

Förbättrad syresättning av blodet under hästnarkos: optimering av ventilations/blodflödesmatchning med kväveoxid H1047287

Görel Nyman, prof. i djuromvårdnad, DECVAA, Sveriges Lantbruksuniversitet

I veterinärmedicinsk praktik har det visat sig riskfyllt att söva hästar. I december 2010 erhöles forskningsbidrag från Stiftelsen Hästforskning för att undersöka om tillförsel av en gas, kväveoxid (NO), kunde förbättra lungfunktionen och syresättningen under anestesi av häst. Vår hypotes var att NO tillfört som en puls under första delen av varje inandning (PiNO) kommer att distribueras till de bäst ventilerade områdena i lungan. Det är känt att NO inducerar vasodilatation och ökat blodflödet i påverkade kapillärer. Om blodflödet omfördelas från de lägst belägna sammanfallna lungdelarna till väl ventilerade områden förbättras anpassningen mellan gas och blod vilket resulterar i att gasutbytet och syresättningen förbättras.

Våra frågeställningar inkluderade:

Fysiologiska effekter och dosering av PiNO

Effekt och säkerhet under uppvakning

Behandling av hypoxemi med PiNO och reducerad FiO₂ vid operation av kolikhästar

Bakgrund

Hästar över hela världen betingar stora värden. Det är idag självklart att omfattande kirurgiska ingrepp utförs på hästar under allmän anestesi. Dock är komplikationer i samband med allmän anestesi på häst betydligt större än för hund och människa. I en brittisk prospektiv studie, där fler ca 40000 hästanestasier genomförda i Europa ingår, redovisas en mortalitet i samband med anestesi hos friska hästar på 0,9% och hos hästar som genomgick kolikkirurgi är siffran är så hög som 8-10% (Johnston et al. 1995, Johnston et al 2002). Av den rapporterade mortaliteten är de flesta dödsfallen relaterade till komplikationer under anestesi och den tidiga postoperativa perioden.

Stor kunskap finns idag om hur olika narkosformer och ventilationstekniker påverkar gasutbytet i lungorna och den centrala cirkulationen. Vi vet att om hästen under narkos placeras i sidoläge, försämras gasutbytet i lungorna avsevärt (Nyman och Hedenstierna 1989). I slutet av 1960-talet upptäckte forskare att syrespänningen i den sövda hästens artärblod var uppseendeväckande lågt trots att hästen fick andas mycket högre koncentrationer syre via narkosapparaten än under normal luftandning i vaket tillstånd (Hall 1968). Låga syrenivåer i artärblodet uppmättes framför allt på hästar placerade i rygggläge, men även hästar i sidoläge visade skillnader mellan syrespänning i lungans luftblåsor (alveoler) och artärblod. Placeras hästen i rygggläge, exempelvis för bukkirurgi, kan artärblodets syrespänning sjunka till farligt låga nivåer (Nyman och Hedenstierna 1989). Riskerna ökar ytterligare om djurets allmäntillstånd är starkt nedsatt redan före operation, t.ex. vid kolik (Johnston et al. 1995).

Hos en vakent häst som står upp är luft- och blodflöde i lungorna väl anpassade, vilket ger ett optimalt gasutbyte. Hlastala (1996) och Dobson et al. (1985) har visat att blodflödet är störst i de dorsala övre lungdelarna hos både vakent och sövd häst. Under narkos med hästen placerad i sido- eller rygggläge kommer de lägst belägna lungdelarna att utsättas för stort tryck framför allt från de omfattande bukorganen. Med hjälp av skiktröntgen, datortomografi, visats att delar av de lägst belägna lungdelarna kollaberar (Nyman et al. 1990). Undersöks lungan med hjälp av mikroskopi, avslöjas att alveolerna i de sammanpressade områdena är atelektatiska, d.v.s. icke luftförande. Hos en sövd häst som placeras i sidoläge shuntas ungefär 20% av blodflödet genom

lungan, dvs blodflödet passerar genom lungdelar som inte är ventilerade och således kan inget gasutbyte ske. I ryggläge förvärras situationen ytterligare så att cirka en tredjedel av blodflödet shuntas genom lungan (Nyman och Hedenstierna 1989).

