erkrankten Tier.

Tierärztl. Prax. 11, 213-221

SCHWARTZ, D.A. (1998)

Grain Dust, Endotoxin, and Airflow Obstruction.

Proceedings of the World Equine Airways Symposium

Guelph, Ontario, Canada 4.-8. August 1998, CD-rom

SEVERINGHAUS, J.W. ,u. M. STUPFEL (1957)

Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries.

J. Appl. Physiol. 10, 335-348

SHAPLAND, J.E., H.E. GARNER u. D.G. HATFIELD (1981)

Cardiopulmonary effects of Clenbuterol in the Horse.

J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 43-50

SILBERNAGEL, S., u. A. DESPOPOULOS (1991)

Atmung.

Taschenatlas der Physiologie

Thieme Verlag, Stuttgart - New York

S. 92

SLOCOMBE, R.F., G. COVELLI u. W.M. BAYLY (1992)

Respiratory mechanics of horses during stepwise treadmill exercise tests, and the effect of clenbuterol pretreatment on them.

Aust. Vet. J. 69, 221-225

STADLER, P. (1985)

Tagesschwankungen der Atemmechanik beim gesunden und chronisch  
lungenkranken Pferd.

Hannover, Tierärztl. Hochs., Diss.

STADLER, P. (1985)

Circadian rhythm of lung function parameters in horses with chronic airway disease

in: E. DEEGEN u. R.E. BEEDLE (Hrsg.):

Lung funktion and respiratory diseases in the horse.

Verlag Hippatrika, S. 52-55

TEITZEL, R. (1982)

The use of Ventipulmin<sup>®</sup> in the management of the „coughing horse“ syndrome.

Austr. Vet. Pract. 12, 56-60

TRAUB-DARGATZ, J.L., A.O. MCKINNON, M.A. THRALL, R.L. JONES, W.

BRUYNINCKX, A.-M.B. BLANCQUAERT u. D.A. DARGATZ (1992)

Evaluation of clinical signs of disease, bronchoalveolar and tracheal wash analysis,  
and arterial blood gas tension in 13 horses with chronic obstructive pulmonary  
disease treated with prednisone, methyl sulfonmethane, and clenbuterol  
hydrochloride.

Am. J. Vet. Res. 53, 1908-1916

TRÖTSCHHEL, C. (1996)

Lungenfunktionsprüfung mit besonderer Berücksichtigung der Kapnographie zur  
Diagnostik der Lungenerkrankungen beim Pferd.

Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

TURGUT, K., u. H.H.L. SASSE (1989)

Influence of Clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horse with chronic obstructive pulmonary disease.

Vet. Rec. 125, 526-530

TUSMAN, G., S.H. BÖHM, G.F. VAZQUEZ DE ANDA, J.L. DO CAMPO u. B. LACHMANN (1999)

'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia.

Br. J. Anaesth. 82, 8-13

ULMER, W.T., G. REICHEL, D. NOLTE u. M.S. ISLAM (1983)

Die Lungenfunktion.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York, S. 160

VAN RIJN, J. (1978)

Variabilität des Mischluftanteils expiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruckkurven in einem Normal, Kollektiv und Berechnung der Schichtdicke im Rahmen des Trompetenmodells der Lunge.

Bonn, Rhein. Friedr.-Wilh. Universität, Hohe Med. Fak., Diss.

VIEL, L. (1983)

Structural functional correlations of the lung in horses with small airway disease.

University of Guelph, Guelph, Canada, PhD Thesis

zitiert nach: DERKSEN, F.J. (1991)

Chronic obstructive pulmonary disease.

in: J. BEECH (Hrsg.): Equine respiratory disorders

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia, London

WESTDICKENBERG, B. (1978)

Variabilität und Versuch einer anatomischen Deutung des Mischluftanteilexspiratorischer O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Partialdruckkurven.

Bonn, Rhein. Friedr.-Wilh. Universität, Med. Fak., Diss.

WILLBOUGHBY, R.A., u. W.N. McDONELL (1979)

Pulmonary function testing in horses.

Vet. Clin. North Am Large Anim. Pract. 1, Equine Resp. Dis.

Verlag Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, S. 171-196

WINTZER, H.-J. (1997)

Krankheiten des Atmungsapparats.

in: WINTZER, H.-J. (Hrsg.): Krankheiten des Pferdes

Verlag Parey, Berlin, Hamburg

WORTH, H. (1985)

Zur Diagnostik des Lungenemphysems; Analyse des Mischluftanteils expiratorischer Partialdruckkurven von He, Ar, SF<sub>6</sub>, O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>.

Düsseldorf, Universität, Hohe Med. Fak., Habil.-Schr.

WORTH, H., u. U. SCHMIDT (1978)

Über den Zusammenhang zwischen der Form des Luftraumes der menschlichen Lunge und der Größe des Mischluftanteils expiratorischer O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Partialdruckkurven.

