

**VERÄNDERUNGEN DES PULMONALEN  
GASAUSTAUSCHS UND DER HÄMODYNAMIK  
WÄHREND EIN-LUNGEN-BEATMUNG UNTER  
ALMITRINBISMESYLAT UND STICKSTOFFMONOXID**

**Claudia Bickel-Schumacher**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG  
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757  
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann

Eingereicht über die Klinik für Pferde  
Innere Medizin  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
im Fachbereich vertreten durch: Prof. Dr. H. H. L. Sasse

# **VERÄNDERUNGEN DES PULMONALEN GASAUSTAUSCHS UND DER HÄMODYNAMIK WÄHREND EIN-LUNGEN-BEATMUNG UNTER ALMITRINBISMESYLAT UND STICKSTOFFMONOXID**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades beim Fachbereich  
Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Claudia Bickel-Schumacher**

Tierärztin aus Villingen-Schwenningen  
(Baden-Württemberg)

Gießen 2005

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. M. Reinacher

---

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. H. L. Sasse

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Oktober 2005

**meiner Familie und meinem Mann gewidmet**

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Fragestellung .....	4
<b>2.</b>	<b>Schrifttum</b> .....	<b>5</b>
2.1	Ein-Lungen-Beatmung .....	5
2.2	Shunt.....	6
2.2.1	Definition.....	6
2.2.2	Einfluss des Herzzeitvolumens auf den Shunt .....	8
2.2.3	Einfluss der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion auf den Shunt .....	8
2.3	Ventilations-Perfusions-Verhältnis.....	13
2.3.1	Normale gravitationsabhängige Verteilung von Ventilation, Perfusion und Ventilations-Perfusions-Verhältnis.....	14
2.3.2	Verteilung der Ventilation, Perfusion und des Ventilations-Perfusions-Verhältnis in Seitenlage .....	17
2.4	Physiologie der Ein-Lungen-Beatmung.....	19
2.4.1	Verteilung der Perfusion während Ein-Lungen-Beatmung.....	19
2.5	Multiple Inert Gas Elimination Technique .....	20
2.5.1	Theoretische Grundlagen .....	21
2.6	Stickstoffmonoxid (NO) .....	23
2.6.1	Allgemeines .....	23
2.6.2	Pharmakodynamik.....	23
2.6.3	Pharmakokinetik.....	24
2.6.4	Nebenwirkungen und Toxizität von NO in der Lunge.....	24
2.7	Almitrin (Almitrinbismesylat, Vectarion®).....	25
2.7.1	Allgemeines .....	25
2.7.2	Pharmakodynamik.....	25
2.7.3	Pharmakokinetik.....	26
2.7.4	Nebenwirkungen einer Almitrintherapie .....	26
<b>3.</b>	<b>Eigene Untersuchungen</b> .....	<b>29</b>
3.1	Material und Methoden .....	29
3.1.1	Untersuchungsplan.....	29
3.1.2	Versuchstiere.....	30

3.1.3	Prämedikation, Narkose .....	31
3.1.4	Arterien-, Venenkatheter, Beatmung.....	32
3.1.4.1	Instrumentierung.....	32
3.1.5	Blasenkatheeter.....	34
3.1.6	Messzeitpunkte, Proben .....	34
3.1.7	Art der Medikamentengabe .....	37
3.1.8	Multiple Inert Gas Elimination Technique .....	38
3.1.9	Parameter.....	43
3.1.10	Meßmethoden.....	45
3.1.11	Versuchsablauf.....	47
3.2	Statistische Verfahren .....	50
3.2.1	Vergleich verschiedener NO-Konzentrationen.....	50
3.2.2	Langzeitvergleiche von Spontanverlauf, verschiedenen Almitrin- Konzentrationen, der optimalen NO-Konzentration und der Kombination beider Substanzen .....	51
3.3	Ergebnisse.....	52
3.3.1	Spontanverlauf unter Ein-Lungen-Beatmung .....	52
3.3.2	Dosisfindungsstudie .....	53
3.3.3	Vergleich von 8 ppm NO, 2 µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> Almitrin und der Kombination beider Substanzen .....	67
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>77</b>
4.1	Diskussion der Methodik.....	77
4.1.1	NO-Applikation .....	77
4.1.2	Intravenöse Almitrinzufuhr.....	77
4.1.3	Anwendung und Auswertung der Multiplen Inert Gas Elimination Technique.....	78
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	79
4.2.1	Stickstoffmonoxid.....	79
4.2.2	Almitrin .....	86
4.2.3	Vergleich von 2 µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> Almitrin mit 8 ppm NO und einer Kombination beider Substanzen .....	91
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
<b>6.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>103</b>