Hypoxemi är en allvarlig komplikation som är mycket svår att behandla på häst under både anestesi och uppvakning. Trots årtionden av arbete kvarstår det kliniska problemet. Konventionella lösningar med övertrycksandning med ventilator och applicering av PPEP (positivt end-expiratoriskt tryck) som används inom humanmedicinen är i de flesta fall ogynnsamma jämfört med spontanandning för häst. Istället för att öka ventilationen kan det vara möjligt att anpassa blodflödet till de alveoler som innehåller luft. Kväveoxid (NO) är en substans som reglerar tonus i kärlbädden och som är mycket kortlivad då molekylen bryts ner av hemoglobinet i blodet. NO har därför tillförts som inhalation för att vidga lungans blodkärl och därmed förbättra syresättningen utan att ge systemiska effekter. Många sätt att inhalera NO (iNO) har försökts men den inom humanmedicinen accepterade behandlingstekniken idag är att ge en konstant koncentration under hela inandningsfasen och därmed administrera en homogen blandning av gasen. Effekten av inhalation av en konstant koncentration med 10 ppm NO har provats till häst men resulterade inte i någon signifikant förbättring av syrespänningen i artärblodet (Young et al. 1999). Däremot har det visat sig att NO administrerat som en puls i början på andetaget har gynnsamma effekter vid behandling av ökat lungblodtryck, som inducerat av hypoxi, hos både människa och djur (Katayama et al. 1998, Heinonen et al. 2000). Dessa fynd ledde till att en metod för att ge pulsat iNO under den första delen av inandningen till sövd häst har utvecklats av vår forskningsgrupp och prövats under inhalationsanestesi på häst (Heinonen et al. 2001).

Det finns beskrivet att negativa effekter kan uppkomma vid utsättandet av iNO terapin med höga lungblodtryck och sänkt syresättning, sk rebound. Orsaken till detta diskuteras i litteraturen och en forskargrupp har visat att inhalation av NO medför att en obalans mellan den egna, endogena, produktionen av NO och endothelin-1 uppkommer (Chen et al. 2001), medan andra forskare inte kunnat påvisa en ökad endothelin-1 bildning vid iNO tillförsel (Smith et al. 2020). Om iNO ges endast i början på andetaget kan troligen ”rebound” fenomenet undvikas (Heinonen et al. 2000, Grubb et al. 2008).

Uppvakningsfasen utgör idag en lika stor fara som narkosperioden i sig. Hästen övergår från andning av höga syrgaskoncentrationer till luftandning i och med att den kopplas från narkosapparaten. Enda behandlingen som kan ges i uppvakningsboxen är syrgas tillförd med sond i tracheotuben eller i näshålan. Det arteriella syretrycket (PaO₂) sjunker till kritiska nivåer och värden runt 6 kPa är inte ovanliga (ca 75% syremättnad, vilket är i nivå med syremättnaden i venblod). Det är vår förhoppning att hästar som behandlats med pulserat iNO prövats under anestesi även har fördel av bättre syresättning under den tidiga postoperativa perioden.

Normalisering av syresättningen av blodet behöver inte bara vara fördelaktigt i samband med anestesi utan kan även ha konsekvenser inför den postoperativa sårhäkningsprocessen. Costa-Farré et al. (2009) rapporterade nyligen att kolikhästar som hade låga syretryck i artärblodet (PaO₂) under bukoperation hade en högre risk för postoperativa sårinfektioner, PaO₂ < 10,6 kPa ökade risken 4,1 ggr jämfört med hästar med normal PaO₂.

Material och metoder

Hästar: Efter godkänd etisk prövning och informerat samtycke från djurägaren, sövdes hästarna som ingick i projektet. All behandling med pulsat inhalerat NO (PiNO) utförs under spontanandning med en specialbyggd utrustning för kliniskt bruk. Leverans av NO triggas av

inandningens negativa tryck i luftvägarna och pulsens längd kunde gradvist justeras. Medicinsk NO i en koncentration av 2000 ppm i kvävgas användes.

Anestesi, övervakning och analyser: Vid undersökningarna enligt frågeställningarna 1-4 sövdes totalt 22 hästarna. Premedicinering inkluderade lugnande medel (acepromazin) och hästarna sövdes och intubades sedan enligt vanliga rutiner vid hästkliniken (guaifenesin till effekt och anestesiinduktion med thiopentalnatrium). Narkosen underhölls med spontanandning av narkosgas (isofluran) i syrgas under en tid som motsvarar en bukoperation på häst, ca 3 timmar. För att kunna analysera arteriella och venösa blodprover försågs hästarna med kärkatetrar i artär, halsven och pulmonalartär under narkosens början. Under narkosen och under uppvakningen registrerades ventilation (andningsfrekvens och -volym, syre- och CO₂-koncentration i andningsgaser, arteriella blodgaser), cirkulation (EKG, mätning av blodtryck i stora och lilla kretsloppet, hjärtminutvolymsbestämning med termodilutionsteknik) och narkosdjup (reflexer och narkosgaskoncentration). Därutöver utfördes analyser vid upprepade tillfällen; blodgasanalys av arteriellt och venöst blod med konventionell blodgasanalysteknik, analys av endothelin-1 i blod, registrering av NO-koncentrationen i andningsgaserna med specialutrustning och undersökning av ventilations-blodflödesmatchningen med multipel inert gas eliminationsteknik (MIGET). Perfusion scintigram gjordes med hjälp av gammakamera utrustad med en generell låg energikollimator på samma gång som MIGET bestämdes. En alikvot av 500 MBq ^{99m}Tcmacroaggregated humant serumalbumin (MAA) injiceras långsamt under en period 1 minut. Bilderna behandlades med ett nukleärmedicinskt dataprogram. Varken kamerahuvudet eller hästarna flyttades mellan tagningarna.