Atemwegs- u. Lungenkrankheiten 4, 153-155

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Expirationskapnogramm (modifiziert nach ULMER et al. 1983) .....	32
Abb. 2: Die Meßeinheit spiroson scientific mit Personal Computer .....	42
Abb. 3: Schematische Darstellung des Flußmeßkopfes ( $t_1$ , $t_2$ = Laufzeiten, $d$ = Röh- rendurchmesser (5 cm)) .....	43
Abb. 4: Pferd mit Atemmaske .....	49
Abb. 5: CO <sub>2</sub> - Volumendiagramm mit exsp. Mischluftvolumenanteil .....	53
Abb. 6: Fluß - Volumendiagramm eines Atemzuges .....	53
Abb. 7: Fluß - Zeit - Diagramm eines Atemzuges .....	54
Abb. 8: Zusammenhang zwischen klinischer Punktezahl und AaDO <sub>2</sub> vor Meßbeginn.....	57
Abb. 9: Arterieller Sauerstoffpartialdruck vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol- Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert) .....	58
Abb. 10: Arterieller Sauerstoffpartialdruck in prozentualer Änderung nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardab- weichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol).....	58
Abb. 11: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (Medianwerte mit Quartilen, N = 13) .....	59
Abb. 12: CO <sub>2</sub> -Partialdruck in prozentualer Änderung nach Placebo- bzw. Clenbuterol- Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol).....	60
Abb. 13: AaDO <sub>2</sub> vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mit- tel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert) .....	61
Abb. 14: Prozentuale Änderung der AaDO <sub>2</sub> nach Injektion von Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol) .....	62

Abb. 15: Absoluter Totraum (CO <sub>2</sub> alveolär) vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich zum Ausgangswert) .....	63
Abb. 16: Prozentuale Änderung des absoluten Totraums (CO <sub>2</sub> alveolär) nach .....	64
Abb. 17: Absoluter Totraum (CO <sub>2</sub> arteriell) vor und nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (Medianwerte mit Quartilen, N = 13) .....	65
Abb. 18: Prozentuale Änderung des absoluten Totraums (CO <sub>2</sub> arteriell) nach Placebo- bzw. Clenbuterol-Injektion (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13, Signifikanzangabe: Vergleich Placebo zu Clenbuterol)....	66
Abb. 19: Vergleich der Berechnung des Totraums mit alveolärem und arteriellem CO <sub>2</sub> (arithmetische Mittel, N = 13) .....	67
Abb. 20: Prozentuale Änderung des Totraums (CO <sub>2</sub> alveolär) / exsp. Atemzugvolumen (V <sub>T exsp</sub> ) nach Injektion von Placebo- bzw. Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13).....	68
Abb. 21: Prozentuale Änderung des Totraums (CO <sub>2</sub> arteriell) / exsp. Atemzugvolumen (V <sub>T exsp</sub> .) nach Injektion des Placebos bzw. von Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13).....	68
Abb. 22: Exsp. Mischluftvolumenanteil vor und nach Injektion des Placebo bzw. von Clenbuterol (Medianwerte mit Quartilsabständen, N = 13) .....	70
Abb. 23: Prozentuale Änderung des exsp. Mischluftvolumenanteils nach Injektion des Placebo bzw. von Clenbuterol (arithmetische Mittel mit einfacher Standardabweichung, N = 13).....	71

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Normalwerte der arteriellen Blutgasanalyse bei gesunden und lungenkranken Pferden (nach KLEIN u. DEEGEN 1986).....	29
Tab. 2: Normalwerte des Totraumvolumens bei lungengesunden und an verschiedenen Graden von COB erkrankten Pferden (TRÖTSCHHEL 1996) .....	36
Tab. 3: Normalwerte des relativen Mischluftvolumenanteils bei lungengesunden und an verschiedenen Graden von COB erkrankten Pferden (TRÖTSCHHEL 1996)	38
Tab. 4: Charakteristika der Probanden .....	40
Tab. 5: Zeitlicher Ablauf der Meßreihen.....	48
Tab. 6: Bewertung der Befunde (nach OHNESORGE et al. 1998).....	51
Tab. 7: Beispiel eines Ergebnisprotokolls .....	52
Tab. 8: Punktebewertung der Probanden (nach OHNESORGE et al. 1998).....	56
Tab. 9: Vergleich von Inspirations-, Expirations- und Totraumvolumen direkt vor und unmittelbar nach Clenbuterol-Injektion .....	69



# 9 Anhang

## 9.1 Anhang I

### Untersuchung der Atemwege

Besitzer: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ 199\_\_ Tgb.Nr.: 9 \_\_\_\_\_ Punkte

AF: \_\_\_\_\_/min PF: \_\_\_\_\_/min T: \_\_\_\_\_ °C

Nasenausfluß:  nein  serös  mukös  purulent  eins.  beids.