---

<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>135</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>137</b>
9.1.	Tabellenverzeichnis.....	137
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	137
9.3	Tabellen zu den Abb. 13a-c, 14a-c und 17a-d.....	140
	<b>Danksagung .....</b>	<b>151</b>

## 1. Einleitung

Seit Beginn der 90er Jahre wird die Thoraxchirurgie vor allem durch drei Entwicklungen gekennzeichnet: zum einen wird eine zunehmende Anzahl - vor allem diagnostischer - Eingriffe mittels Thorakoskopie durchgeführt (HARRIS et al. 1995); zum anderen werden volumenreduzierende Eingriffe beim Emphysem in der Thoraxchirurgie eingeführt (NEWSOME et al. 1997); und es wird eine steigende Anzahl an Lungentransplantationen durchgeführt (The International Society for Heart and Lung Transplantation). Diese drei Verfahren unterscheiden sich von konventionellen Techniken vor allem dadurch, dass sie eine Ruhigstellung der zu operierenden Lunge mittels seitengetrennter Beatmung zwingend erforderlich machen.

Trotz langjähriger Erfahrungen (NILSON et al. 1965) bleibt die Ein-Lungen-Beatmung aufgrund der drohenden Hypoxämie ein zentrales anästhesiologisches Problem. Während nur eine Lunge beatmet wird, werden jedoch beide Lungen weiterhin perfundiert. Diese Perfusion der nichtbelüfteten Lunge führt unweigerlich zu einer Zunahme des Shuntvolumens und zu einer Abnahme der Oxygenierung. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter Ein-Lungen-Beatmung hängt also nicht nur von der Ventilation der belüfteten Lunge ab, sondern auch von der Perfusionsverteilung zwischen beatmeter und nicht beatmeter Lunge. Eine Zunahme der Perfusion in der belüfteten Lunge führt so über eine Abnahme des Shuntvolumens zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Normalerweise reagiert die intakte Lunge auf eine Hypoxie mit einer Vasokonstriktion (VON EULER et al. 1946), welche den Anteil des transpulmonalen Shuntvolumens reduziert und damit einer Hypoxämie entgegenwirkt (MARSHALL et al. 1980; 1981; 1994). Obwohl zahlreiche Untersuchungen den Einfluss von Anästhetika (BJERTNAES 1977; ISHIBE et al. 1993; KELLOW et al. 1995) wie Ketamin (WEINREICH et al. 1980) oder Halothan und Isofluran (BENUMOF et al. 1987) und Beatmungsregime (ALFERY et al. 1981; BINDSLEV et al. 1983; COHEN et al. 1988; MALMKVIST 1989; INOMATA et al. 1997) auf diese hypoxische pulmonale Vasokonstriktion zum Gegenstand haben, stellt die Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung weiterhin ein relevantes anästhesiologisches Problem dar. Eine Untersuchung von TREMPER et al. (1984) ergab, dass 40 % der beobachteten Patienten während des thoraxchirurgischen Eingriffs unter einer relevanten Hypoxämie litten. Während einer 1998 durchgeführten Studie fanden ZAUGG et al. bei 67 % der untersuchten Patienten einen  $\text{PaO}_2$  von unter 80 mmHg, des weiteren bei 33 % der Patienten einen kritischen  $\text{PaO}_2$

Wert von unter 60 mmHg. Zur Ermittlung dieser Ergebnisse verwendeten ZAUGG et al. (1998) ein System zur kontinuierlichen Blutgasanalyse.