Vid undersökningarna enligt frågeställningarna 5-6 fick kolikhästarna lugnande och smärtlindrande premedicinering (acepromazin, romifidin, butorfanol) och sövdes (ketamin) och intuberas enligt vanliga rutiner. Narkosen underhålls med spontanandning av narkosgas (isofluran) under kolikoperationen. För att kunna analysera arteriella och venösa blodprover försågs hästarna att med katetrar i artär och halsven under narkosens början. Under narkosen och under uppvakningen studerades ventilation (andningsfrekvens och -volym, syre- och CO₂-koncentration i andningsgaser, arteriella blodgaser), cirkulation (EKG, mätning av arteriellt blodtryck) och narkosdjup (reflexer och narkosgaskoncentration) med vanliga övervakningsrutiner. Därutöver utfördes analyser vid upprepade tillfällen; blodgasanalys av arteriellt och venöst blod med konventionell blodgasanalysteknik, registrering av NO-koncentrationen i andningsgaserna med specialutrustning.

Dataanalys: Data bedömdes för normalfördelning med hjälp av Shapiro-Wilk test. "Repeated measures ANOVA" användes för att jämföra data inom och mellan grupper. "Bonferroni significant difference test" användes för post hoc jämförelser.

Resultat

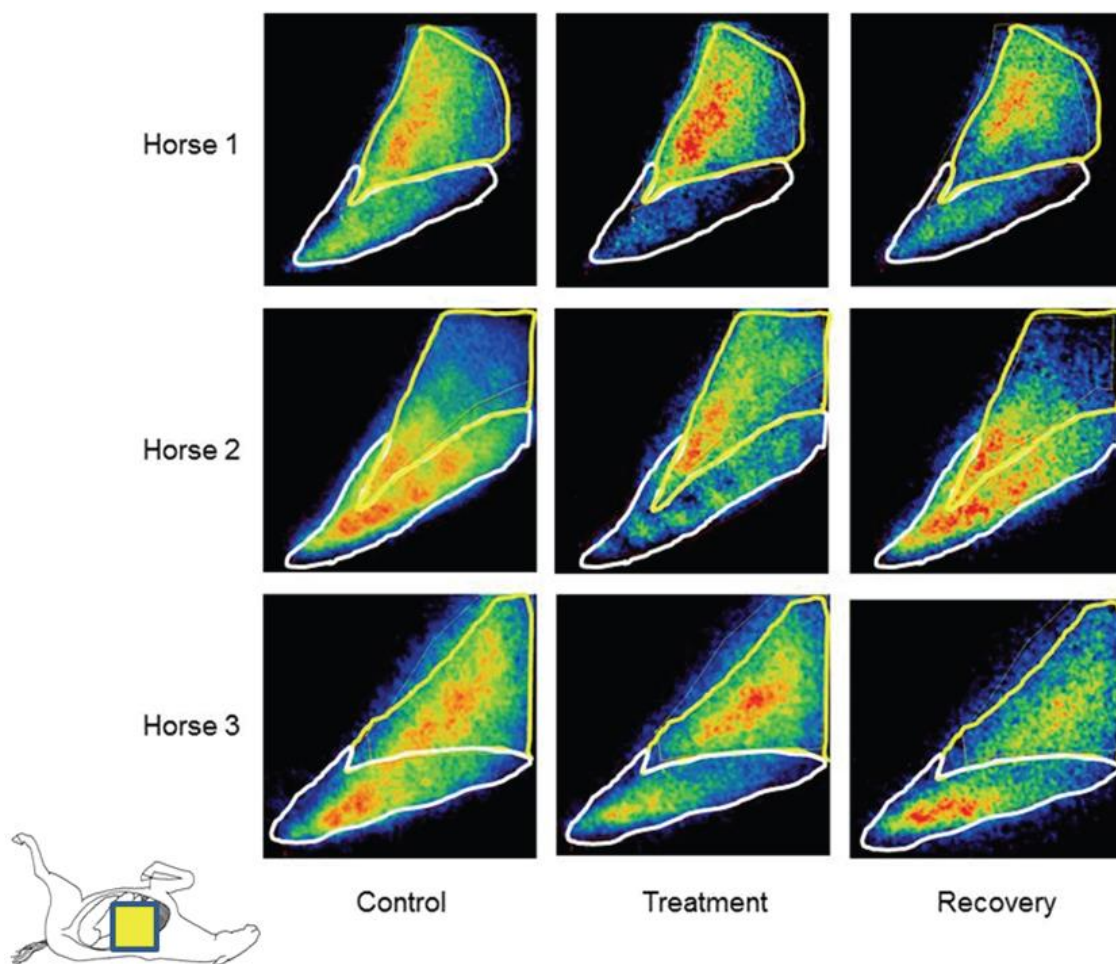
Fysiologiska effekter och dosering av PiNO

1. Kan de fysiologiska mekanismerna som leder till minskning av shunt kartläggas? Studien genomfördes på 3 hästar under allmän anestesi för att studera fördelningen av lungblodflöde 1) utan PiNO, 2) därefter med PiNO till effekt och 3) efter att PiNO avslutats. Undersökningen genomfördes med nukleärmedicinsk teknik genom scintigrafi eftersom det visade sig omöjligt att få plats med ens en liten ponny i öppning i SPECT-kameran. Fördelen med scintigrafi var att blodflödesfördelningen kunde studeras hos fullvuxna stora hästar (Figur 1).