Hustenauslösung:  nicht auslösbar  (0)  1 x  mehrfach  (1)  Auswurf  (1)  spontaner Husten  (1)

Lnn. mand.:  obB.  prall  vergrößert  schmerzhaft  beids.  re.  li.

---

**Ruhedyspnoe:**  **inspiratorisch:**  **expiratorisch:**  (1) Punkte

nein

verlängerte Einatmung  Doppelschlägigkeit

Einsinken d. IC-Räume  (3) Dampfritte  (3)

Nüsternblähen  (3) Aferatmen  (3)

---

**Lungenperkussion:**  o.b.B  Erweiterung 3 Finger  (0) Punkte

handbreit überlaut  Erweiterung handbreit  (1)

2 handbreit überlaut  Dämpfung  (2)

---

**Lungenauskultation:**  in Ruhe  nach Lobelin-Inf. Punkte

vesikulär:  (0)  Husten nach Lobelin-Inf.

verschärft vesikulär  (0)  Husten nach Atemhemmung

Rassel  (2)

Knistern  (2)

Gliemen  (2)

o.b.B

Rassel

---

**Tracheauskultation:** \_\_\_\_\_

---

**Endoskopie:** Nasengänge:  obB Befund: \_\_\_\_\_

Siebbein:  obB Befund: \_\_\_\_\_

Rec.pharyngicus:  obB Rötung  Zubildung

Pharynx:  obB Rötung  Follikel

Luftsack:  Angina  re.:  li.:  beids.

Sekret aus Luftsackklappen:  re.:  li.:  beids.

Befund: \_\_\_\_\_

Larynx : obB  Rötung  Sekret  Zubildung   
 Hemiplegia laryngis sinistra: ja:

Punkte

(0)	(1)	(1)	(2)	(2)
1	2	3	4	5

Punkte

Trachea : obB  Rötung  Sekretmenge:   
 Zubildung  Sekret-Viskosität:   
 Hauptbronchien : obB  Rötung  Sekretmenge:   
 Sekretviskosität:

Carina tracheae : obB  Befund

**TBS-Analyse:**

Makrophagen : -  (+)  +  ++  +++  (1)  ++++  (1)

Neutrophile Granulozyten : schaumig  Phagozytose

Eosinophile Granulozyten : -  +  ++  +++  (1)  ++++  (1)  Lysis

Mastzellen : -  (+)  +  ++  +++  (1)  ++++  (1)

Charcot-Leyden Kristalle : -  (+)  +  ++  +++  (1)  ++++  (1)

Kreola-Körperchen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Epithelzellen m. Flimmerbew. : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Epithelzellen m. Einschlüssen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Zilozytophtoria : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Becherzellen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Jugendliche Becherzellen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Riesenzellen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Curschmann-Spiralen : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Hyphen und Konidien : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

**Bakterien** : -  geringgr.  mittelgr.  hochgr.

Punkte

**Blutgasanalyse:**

1. In Ruhe : obB  Partiainsuffizienz  PO<sub>2</sub>  Globalinsuffizienz

2. nach Belastung : obB  Partiainsuffizienz  PCO<sub>2</sub>  Globalinsuffizienz

Aa Do<sub>2</sub> < 7 mmHg :  (0)  7 - 14 mm HG  (1)  A a DO<sub>2</sub> > 14  (2)

Metabolische Störungen: nein  ja:

Punkte

## 9.2 Anhang II

Die Einteilung und Bewertung des Tracheobronchialsekrets (Menge und Viskosität) entsprechend den Angaben von DIECKMANN u. DEEGEN (1990):

- Sekretmenge:
- 0 = keine Sekretansammlung, keine Sekretflocken
  - 1 = keine Sekretansammlung, einzelne Sekretflocken
  - 2 = flache ventrale Sekretansammlungen, einzelne größere Sekretflocken
  - 3 = deutliche ventrale Sekretansammlungen, reichlich Sekretflocken
  - 4 = durchgehende ventrale Sekretstraße, Sekretseenbildung
  - 5 = mehr als ein Viertel des Trachealumens angefüllt von Sekretsee oder -straße
- Sekretviskosität:
- 0 = Schleimhaut feucht, nur geringe Mengen wäßrigen Sekretes aspirierbar
  - 1 = Schleimhaut feucht, einzelne feine Sekretflocken in wäßrigem Sekret, leicht aspirierbar
  - 2 = Schleimhaut feucht, seromuköses Sekret, ventral gelegen, ventral gelegen, homogen, leicht aspirierbar
  - 3 = Schleimhaut feucht, seromuköses Sekret mit einzelnen visköseren Sekretflocken, ventral gelegen, leicht aspirierbar
  - 4 = Schleimhaut feucht / pappig, muköses bis mukopurulenten Sekret, einige dorsale Schleimflocken, deutlich erschwerte Aspiration
  - 5 = Schleimhaut pappig / trocken, muköses bis purulenten Sekret reichliche dorsale Schleimflocken, teilweise spinnenwebartige Schleimformationen, erschwerte Aspiration (kaum möglich)