Da derzeit kein Untersuchungsverfahren zur Verfügung steht, das mit ausreichender Genauigkeit eine individuelle Risikoabschätzung ermöglicht, wird intensiv nach Möglichkeiten gesucht, das transpulmonale Shuntvolumen während der Ein-Lungen-Beatmung zu reduzieren. In den 80er Jahren wurden Versuche unternommen, den Blutfluss der nicht ventilierten Seite mittels mechanischer Manipulation zu reduzieren. Beispiele dafür sind die Verwendung eines Tourniquets und die Insufflation eines Ballonkatheters in die Pulmonalarterie der zu operierenden Seite (ALVERY et al. 1981).

Offensichtlich aufgrund der technischen Schwierigkeiten und der schwer abschätzbaren Risiken blieb diesen Verfahren der Einzug in die klinische Praxis verwehrt.

Statt dessen gewinnen Methoden der pharmakologischen Beeinflussung des transpulmonalen Shuntvolumens an Bedeutung. Grundsätzlich sind dabei zwei Ansätze möglich: Zum einen lässt sich eine verbesserte Oxygenierung durch eine verstärkte Vasokonstriktion innerhalb der nichtventilierten Seite erreichen. Zum anderen kann eine pulmonale Vasodilatation innerhalb der beatmeten Seite deren Ventilations-Perfusions-Verhältnisse verbessern (HEDENSTIERNA et al. 1996). Das Problem dieser letzten Methode besteht darin, dass intravenös verabreichte Vasodilatoren unspezifisch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion hemmen (JOHANSON et al. 1979) und deshalb selektiv in die pulmonale Strombahn der belüfteten Seite appliziert werden müssen. Einen Ausweg aus diesem Dilemma bietet die inhalative Verabreichung von Vasodilatoren, wie Stickstoffmonoxid (nitric oxide = NO). Infolge seiner inhalativen Applikation und der schnellen Inaktivierung durch Hämoglobin (GIBSON et al. 1957) beschränkt sich der vasodilatatorische Effekt auf die ventilerten oxygenierbaren Bereiche der Lunge (FROSTELL et al. 1991). Aufgrund des günstigen pharmakologischen Profils erlangte Stickstoffmonoxid innerhalb kurzer Zeit eine große Verbreitung in der Therapie der respiratorischen Insuffizienz, insbesondere in der Behandlung des ARDS (acute respiratory distress syndrome) (BIGATOLLO et al. 1994; MCINTYRE et al. 1995; ROSSAINT et al. 1993, 1995). Des Weiteren wird NO auch bei angeborenen Herzvitien zur Reduzierung des pulmonalarteriellen Druckes vor und nach Korrektur verabreicht. Im Gegensatz zu positiven Ergebnissen bei der Behandlung des ARDS erbrachten Versuche, mittels Stickstoffmonoxid-Inhalation die Oxygenierung während der Ein-Lungen-Beatmung zu verbessern, vorwiegend negative Resultate (FRADJ et al. 1999;

RICH et al. 1994; FREDEN et al. 1995; WILSON et al. 1997). Als mögliche Ursachen kommen vor allem eine nicht mehr zu steigernde Vasodilatation (FREDEN et al. 1996) der mit Sauerstoff beatmeten Seite und eine in Abhängigkeit vom gemischtvenösen Sauerstoffpartialdruck (PvO<sub>2</sub>) verminderte hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (DOMINO et al. 1983) der nicht ventilierten Seite infrage. Außerdem lagen die verabreichten Konzentrationen bei all diesen Studien über 20 parts per million. Neuere Studien zeigten jedoch, dass NO in Konzentrationen unter 10 ppm die arterielle Oxygenierung verbessern kann (LU 1995; GERMANN 1998; LUNDIN 1999)

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der NO-Applikation unter Ein-Lungen-Beatmung wird derzeit nach Alternativen der pharmakologischen Beeinflussung des transpulmonalen Shuntvolumens gesucht (FREDEN et al. 1996). Ein möglicher Ansatz wäre die Kombination der Stickstoffmonoxid-Inhalation mit der intravenösen Gabe von Almitrin (Almitrinbismesylat, Vectarion<sup>®</sup>, Laboratoires Servier, Neilly, Frankreich). Almitrin agiert selektiv als Vasopressor in der pulmonalen Strombahn (GOTTSCHALL et al. 1992). Der wesentliche Vorteil dieser Substanz liegt darin begründet, dass sie einen selektiven agonistischen Effekt auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion hervorruft (NAEJE et al. 1990). Bei Studien an Patienten mit einem ARDS hat sich ein additiver Effekt bei Kombination aus inhalativer NO-Applikation und intravenöser Almitringabe gezeigt (WYSOCKI et al. 1994; LU et al. 1995). Aufgrund der bekannten Wirkmechanismen erscheint auch eine additive Wirkung während der Ein-Lungen-Beatmung denkbar.