Prövning av hypotesen att kroppen ökar sin egen produktion och frisättning av den kärlsammandragande substansen endothelin-1 för att balansera den kärlvidgande effekten av inandad NO kunde inte stärkas. Analys av plasmakoncentrationer av endothelin-1 som utfördes under och efter narkos med och utan behandling med PiNO visade inga skillnader av substansen i venblod.

2. Hur ska iNO doseras för att resultera i ett optimalt gasutbyte?

Studierna visar att kontinuerlig dosering av iNO under de första 30-45% av inandningsfasen resulterar i en signifikant förbättring av syrsättningen under 2,5 timmar anestesi. Mätning av NO i utandningsgasen visade dessutom att kortare pulser av NO ger mindre koncentration av NO i utandningsgasen vilket minskar riskerna för biverkningar för hästen men även för personalen.

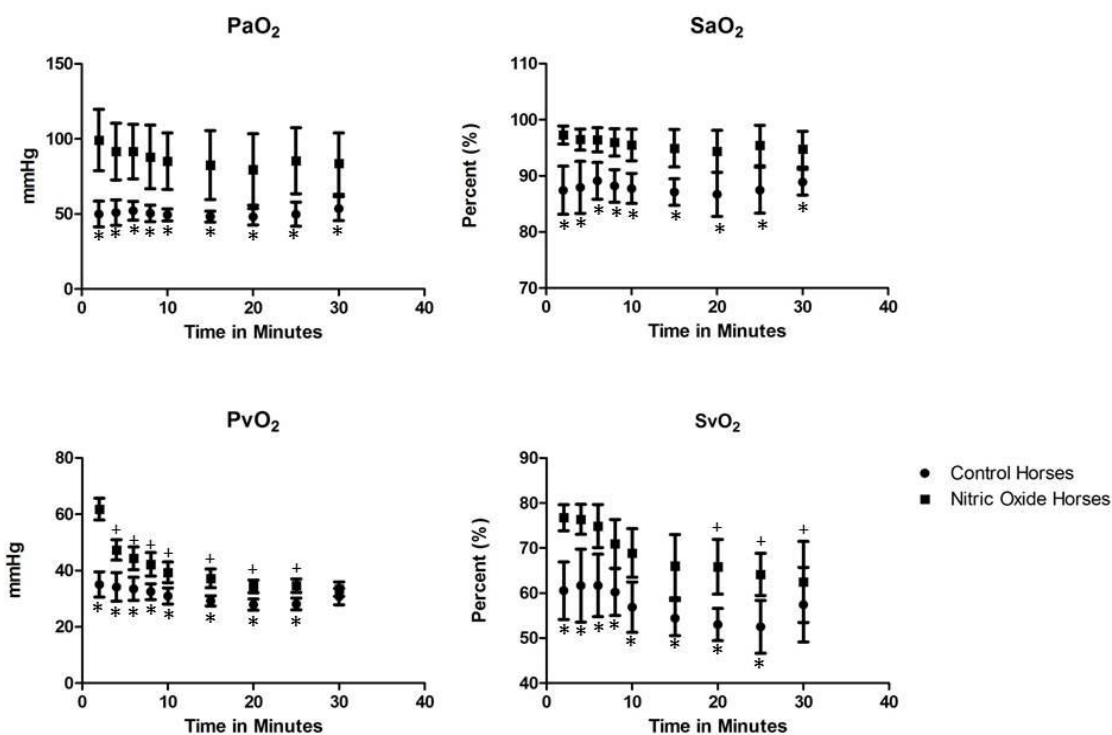


Figur 1. Bilder av relativt blodflöde före (Control), vid slutet av behandlingen med PiNO i 30 minuter (Treatment) och 30 minuter efter avslutad inhalation av PiNO (Recovery). Synfältet anges i gult på hästskissen till vänster om bilderna. Den vänstra övre kanten definieras av diafragma, den nedre gränsen av ryggraden, och högra kanten av synfältet är mot gammakameran. De gula linjerna definierar icke-beroende ventrala (med ökat flöde under PiNO; Treatment) och de vita linjerna visar den beroende (dorsala) (med minskat flöde under PiNO). Efter inandning av PiNO, ökar blodflödet i de icke-beroende ventrala regioner som är väl ventilerade (färgerna mer mot rött) medan blodflödet i de beroende ryggregionerna minskar (färgerna mer mot blått). Vid 30 minuter efter avslutad av NO-inhalation, har fördelningen av blodflödet återgått till ungefär samma som vid baslinjen (Recovery respektive Control).