## Anhang

### 9.3 Anhang III

#### Pferd 1:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	3,92	3,02	3,01	3,00	3,09	4,13	3,46	3,07
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	4,23	3,60	4,68	4,45	4,57	4,18	3,85	3,91
Expirationsvolumen "0"	8,79	6,23	6,18	5,96	7,70	7,50	6,77	6,00
Expirationsvolumen "V"	7,79	7,68	8,54	7,76	7,84	7,71	6,98	7,73
Inspirationsvolumen "0"	9,06	6,21	6,13	5,99	7,74	7,56	6,71	6,12
Inspirationsvolumen "V"	7,75	7,58	8,59	7,90	7,83	7,83	7,20	7,77
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,18	0,19	0,16	0,14	0,18	0,19	0,17	0,18
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,20	0,20	0,17	0,17	0,20	0,21	0,18	0,21
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,76	3,86	4,07	4,23	4,25	4,36	4,56	4,36
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,61	3,86	3,6	3,33	4,06	4,1	4,29	4,36
Frequenz "0"	29,27	25,52	24,07	25,85	6,2	19,87	21,9	21,29
Frequenz "V"	15,66	20,68	23,6	23,47	20,55	17,28	17,27	16,47
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	6,42	4,84	4,52	4,39				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	6,01	5,95	6,01	5,64				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	50,80	51,90	50,50	50,85				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	50,70	52,20	47,30	48,20				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	67,90	67,70	65,90	67,50				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	72,20	67,90	64,70	65,50				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,62	3,31	5,11	4,11				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	3,73	3,25	3,86	3,86				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	730							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	727							
AaDO2 in mmHg "0"	22,50	23,70	27,00	25,75				
AaDO2 in mmHg "V"	19,90	22,70	30,96	29,47				

#### Pferd 2:

ZEIT in min	-4	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	3,75	2,09	3,53	2,59	2,44	2,89	3,00	2,72
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,82	3,21	3,41	2,96	3,11	2,89	3,55	3,19
Expirationsvolumen "0"	7,85	4,69	7,34	5,97	5,93	5,81	6,47	6,70
Expirationsvolumen "V"	6,36	6,38	7,15	6,68	7,22	6,30	7,80	6,77
Inspirationsvolumen "0"	7,63	4,93	7,80	5,95	5,93	5,71	6,70	6,62
Inspirationsvolumen "V"	6,48	6,16	7,33	6,51	7,29	6,27	7,84	6,77
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,20	0,18	0,22	0,21	0,15	0,15	0,23	0,25
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,26	0,21	0,28	0,28	0,23	0,25	0,26	0,33
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,66	4,65	4,47	4,57	4,29	5,03	4,55	4,68
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,63	4,56	5,06	4,41	4,22	4,53	4,74	4,00
Frequenz "0"	11,51	19,06	16,74	16,72	15,3	17,64	16,68	11,23
Frequenz "V"	14,12	16,3	11,29	13,96	13,45	12,66	10,97	11,34
ZEIT in min	-4	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	4,81	2,79	3,69	3,83				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	3,98	4,18	4,65	4,62				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	44,00	42,20	46,10	45,10				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	47,10	44,10	44,20	44,70				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	78,60	80,90	73,10	73,20				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	85,20	83,50	76,50	78,30				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,63	4,39	4,19	4,61				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,48	4,33	3,92	3,80				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	752,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	754,00							
AaDO2 in mmHg "0"	27,90	24,93	28,77	29,60				
AaDO2 in mmHg "V"	18,76	20,96	27,90	25,66				

## Anhang

### Pferd 3:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	4,34	3,49	3,09	3,25	3,06	3,72	3,83	3,39
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	4,46	3,59	3,43	3,44	3,35	3,57	4,05	3,44
Expirationsvolumen "0"	8,22	7,39	7,35	7,75	7,78	9,63	8,79	8,57
Expirationsvolumen "V"	11,11	8,41	7,41	7,92	7,90	9,21	10,06	7,46
Inspirationsvolumen "0"	8,47	7,29	7,01	7,63	7,95	9,61	8,75	8,60
Inspirationsvolumen "V"	11,09	8,42	6,99	8,18	7,98	8,94	9,53	7,50
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,13	0,16	0,17	0,29	0,18	0,23	0,24	0,25
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,17	0,20	0,19	0,17	0,21	0,17	0,18	0,19
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	5,59	5,33	5,64	5,40	5,93	5,87	5,70	6,30
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	5,95	5,70	5,73	5,88	5,77	6,33	6,31	5,60
Frequenz "0"	14,56	10,11	7,62	6,57	6,09	6,86	5,09	5,44
Frequenz "V"	11,65	8,8	8,72	7,49	6,75	7,09	6,04	8,27
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	5,73	4,17	4,15	3,92				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	5,22	4,30	4,15	3,84				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	43,20	41,10	45,10	44,70				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	42,70	42,80	44,10	41,66				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	94,33	94,20	90,85	93,30				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	94,54	91,30	86,20	95,20				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,99	4,88	4,98	5,77				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	5,56	5,25	5,22	5,39				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	743,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	727,00							
AaDO2 in mmHg "0"	8,30	9,30	8,90	10,07				
AaDO2 in mmHg "V"	5,20	7,80	14,60	8,50				