Das Ziel der geplanten Untersuchungen besteht in der Beantwortung der Frage, ob sich die Oxygenierung während der Ein-Lungen-Beatmung unter der Verabreichung von Almitrinbismesylat und Stickstoffmonoxid verbessern lässt. Weiterhin wird die Versuchsreihe mit dem Ziel durchgeführt, die optimale Dosierung einer Almitrin-Infusion, einer inhalativen Stickstoffmonoxid-Verabreichung und einer kombinierten Applikation beider Substanzen während der Ein-Lungen-Beatmung zu ermitteln. Dazu werden am experimentellen Tiermodell die hämodynamischen und respiratorischen Effekte verschiedener Konzentrationen von Almitrinbismesylat, Stickstoffmonoxid und der Kombination beider Substanzen untersucht. Aus den Ergebnissen dieser Tierversuche sollen Dosierungsrichtlinien für die Anwendung an Patienten, die sich einem Lungeneingriff unterziehen müssen, abgeleitet werden.

## 1.1 Fragestellung

1. Lässt sich während Ein-Lungen-Beatmung die Oxygenierung durch die inhalative Verabreichung von Stickstoffmonoxid (NO), die intravenöse Gabe von Almitrinbismesylat (Almitrin) und einer Kombination beider Substanzen verbessern?
2. Beeinflusst die inhalative Gabe von NO, die Almitrininfusion und eine Kombination beider Substanzen das Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter Ein-Lungen-Beatmung und welche hämodynamischen Veränderungen resultieren?
3. Welche Dosierung führt bei einer inhalativen Verabreichung von NO, einer Almitrininfusion und der Kombination beider Substanzen zu einer optimalen Beeinflussung der Oxygenierung und des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses?

## 2. Schrifttum

### 2.1 Ein-Lungen-Beatmung

Unter Ein-Lungen-Beatmung (ELB) versteht man die absichtliche Ventilation nur einer Lunge unter Narkose. Diese Methode wurde in der Thoraxchirurgie entwickelt, um die transbronchiale Ausbreitung von Lungeninfektionen während der Anästhesie zu verhindern (BJÖRK et al. 1950, 1953). Durch die Einführung doppellumiger Endotrachealtuben (BJÖRK 1950; ROBERTSHAW 1962; ZEITLIN et al. 1965) durch BJÖRK und CARLENS (1950) konnte die Technik verbessert und die Indikation erweitert werden. Heute wird die ELB nicht nur bei Eingriffen an den Atmungsorganen wie z.B. Lobektomie, bronchopleuralen Fisteln oder Pneumonektomie, sondern auch während Eingriffen an anderen Thoraxorganen (Resektion thorakaler Aortenaneurysmen, Ösophagus) angewendet (BENUMOF 1985). Doppellumentuben ermöglichen das Operieren an der unbeweglichen, kollabierten Lunge und erleichtern neben dem eigentlichen Eingriff an Lunge und Bronchus auch das Erkennen und Behandeln unter Umständen lebensgefährlicher Blutungen durch bessere Sicht auf die Gefäße (NEWMAN et al. 1961; TARHAN et al. 1971; PAPPIN 1979).

Den chirurgischen Vorteilen (übersichtliches Operationsgebiet etc.) steht die Gefahr der systemischen Hypoxie gegenüber (KHANAM et al. 1973; KERR et al. 1974; TORDA et al. 1974). Hauptgrund für eine systemische Hypoxie unter ELB ist ein fortbestehender Blutstrom zur unbelüfteten, atelektatischen Lunge, wodurch eine Erhöhung des Shunts verursacht wird (KERR et al. 1974; TORDA et al. 1974).