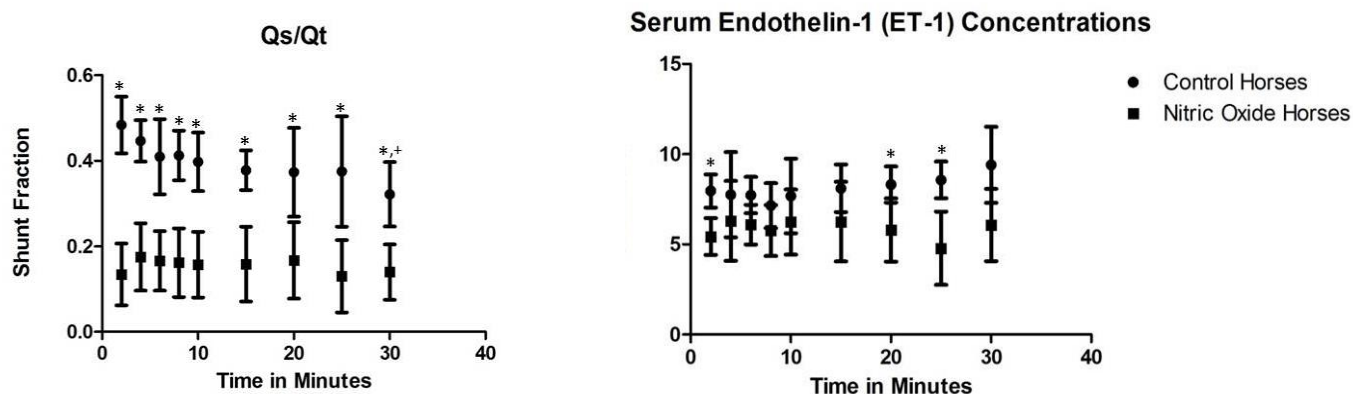
Effekt och säkerhet under uppvakning

3. Kvarstår förbättrad syresättning, efter behandling med PiNO, även i den tidiga uppvakningsperioden (till resning)?
4. Uppkommer någon rebound-effekt under uppvakningsperioden om PiNO avslutas samtidigt som narkosgasstillförseln upphör?

Den positiva effekten av PiNO i form av förbättrad syresättning kvarstod under den tidiga uppvakningsfasen (första 30 minuterna) tack vare reduktion i graden av shunt hos friska hästar (Figur 2 och 3). Detta gällde både när PiNO avslutades under pågående anestesi eller i samband med att narkosgasblandningen avslutades just innan hästen transporteras till uppvakningsboxen. Inga negativa effekter, sk ”rebound”, iaktogs rent kliniskt eller i form av ökad koncentration av endothelin-1 efter PiNO upphört. Däremot, helt oväntat, var endothelin-1 högre i kontrollhästarna under uppvakningen (Figur 3).



Figur 2. Arteriell och blandad venöst syrgastryk (PaO₂, PvO₂) och mättnad (SaO₂, SvO₂) hos hästar som vaknar (0-30 minuter) från anestesi hos hästar som behandlats med PiNO under anestesi (Nitric Oxide Horses) och de som inte fått NO (Control Horses). Data presenteras som medelvärde ± SD. * = signifikant skillnad mellan grupperna och + = signifikant skillnad över tiden.

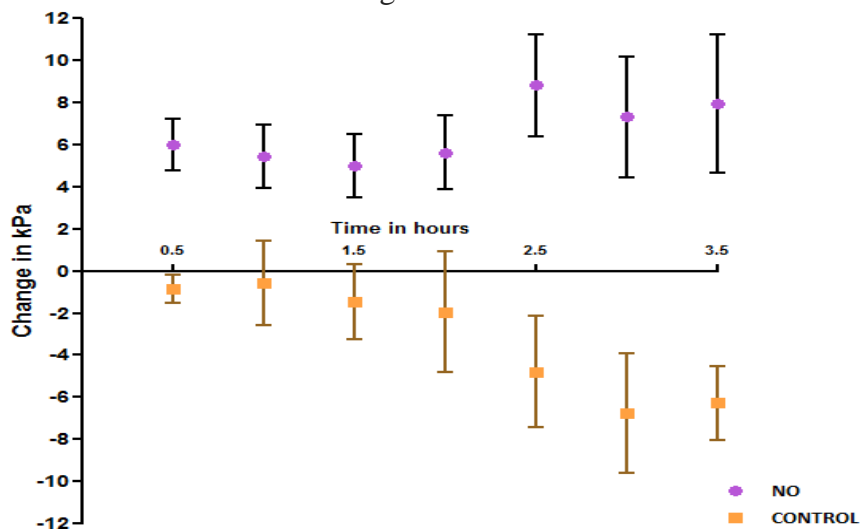


Figur 3. Shunt fraktion (Q_s/Q_t) respektive plasma endothelin (ET-1) koncentration hos hästar som vaknar från anestesi hos hästar som behandlats med PiNO under anestesi (Nitric Oxide Horses) och de som inte fått NO (Control Horses). Förkortningar se Figur 2.