### Pferd 4:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	2,19	2,62	3,21	2,29	2,56	3,15	2,42	3,04
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,62	3,33	3,25	2,17	2,83	3,21	2,87	3,10
Expirationsvolumen "0"	5,47	5,31	6,50	4,82	5,65	5,99	4,72	6,08
Expirationsvolumen "V"	5,38	7,24	7,57	5,18	5,77	6,91	5,96	6,92
Inspirationsvolumen "0"	5,31	5,00	6,14	4,79	5,60	6,33	4,85	5,24
Inspirationsvolumen "V"	5,20	6,89	7,17	4,60	5,83	6,82	6,21	6,63
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,52	0,17	0,20	0,18	0,43	0,14	0,16	0,24
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,19	0,18	0,22	0,28	0,19	0,30	0,25	0,18
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,58	4,09	4,40	4,58	4,09	4,44	4,18	4,50
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,21	4,32	3,98	3,76	4,37	4,47	4,88	4,52
Frequenz "0"	18,82	26,84	21,29	26,17	22,33	23,21	18,24	23,73
Frequenz "V"	16,37	16,76	28,87	22	16,48	14,88	13,34	14,35
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	3,62	3,92	3,89	4,21				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	3,81	4,73	3,80	4,23				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	46,25	46,20	46,10	47,50				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	45,10	44,90	43,70	42,50				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	96,20	87,00	87,00	74,66				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	94,30	84,70	80,20	96,60				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,69	3,37	3,72	4,14				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	3,65	4,08	4,15	4,24				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	754,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	751,00							
AaDO2 in mmHg "0"	15,10	15,30	15,45	15,40				
AaDO2 in mmHg "V"	8,46	18,80	23,90	8,56				

## Anhang

### Pferd 5:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	3,94	3,89	3,61	3,55	3,05	4,46	3,25	3,39
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	4,52	4,40	3,69	2,86	3,25	5,05	5,13	3,98
Expirationsvolumen "0"	7,93	7,45	7,86	7,01	6,15	7,66	5,93	6,41
Expirationsvolumen "V"	6,98	8,37	7,92	5,62	6,98	11,54	12,22	9,25
Inspirationsvolumen "0"	8,01	8,18	7,75	7,97	7,03	7,61	5,79	6,39
Inspirationsvolumen "V"	7,08	9,11	8,11	9,65	8,79	10,97	11,98	9,70
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,16	0,24	0,24	0,17	0,19	0,15	0,16	0,15
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,09	0,15	0,15	0,09	0,12	0,16	0,17	0,17
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	5,01	4,63	4,83	5,18	4,66	4,71	5,03	5,21
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	5,14	5,19	5,63	5,38	5,93	6,06	6,26	6,03
Frequenz "0"	19,21	20,61	17,01	18,53	18,77	16,71	17,65	15,75
Frequenz "V"	22,9	17,45	13,54	14,5	10,26	8,5	7,73	8,6
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	5,24	5,25	4,44					
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	5,39	5,49	3,81	4,62				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	38,77	40,50	43,20					
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	43,60	42,97	44,16	43,80				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	94,50	104,00	85,50	78,17				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	85,90	83,16	76,53	81,50				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,76	3,61	3,42	4,44				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,06	4,49	5,39	5,54				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	742,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	740,00							
AaDO2 in mmHg "0"	12,60	19,43	18,36					
AaDO2 in mmHg "V"	16,10	19,05	24,90	19,88				