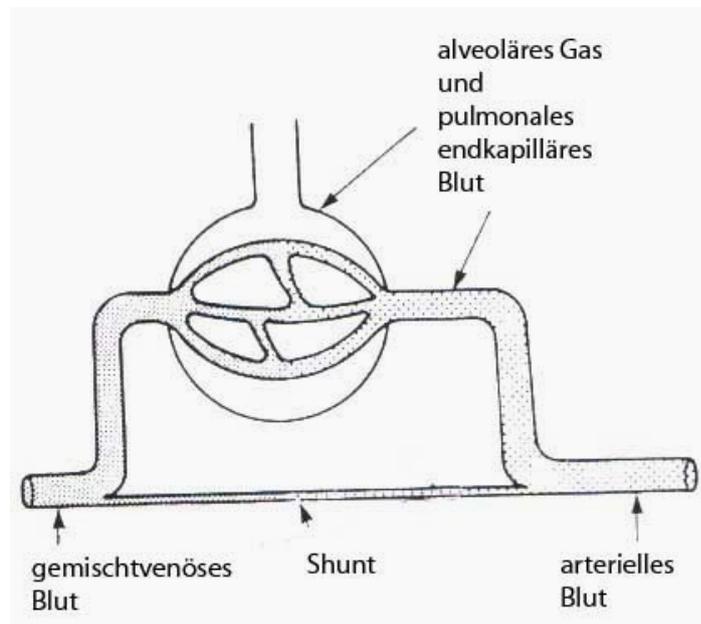
Durch diesen, im Vergleich mit der Zwei-Lungen-Beatmung (ZLB), vergrößerten Shunt ist es zu erklären, dass bei gleicher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration und gleichem hämodynamischen sowie metabolischen Status die arterielle Oxygenierung bei ELB schlechter und der arterielle Sauerstoffpartialdruck niedriger sind als bei ZLB (TARHAN et al. 1971).

Im Gegensatz zur schlechteren O<sub>2</sub>-Aufnahme bei ELB ist die CO<sub>2</sub>-Clearance nicht wesentlich vermindert. Die beatmete Lunge kann genügend CO<sub>2</sub> eliminieren, um die nichtbelüftete Lunge zu kompensieren, da CO<sub>2</sub> viel schneller diffundiert als O<sub>2</sub> (LUNDING et al. 1967; KERR et al. 1973).

## 2.2 Shunt

### 2.2.1 Definition

NUNN (2000) versteht unter „physiologischem Shunt“ den Grad der Beimischung von gemischt-venösem Blut zu pulmonalem endkapillärem Blut, der benötigt wird, um die beobachtete Differenz zwischen arteriellem und pulmonal endkapillärem Sauerstoffpartialdruck zu verursachen.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des anatomischen Shunts (NUNN 2000).

Der „physiologische Shunt“ setzt sich nach NUNN (2000) zusammen aus dem anatomischen Shunt und dem shuntähnlichen Effekt.

#### 2.2.1.1 Anatomischer Shunt

Nur ein Teil des „physiologischen Shunts“ besteht aus Blut, welches dem arterialisierten System zufließt, ohne belüftete Lungenareale durchströmen zu haben. Dieser Anteil wird „anatomischer Shunt“ genannt.

Der anatomische Shunt setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen (BENUMOF 1991):

- Bronchial- und Pleuravenen

Die Ernährungsgefäße der Bronchien und der Pleura entstammen dem großen Kreislauf. Der Großteil ihres venösen Blutes wird unter Umgehung von Alveolen von den Pulmonalvenen gesammelt und somit ohne Oxygenierung dem linken Ventrikel zugeführt.

- Arteriovenöse Anastomosen

In der Lunge besteht eine arteriovenöse Anastomosenkette zwischen A. und V. pulmonalis. Diese Anastomosen sind normalerweise geschlossen, können sich aber im Falle akuter pulmonaler Hypertonie, wie z. B. bei Lungenembolie, öffnen und den Shunt vergrößern.

- Ösophagusvenen

Über Venen des Mediastinums und der Bronchien bestehen Verbindungen zwischen den Abflussgefäßen des Ösophagus und der V. pulmonalis.

- Vv. thebesii

Die Vv. thebesii versorgen das Myokard des linken Herzens und haben ihren Ursprung und Abfluss ins linke Herz.