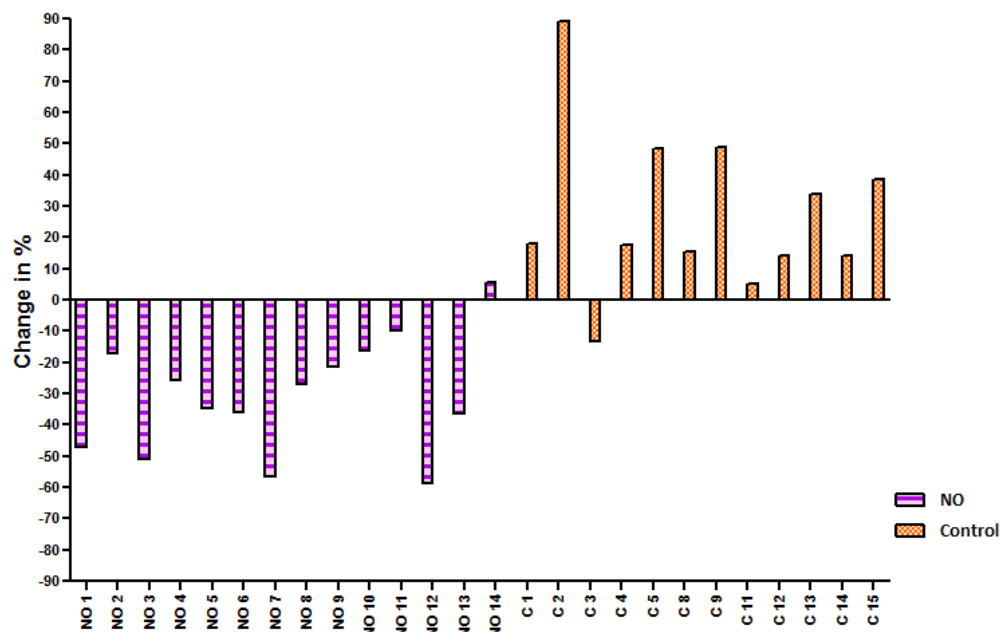
Behandling av hypoxemi med PiNO och reducerad FiO_2 vid operation av kolikhästar

5. Är behandling hypoxemi med PiNO effektiv vid anestesi av kolikhästar?
6. Är det möjligt att sänka syrgashalten i inandningsgasen från 100% till en fördelaktigare blandning av syrgas och kvävgas (50% O_2 + 50% N_2) under behandling med PiNO?

Studier för frågeställning 5 och 6 genomfördes vid Universitetsdjursjukhusets (UDS) hästklinik, i Uppsala under två år. Effekterna av PiNO studerades för att se om hypoxemi under allmän narkos på kolikhästar kan behandlas. Totalt ingick 30 hästar i denna studie och alla dessa buköppnades på grund av akut kolik som inte gick att behandla medicinskt. Femton hästar fick PiNO under narkos och 15 hästar ingick i en kontrollgrupp utan PiNO. Alla hästar som fick PiNO fick en förbättrad syresättning; ökat syretryck (PaO_2) (Figur 4), ökad syremättnad (SaO_2), ökat syreinhåll i arteriellt blod (CaO_2) och minskad alveolär-arteriell syredifferens ($P(A-a)O_2$) vilket berodde på en minskad shunt (Q_s/Q_t) (Figur 5). Shunten minskade i samtliga hästar som behandlades med PiNO medan shunten i kontrollhästarna steg.

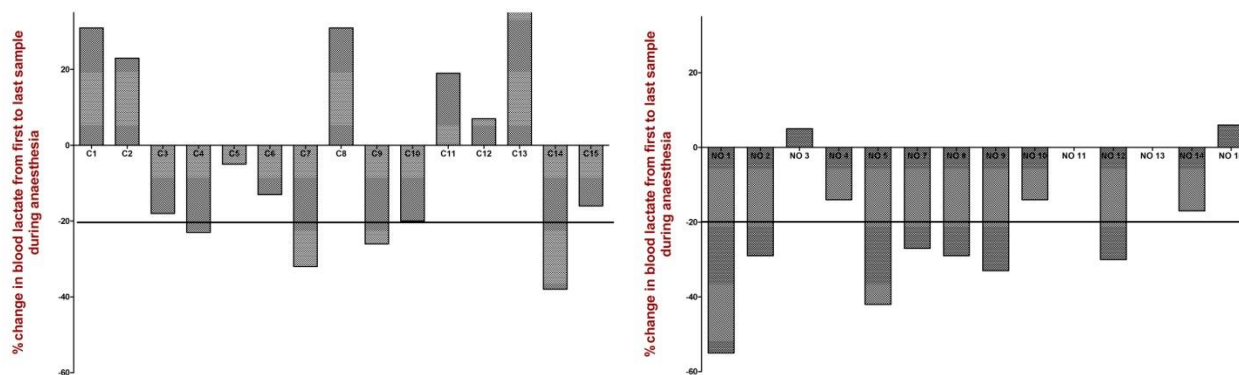


Figur 4. Förändring av PaO_2 (medelvärde \pm SEM) över tid, en jämförelse mellan hästar som får PiNO (NO) och obehandlade kontroller (Control).