### Pferd 6:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	4,38	3,43	3,69	3,18	3,55	3,27	3,29	3,28
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	3,12	3,61	3,07	3,18	2,74	3,30		
Expirationsvolumen "0"	7,06	5,92	6,06	5,49	5,95	5,50	5,36	5,42
Expirationsvolumen "V"	5,84	6,62	6,01	6,02	5,97	6,53		
Inspirationsvolumen "0"	7,16	5,90	6,13	5,57	5,89	5,60	5,41	5,47
Inspirationsvolumen "V"	5,78	6,60	5,99	6,01	5,99	6,79		
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,15	0,17	0,15	0,17	0,17	0,15	0,13	0,14
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,20	0,18	0,23	0,17	0,22	0,23		
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	5,16	3,95	4,60	4,20	5,48	3,66	4,49	4,55
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,54	5,51	4,20	4,76	6,10	4,53		
Frequenz "0"	22,62	20,57	20,67	20,89	20,68	19,06	19,96	17,52
Frequenz "V"	20,5	20,13	21,03	20,42	20,71	16,69		
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	5,66	4,76	4,52	4,30				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	4,55	5,00	4,23					
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	56,00	51,85	50,50	54,90				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	62,10	57,30	57,50					
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	65,25	64,76	64,56	65,75				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	62,30	61,40	59,00					
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,27	3,51	4,36	4,15				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,27	4,50	4,51					
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	735,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	733,00							
AaDO2 in mmHg "0"	23,30	28,10	29,50	23,70				
AaDO2 in mmHg "V"	19,85	25,50	27,70					

## Anhang

### Pferd 7:

ZEIT in min	-4	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	3,37	3,03	3,75	4,15	3,95	3,93	3,52	2,94
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,88	3,17	3,61	3,73	3,96	2,90	3,68	4,17
Expirationsvolumen "0"	6,00	5,62	6,34	7,29	7,48	7,02	6,80	6,47
Expirationsvolumen "V"	5,89	6,30	6,89	8,32	7,66	6,86	8,25	9,01
Inspirationsvolumen "0"	6,13	6,54	6,18	7,48	7,47	6,46	6,59	6,23
Inspirationsvolumen "V"	6,16	6,25	6,77	8,43	7,72	6,77	8,28	9,08
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,13	0,11	0,16	0,13	0,19	0,18	0,19	0,19
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,21	0,15	0,17	0,17	0,24	0,19	0,16	0,24
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,53	4,56	4,08	4,63	4,19	4,20	3,91	4,27
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,76	4,39	4,48	4,79	4,48	4,90	4,99	4,85
Frequenz "0"	17,94	15,6	18,67	18,15	15,62	13,36	14,29	12,84
Frequenz "V"	13,58	13,63	11,79	9,46	11,47	9,25	7,64	10,25
ZEIT in min	-4	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	4,11	4,00	5,18	3,88				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	3,96	4,10	4,93	5,60				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	37,07	38,63	40,30	37,60				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	39,00	40,67	39,70	40,57				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	93,40	93,20	92,87	98,30				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	100,70	94,63	88,50	90,00				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,87	3,51	3,81	4,02				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	3,64	4,15	4,26	4,16				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	735,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	735,00							
AaDO2 in mmHg "0"	13,70	12,47	11,20	8,33				
AaDO2 in mmHg "V"	4,70	9,10	16,10	13,80				

### Pferd 8:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	2,92	2,48	2,41	2,13	2,61	2,21	2,15	2,56
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,13	3,29	2,59	2,57	3,15	2,86	3,13	2,99
Expirationsvolumen "0"	5,06	5,11	5,46	4,74	5,20	4,83	5,17	6,12
Expirationsvolumen "V"	5,09	6,89	5,49	5,86	5,74	6,29	6,60	5,35
Inspirationsvolumen "0"	4,96	4,53	5,09	4,86	5,27	4,90	5,38	6,35
Inspirationsvolumen "V"	4,60	6,96	5,40	5,41	5,72	6,49	6,48	5,38
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,15	0,23	0,16	0,16	0,36	0,20	0,16	0,11
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,19	0,12	0,16	0,20	0,16	0,18	0,20	0,11
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,13	4,54	4,33	4,48	4,09	4,66	4,80	4,79
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,53	4,43	4,41	4,35	5,19	3,96	4,29	4,59
Frequenz "0"	24,94	16,94	25,9	17,82	14,73	15,73	17,29	14,6
Frequenz "V"	23,19	14,69	16,95	18,14	15,81	13,02	12,66	19,98
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	3,89	3,45	3,86	3,68				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	3,09	4,62	3,78	3,98				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	41,00	39,90	42,40	41,90				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	40,56	43,87	40,63	42,13				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	85,87	92,20	90,96	94,80				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	95,17	91,13	75,50	88,25				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	3,25	3,65	3,20	4,18				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	3,97	4,03	4,47	3,56				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	735,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	736,00							
AaDO2 in mmHg "0"	17,56	12,36	10,93	7,10				
AaDO2 in mmHg "V"	8,90	9,67	28,50	14,10				