Atelektasen, Bronchusverschluss und angeborene Herzfehler mit Rechts-Links-Shunt können ebenfalls zum anatomischen Shunt beitragen.

Allen Bestandteilen des anatomischen Shunts ist gemeinsam, dass in dem Blutstromgebiet durch die Lunge ein Ventilations-Perfusions-Verhältnis von Null herrscht. Das heißt, dass Blut, wie z.B. im Falle der Bronchialgefäße und der Vv. thebesii, dem arterialisierten Blut unter gänzlicher Umgehung von Alveolen zufließt, oder dass es, wie z.B. beim Bronchusverschluss, zwar an den Alveolen vorbeiströmt, diese aber nicht belüftet werden.

### 2.2.1.2 Shuntähnlicher Effekt

Im Gegensatz zu dem anatomischen Shunt, dessen Ventilations-Perfusions-Verhältnis gleich Null ist, liegt dem shuntähnlichen Effekt ein Ventilations-Perfusions-Verhältnis zugrunde, welches kleiner als normal, jedoch größer als Null ist. Dieser Effekt kommt durch einen normalen oder erhöhten Blutstrom durch minderbelüftete Alveolen zustande (NUNN 2000).

Dabei muss dem shuntähnlichen Effekt auch die Auswirkung eines erniedrigten gemischt-venösen Sauerstoffpartialdruck infolge eines erniedrigten Herzzeitvolumens oder eines erhöhten Sauerstoffverbrauches zugerechnet werden (siehe Abschnitt 2.2.2.). Unter den extremen Bedingungen der völligen Atelektase einer Lunge unter ELB ist der verbleibende Blutstrom durch die kollabierte Lunge die den Shunt hauptsächlich beeinflussende Größe.

### **2.2.2 Einfluss des Herzzeitvolumens auf den Shunt**

Eine Senkung des Herzzeitvolumens (HZV) bewirkt bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch eine Erhöhung der  $O_2$ -Ausschöpfung ( $O_2$ -Extraktion), was wiederum zu einer Verminderung des Sauerstoffgehaltes im gemischt-venösem System führt. Da entsprechend der gesteigerten  $O_2$ -Extraktionsrate der Sauerstoffgehalt des gemischt-venösen Blutes sinkt, das dem arteriellen Blut ohne Oxygenierung zugeführt wird, nimmt der gegebene Shunt bei erniedrigtem HZV an Größe zu. Dies wiederum führt zu einer weiteren Senkung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (KELMAN et al. 1967; VAN AKEN et al. 1981).

Der gleiche Effekt ist bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch, z.B. durch exzessive Stimulation des sympathischen Nervensystems, Hyperthermie oder Zittern, zu beobachten (BENUMOF 1991).

Eine Erhöhung des HZV bewirkt eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes, was wiederum die Fähigkeit der Lungengefäße zur Vasokonstriktion mindert (siehe Abschnitt 2.2.3.). Die Hemmung der Vasokonstriktion führt zu einer Zunahme des Shunts. Eine Erhöhung des HZV kann also über eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes eine Vergrößerung des Shunts und damit eine verminderte Oxygenierung bewirken (BENUMOF 1991).

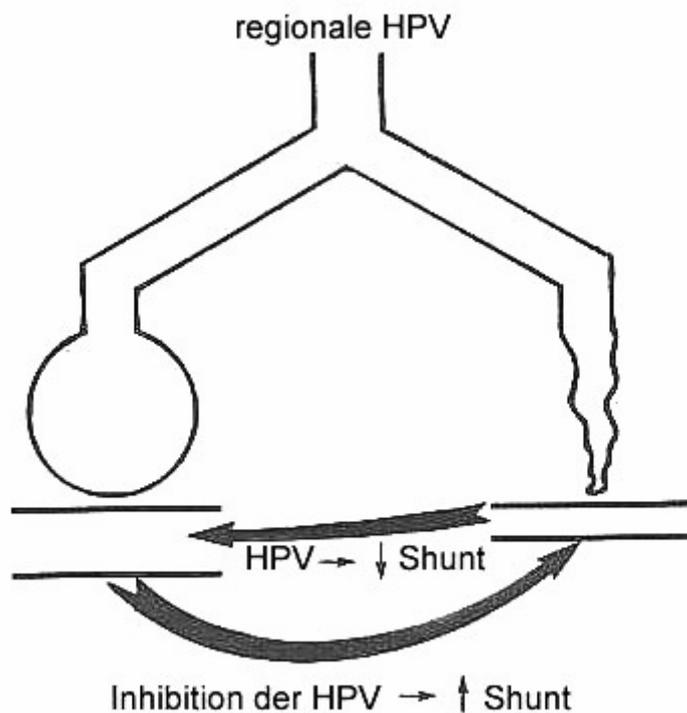
### **2.2.3 Einfluss der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion auf den Shunt**