Figur 5. Individuella förändringar i graden av shunt, Q_s/Q_t , (dvs hur mycket blod som flödar genom lungan utan att syresättas) under narkos, hos hästar med PiNO (NO) och obehandlade kontroller (Control). Förändringen visas i procent och jämför ursprungliga Q_s/Q_t som mättes direkt efter anestesinduktionen med Q_s/Q_t under bukoperationen.



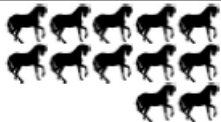





Vidare studerades om PiNO påverkade metabola och kardiovaskulära parametrar hos hästar som genomgick akut bukkirurgi till följd av kolik. Parametrarna blodlaktat, blodglukos, pH och hjärtfrekvens mättes före, under och direkt efter narkosen. Studien visar att blodlaktatkoncentrationerna minskade signifikant hos hästar som behandlades med PiNO under operationen jämfört med obehandlade kontrollhästar (Figur 6). Hästar med de högsta värdena av blodlaktat innan kirurgi visade den mest uttalade minskningen vid behandling med PiNO.



Figur 6. Individuella förändringar (%) i blodlaktatkoncentration mellan första och sista blodprovet under anestesi i kontrollhästar (vänster figur) och PiNO behandlade kolikhästar (höger figur). I PiNO behandlade hästar sjönk laktatnivåerna hos alla utom två hästar. Sju av 15 hästar visade 20% minskning eller mer i blodet laktatkoncentration från början till slutet av anestesi. I kontrollgruppen visade fem av 15 hästar en 20% minskning medan sex hästar visade en ökning av blod laktatkoncentration under operationen.

Slutligen var även avsikt var att studera om mortaliteten och förekomst av postoperativ sårinfektion kunde reduceras om syresättningen i blodet förbättrades genom PiNO behandling under anestesi vid bukkirurgi. Studien har vare sig bekräftat eller förkastat hypoteserna (Tabell 1). Huvudskälet är att antalet fall måste utökas då effekten av kirurgi och andra faktorer som tillstöter efter att hästen rest sig (efter Recovery, Tabell 1) påverkar hela postoperativa förloppet. Även arbetet med effekten av minskad syrgashalten i inandningsgasen från 100% till 50% behöver studeras vidare eftersom de individuella variationerna i utgångsstatus avseende syresättning i blodet i början av operationen är påtagliga.

Tabell 1. Överlevnad för hästarna i den kliniska studien. Varje häst representerar en individ. Utgången för 15 hästar som behandlade med PiNO under anestesi vid bukkirurgi jämfördes med 15 kontroller som inte behandlats med PiNO.

	Surgery	Recovery	Early postop	Leaving clinic
PiNO				
Control				

Diskussion

Studierna visade att behandling med pulsad inhalerad kväveoxid (PiNO) signifikant förbättrad syresättning hos friska hästar som får PiNO under anestesi i jämförelse med kontroller som inte behandlades. Vidare visade sig PiNO vara en effektiv metod för att behandla hypoxemi hos kolikhästar vid bukkirurgi. Den relativt största effekten sågs hos de mest hypoxemiska hästarna.

Samtidig användning av nuklearmedicins teknik och undersökning av fördelningen av luft och blodflöde i lungan med multipel inertgas eliminationsteknik kunde kartlägga de fysiologiska effekterna. Vid inandning av PiNO omfördelas blodflödet i lungan från de lägst belägna lungdelarna där lungan är sammanfallen till de övre lungdelarna där gasförande lungvävnad finns. På så sätt anpassas blodflödet till ventilationen vilket optimerar gasutbytet och förbättrar syresättning av blodet. Blodet styrs uppåt, mot gravitationen, och shunten av blod i de lägst belägna lungdelarna minskar.

Lungfunktionen och syresättning fungerar bäst om pulsen av NO ges under de första 30-45% av inandningsfasen. Riskerna för återandning av NO och bildningen av den toxiska gasen NO₂ i narkosapparatus andningssystem minskar också om iNO fasen hålls så kort som möjligt. Under en kort inandningsfas kommer det mesta av NO tas upp i kärlväggen och där påverka kärltonus för att sedan snabbt brytas ner i blodet. Det innebär att endast minimala koncentrationer av NO lämnar kroppen under utandningen. När doseringen av NO förlängs till mer än 50% av inandningsfasen påverkas inte den arteriella syresättning men utandningen av NO ökar. Konklusionen är därför att PiNO ska ges till effekt och under så kort fas av inandningen som möjligt.