## Anhang

### Pferd 9:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	0,87	0,78	0,76	1,36	0,76	1,15	0,98	1,08
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	0,92	1,25	1,68	1,25	0,63	1,54	1,42	0,94
Expirationsvolumen "0"	3,44	3,20	2,69	3,76	2,90	3,29	3,26	3,16
Expirationsvolumen "V"	3,47	3,80	4,36	4,11	4,05	4,35	4,23	4,00
Inspirationsvolumen "0"	3,40	3,33	2,66	3,74	2,83	3,25	3,21	3,16
Inspirationsvolumen "V"	3,51	3,80	4,30	4,02	4,06	4,37	4,19	3,86
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,43	0,47	0,55	0,34	0,41	0,34	0,19	0,35
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,27	0,65	0,39	0,33	0,10	0,49	0,61	0,21
Totraum/Exspirat "0"	0,25	0,24	0,28	0,36	0,26	0,35	0,30	0,34
Totraum/Exspirat "V"	0,27	0,33	0,38	0,30	0,15	0,36	0,34	0,23
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	2,97	2,90	2,84	3,32	3,03	3,09	3,20	3,45
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	3,22	2,86	2,96	2,98	2,49	2,96	3,01	2,76
Frequenz "0"	19,11	20,29	20,28	18,94	19,06	20,14	18,29	17,78
Frequenz "V"	20,76	23,3	23,14	19,83	17,61	16,58	15,53	14,65
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	2,19	2,04	1,85	1,85				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	2,39	2,57	2,47	2,53				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	37,50	38,45	38,40	35,10				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	38,15	34,60	32,20	34,97				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	77,00	81,30	75,95	80,63				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	84,07	64,95	71,45	71,07				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	2,63	2,67	2,74	3,23				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	2,34	2,43	2,16	2,44				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	736,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	739,00							
AaDO2 in mmHg "0"	30,56	25,10	30,50	29,30				
AaDO2 in mmHg "V"	23,30	45,86	41,75	39,30				

### Pferd 10:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	2,67	3,19	3,24	2,00	2,87	3,08	2,88	2,98
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	3,55	3,55	3,14	3,64	3,58	3,65	3,17	3,35
Expirationsvolumen "0"	5,27	6,38	6,06	4,18	5,27	5,57	5,91	6,15
Expirationsvolumen "V"	6,31	6,56	5,68	6,62	7,16	6,53	6,02	6,37
Inspirationsvolumen "0"	5,64	6,67	6,33	4,31	5,04	5,40	5,73	6,02
Inspirationsvolumen "V"	6,22	6,87	5,33	6,89	8,68	6,59	6,09	6,24
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,19	0,23	0,21	0,22	0,24	0,22	0,15	0,16
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,22	0,16	0,14	0,21	0,17	0,27	0,16	0,22
Frequenz "0"	16,61	13,75	14,53	16,59	13,8	17,52	14,44	14,52
Frequenz "V"	15,88	15,6	17,1	12,66	14,3	13,97	16,39	15,08
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	3,74	4,39	3,94	4,00				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	4,38	4,22	5,03	3,86				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	47,30	47,70	47,57	46,97				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	46,30	44,90	46,53	42,87				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	85,26	86,07	84,07	83,27				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	94,00	94,20	78,10	89,10				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,10	4,37	3,89	4,69				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,77	5,13	4,07	5,25				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,49	4,58	4,42	4,87				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,96	5,48	4,20	5,51				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	726,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	725,00							
AaDO2 in mmHg "0"	9,90	8,73	10,93	12,47				
AaDO2 in mmHg "V"	2,20	3,10	17,43	9,83				



## Anhang

### Pferd 11:

ZEIT in min	-4	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	2,63	1,84	2,20	2,57	2,52	2,38	2,04	2,24
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,04	3,08	2,54		2,25	2,15	2,13	2,02
Expirationsvolumen "0"	6,63	5,37	5,25	5,91	5,20	5,23	4,68	4,99
Expirationsvolumen "V"	5,60	6,80	6,21		5,94	6,75	6,50	5,65
Inspirationsvolumen "0"	4,62	5,76	4,86	5,27	4,88	5,69	4,89	5,46
Inspirationsvolumen "V"	5,62	6,66	6,41		6,05	6,64	6,48	5,63
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,37	0,17	0,14	0,18	0,24	0,13	0,19	0,17
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,24	0,27	0,35		0,31	0,12	0,19	0,24
Frequenz "0"	14,33	13,45	16,38	20,28	19,16	15,67	15,95	18,48
Frequenz "V"	9,46	12,29	10,79		13,35	8,5	8,22	12,45
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	3,62	3,02	3,32	3,22				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	3,29	4,02	3,84	2,93				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	43,53	43,80	49,50	49,40				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	45,80	46,90	47,10	46,97				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	90,66	92,30	72,70	73,50				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	91,80	94,10	79,30	75,30				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,71	4,19	4,99	4,58				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,24	5,04	3,85	5,07				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	5,12	5,16	5,35	4,93				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	5,43	5,63	4,87	5,44				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	742,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	749,00							
AaDO2 in mmHg "0"	11,73	9,90	23,90	23,10				
AaDO2 in mmHg "V"	9,80	6,30	21,00	25,50				