#### **2.2.3.1 Definition und Bedeutung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion**

In der Lunge wird das Blut unter physiologischen Bedingungen bei jeder Passage mit Sauerstoff gesättigt. Voraussetzung dafür ist ein optimales Zusammenspiel von Ventilation und Perfusion. Zur Erfüllung dieser Aufgabe besitzt die Lungenzirkulation spezielle Regulationsmechanismen, die sich grundlegend von denen der systemischen Zirkulation unterscheiden: Die Lunge reagiert auf alveoläre Hypoxie mit einer Vasokonstriktion, wohingegen Hypoxie im systemischen Gefäßbett eine Vasodilatation verursacht (STAUB 1985).

---

Dieses Phänomen der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) wurde 1946 durch VON EULER und LILJESTRAND systematisch untersucht, weswegen die HPV heute noch als Euler-Liljestrand-Reflex bezeichnet wird. In ihren Experimenten untersuchten VON EULER und LILJESTRAND jedoch nicht die Vasokonstriktion pulmonaler Gefäße, sondern sie registrierten, wie sich der pulmonalarterielle Druck auf die Variation der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration hin veränderte. Unter einer alveolären Hypoxie war ein Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes zu beobachten. VON EULER und LILJESTRAND folgerten, dass diesem Befund ursächlich eine aktive Konstriktion pulmonaler Gefäße zugrunde liegen müsse. Des weiteren nahmen sie an, dass diese Vasokonstriktion während regionaler Hypoxie zu einer Umverteilung der Perfusion von hypoxischen zu besser oxygenierten Lungenarealen führen müsse (HUGHES 1975; EVANS et al. 1977). Diese Hypothese, dass die Durchblutung relativ schlecht ventilierter und somit hypoxischer Abschnitte durch die Vasokonstriktion vermindert und der Blutstrom somit in solche Gebiete kanalisiert wird, in denen ein großes Sauerstoffangebot besteht, also günstigere Bedingungen für einen effektiven Gasaustausch herrschen, konnte in späteren Studien bestätigt werden (LILJESTRAND 1958; FOWLER et al. 1963; BARER et al. 1970; THEWS 1987; FINSTERER 1989).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der regionalen hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV). HPV in hypoxischen Lungenarealen führt zu einer Umverteilung des Blutflusses von den hypoxischen zu den normoxischen Lungenarealen. Dies führt zu einer Verminderung des Shuntflusses. Eine Inhibierung der HPV führt zu einer Shuntzunahme in den hypoxischen Bereichen, wodurch der  $\text{PaO}_2$  sinkt (BENUMOF 1991).

### 2.2.3.2 Mechanismus der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion

Das Phänomen der HPV tritt in erster Linie bei pulmonalen Arteriolen mit einem Durchmesser von ungefähr 200  $\mu\text{m}$  auf. Diese Arteriolen sind den Bronchien und Alveolen unmittelbar benachbart, was ihnen die sofortige Wahrnehmung einer eventuellen Hypoxie erlaubt (KATO et al. 1966; BERGOFISKY 1974).

Zwei mögliche Mechanismen zur Auslösung der HPV werden diskutiert:

- Alveoläre Hypoxie hat einen direkten Einfluss auf den Tonus glatter Gefäßmuskeln.

Durch Untersuchungen an Katzen wurde gezeigt, dass eine alveoläre Hypoxie direkt zur Konstriktion kleiner Pulmonalarterien führt und dabei mit einer Membrandepolarisation und der Erzeugung eines kalziumabhängigen Aktionspotentials einhergeht (HARDER et al. 1985a, 1985b; MADDEN et al. 1985; WEIR et al. 1995).