Eftersom det fanns en möjlighet att ”rebound” kan inträffa genast efter utsättandet av behandlingen med negativa effekter i form av hypertension i lungkärnbädden undersöktes de fysiologiska effekterna efter avbrottet. Inga negativa effekter sågs vare sig kliniskt eller i form av höjda endothelin-1 koncentrationer i PiNO behandlade hästar. Istället kvarstod den förbättrade syresättning från anestesi in i den första kritiska tiden i uppvakning.

Slutligen hade vi för avsikt att studera om det var möjligt att minska syrgaskoncentration under hästanestesi om PiNO behandlingen förbättrade PaO₂ under pågående kolikoperation. Vi har inte med denna studie vare sig bekräftat eller förkastat hypotesen pga att antalet fall är för få och studien måste utökas. När det gäller frågan om överlevnad och frekvens av sårinfektion korrelerar till förbättrad syresättning måste ytterligare undersökningar genomföras.

Slutsatser

Studien har visat att pulsad inhalerad kvävemonoxid (PiNO) är en effektiv metod för att behandla hypoxemi hos friska hästar och kolikhästar vid kirurgi under allmän anestesi. Behandlingen fungerade bäst hos hästar med uttalad hypoxemi. Under studien sågs inga negativa effekter av behandlingen. Vårt långsiktiga mål är att behandling med pulsad inandad kvävemonoxid ska förbättra omvårdnaden och patientsäkerheten i samband med operation av hästar.

Publikationer , vetenskapliga

Nyman G1, Grubb TL, Heinonen E, Frendin J, Edner A, Malavasi LM, Frostell C, Högman M. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide counteracts hypoxaemia during 2.5 hours of inhalation anaesthesia in dorsally recumbent horses. *Vet Anaesth Analg*. 2012 Sep;39(5):480-7. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00740.x. Epub 2012 May 30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642513>

Tamara Grubb, Anna Edner, Jan HM Frendin, Pia Funkquist, Anneli Rydén and Görel Nyman. Oxygenation and plasma endothelin-1 concentrations in healthy horses recovering from isoflurane anaesthesia administered with or without pulse-delivered inhaled nitric oxide Article first published online: 15 JUL 2012 DOI: 10.1111/j.1467-2995.2012.00735.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2012.00735.x/pdf>

Tamara Grubb. Evaluation of Efficacy and Safety of Pulsed Inhaled Nitric Oxide in the Anesthetized Horse: Preparing for Clinical Use Doctoral Thesis, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Department of Animal Environment and Health, Skara. *Acta Universitatis agriculturae Sueciae*, 2012:100.
http://pub.epsilon.slu.se/9248/1/grubb_t_121116.pdf

Grubb T1, Frendin JH, Edner A, Funkquist P, Hedenstierna G, Nyman G. The effects of pulse-delivered inhaled nitric oxide on arterial oxygenation, ventilation-perfusion distribution and plasma endothelin-1 concentration in laterally recumbent isoflurane-anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg*. 2013 Nov;40(6):e19-30. doi: 10.1111/vaa.12037. Epub 2013 Apr 20.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vaa.12037/pdf>

Redistribution of pulmonary perfusion with improved oxygenation in anesthetized horses receiving pulse-delivered inhaled nitric oxide Tamara L. Grubb DVM, PhD; Peter F. Lord DVM, FRCVS; Mieth Berger RN, NMT; Christina Larsson; Anneli Rydén; Jan Frendin DVM, PhD; Pia Funkquist DVM, PhD; Anna Edner, DVM, Phd; Görel Nyman DVM, PhD. 2014, *AJVR*, accepted.

Publikationer, övriga

Pulsed inhaled Nitric Oxide - a possible way to treat hypoxemia in colic horses during abdominal surgery. Maja Wiklund. Examensarbete 2014:32, ISSN 1652-8697.

http://stud.epsilon.slu.se/6525/7/wiklund_m_140319.pdf

Effects of treatment with PiNO (Pulsed Inhaled Nitric-Oxide) on the metabolism in colic horses undergoing abdominal surgery. Izabella Granswed. Examensarbete 2014:46, ISSN 1652-8697.

http://stud.epsilon.slu.se/6526/7/granswed_i_140320.pdf

Resultatförmedling till näringen

Hennes studier om anestesi (narkos och smärtlindring) på häst. Avhandlingen presenteras nu i Sveriges första avhandling i ämnet djuromvårdnad. Första doktorn i djuromvårdnad

<http://www.slu.se/sv/centrumbildningar-och-projekt/hastcentrum/handelser-och-nyheter/2012/11/forsta-doktorn-i-djuromvardnad/>

Gas får sövd häst må bättre. HästSverige, Skötsel & hantering, Skadad eller sjuk häst , 2013.

<http://www.hastsverige.se/sida120.html#>

Gasen kväveoxid förbättrar syresättningen och sänker mjölksyranivåerna på kolikhästar som genomgår buköppning! AVA Nottingham. We did it! Veterinärbloggen, Hippson 2014-04

Izabella Granswed Leg.veterinär

<http://www.hippson.se/blogs/HusbloggareIzabella/index.htm?date=2014-04>