### Pferd 12:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	1,38	1,03	1,33	1,06	1,37	1,06	1,25	1,58
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	1,44	1,29	1,43	1,53	1,06	0,96	1,41	1,88
Expirationsvolumen "0"	3,40	2,59	3,67	3,41	4,24	3,58	3,77	4,12
Expirationsvolumen "V"	3,10	3,65	3,50	3,45	2,46	2,13	3,13	4,16
Inspirationsvolumen "0"	3,29	2,45	3,55	3,76	4,30	3,52	3,65	4,03
Inspirationsvolumen "V"	2,91	3,73	3,35	3,59	2,52	2,18	3,00	4,15
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,25	0,39	0,21	0,16	0,13	0,19	0,17	0,23
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,25	0,18	0,30	0,17	0,18	0,29	0,21	0,25
Frequenz "0"	14,28	20,76	14,58	13,15	11,02	9,82	13,04	11,38
Frequenz "V"	19,05	15,86	16,7	17,45	23,1	23,26	18,47	16,98
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	2,09	1,92	2,50	2,31				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	1,98	2,31	1,70	2,53				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	43,50	45,10	42,90	40,46				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	40,50	39,80	40,27	43,13				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	81,60	73,70	81,80	84,10				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	96,70	74,70	89,17	85,67				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,14	2,87	3,82	4,24				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,01	3,33	3,21	4,54				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,72	3,53	4,18	4,43				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,38	3,76	5,00	4,71				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	726,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	731,00							
AaDO2 in mmHg "0"	17,40	23,60	17,80	18,00				
AaDO2 in mmHg "V"	6,20	29,03	14,27	15,30				

## Anhang

### Pferd 13:

ZEIT in min	-1	1	15	30	45	120	135	150
TOTRAUM (CO2 alv.) "0"	2,37	2,29	1,64	1,65	1,67	1,76	1,95	1,44
TOTRAUM (CO2 alv.) "V"	2,14	1,88	1,55	2,06	1,80	1,61	1,70	1,85
Expirationsvolumen "0"	5,43	5,04	3,76	3,98	3,92	4,07	4,07	3,38
Expirationsvolumen "V"	4,85	3,75	3,89	3,84	3,30	3,92	4,10	4,29
Inspirationsvolumen "0"	5,44	5,19	3,88	3,90	3,94	4,11	4,12	3,49
Inspirationsvolumen "V"	4,94	3,94	3,86	3,74	3,25	3,81	4,02	4,35
Exsp. Mischluftvolumenanteil "0"	0,27	0,20	0,18	0,20	0,24	0,26	0,15	0,24
Exsp. Mischluftvolumenanteil "V"	0,23	0,15	0,26	0,13	0,15	0,19	0,30	0,25
Frequenz "0"	10,75	15,37	13,33	13,64	15,93	20,23	25,53	21,01
Frequenz "V"	17,77	19,83	17,57	21,45	22,81	18,09	15,74	13,87
ZEIT in min	-1	1	45	150				
TOTRAUM (CO2 art.) "0"	3,21	2,87	2,37	2,21				
TOTRAUM (CO2 art.) "V"	2,70	2,33	2,26	2,36				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "0"	40,50	39,70	43,03	43,43				
Art. CO2-Partialdruck mmHg "V"	40,33	41,20	41,40	40,63				
Art. O2-Partialdruck mmHg "0"	85,93	99,30	91,67	86,40				
Art. O2-Partialdruck mmHg "V"	116,63	104,66	97,87	104,33				
Endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,22	4,50	4,26	3,77				
Endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,58	4,51	4,12	4,62				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "0"	4,53	4,65	4,74	3,93				
Max. endexpiratorischer CO2 in % "V"	4,81	4,87	4,46	4,90				
Aktueller Luftdruck in mmHg "0"	743,00							
Aktueller Luftdruck in mmHg "V"	745,00							
AaDO2 in mmHg "0"	19,70	7,03	11,40	16,00				
AaDO2 in mmHg "V"	1,00	1,03	7,50	2,23				

### **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. E. Deegen möchte ich herzlich für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die stets gewährte freundliche Unterstützung danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Bernd Ohnesorge für die geduldige und freundschaftliche fachliche Betreuung und seine nicht nur für die Belange der Lungenfunktion stets offenen Ohren.

Weiterhin bin ich meinen beiden Vorgängern Almut Hoffmann und Alexander Kusber für die Einarbeitung in die praktische Durchführung der Lungenfunktionsanalyse, sowie im letzteren Fall für die Programmierung der Programmroutine „Lufux“ zu Dank verpflichtet.

Die praktische Durchführung dieser Arbeit wäre ohne die Mithilfe zahlreicher Freunde, Mitdoktoranden, Praktikanten und Studenten nicht möglich gewesen. Danke.

Mein größter Dank gilt natürlich meiner Familie. Ohne sie wäre ich nie bis hierher gekommen.