Des weiteren stimuliert Hypoxie die metabolische Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur der pulmonalen Strombahn und beschleunigt die Bildung von ATP im Rahmen der Glykolyse (DETAR et al. 1971,1972), wogegen Hypoxie abschwächend auf den Metabolismus im systemischen Gefäßbett wirkt (BENUMOF 1991). In Experimenten induzierten Inhibitoren der Glykolyse und der oxydativen Energieproduktion eine Hemmung der pulmonalen Vasokonstriktion und somit der HPV (McMURTRY et al. 1988).

- Eine durch Hypoxie induzierte Freisetzung eines Vasokonstriktors und/oder eine durch Hypoxie unterdrückte Produktion eines Vasodilatators.

Alternativ oder ergänzend zur direkten Einwirkung alveolärer Hypoxie auf die glatte Gefäßmuskulatur wird die Rolle von vasoaktiven Substanzen als Mediatoren der HPV diskutiert. Dazu zählen unter anderem: Histamin (HAAS et al. 1972), Angiotensin 2 (BERGOFKY 1974) und Serotonin (HAUGE 1968; McMURTRY et al. 1988). Bisher konnte jedoch keine Substanz definitiv als der für die HPV verantwortliche Vasokonstriktor identifiziert werden.

Wahrscheinlich wird der Tonus pulmonaler Gefäße über ein Gleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorisches Stimuli aufrecht erhalten. In diesem Falle könnte ein Anstieg des Gefäßtonus entweder durch vermehrte Produktion bzw. Freisetzung vasokonstringierender Substanzen oder auch durch die Hemmung der Produktion bzw. Freisetzung vasodilatierender Substanzen bewirkt werden.

Jedoch konnte, abgesehen von einer leichten Zunahme des pulmonalen Gefäßtonus, mit der Inhibierung vasodilatatorischer Substanzen, wie z.B. Adenosin oder vasodilatatorische Prostaglandine keine der normalen Hypoxieantwort entsprechende Reaktion ausgelöst werden (VOELKEL 1986). In Untersuchungen von JOHNS et al. (1989) und RODMAN et al. (1990) wurde postuliert, dass die Hemmung der basalen NO-Bildung die Ursache für die Konstriktion isolierter hypoxischer Gefäßringe, welche aus Pulmonalarterien von Kaninchen bzw. Ratten gewonnen wurden, sein könnte. Demgegenüber konnten in Studien an der isoliert perfundierten Katzenlunge durch Anwendung von NO-Inhibitoren keine Effekte auf den basalen Gefäßtonus nachgewiesen werden (YAMAGUCHI et al. 1989). Die alleinige Inhibierung von NO ist somit nicht in der Lage, die HPV zu erklären.

Zusammenfassend muss bemerkt werden, dass die der HPV zugrunde liegenden Mechanismen noch immer nicht vollständig geklärt sind. Nach CUTAIA et al. (1990) scheint die HPV die Synthese einer komplexen Serie von Abläufen zu sein, beginnend mit der Wahr-

nehmung von Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes auf zellulärer Ebene, an die sich sowohl direkte, als auch mediatorvermittelte Ereignisse anschließen.

### **2.2.3.3 Beeinflussung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion**

Verschiedene Faktoren können die HPV inhibieren und dadurch über eine verstärkte Perfusion hypoxischer oder atelektatischer Lungenareale den Shunt erhöhen, wodurch der arterielle Sauerstoffpartialdruck sinkt.

Verschiedene Inhalationsnarkotika wie Lachgas (BENUMOF et al. 1975; BJERTNAES et al. 1977; MATHERS et al. 1977), Halothan (BJERTNAES et al. 1980) und Methoxyfluran (MARIN et al. 1979) inhibieren die HPV. Entgegen früheren Annahmen beeinflusst Isofluran die HPV nicht (SAIDMAN et al. 1982). Intravenös applizierte Anästhetika wie Fentanyl (BJERTNAES et al. 1980) oder Ketamin (WEINREICH 1980; REES et al. 1984) haben keinen hemmenden Einfluss auf die HPV.

Säure-Base-Störungen haben ebenfalls einen Einfluss auf die HPV. Ein Abfall des alveolären oder arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes auf unter 30 mmHg hemmt die HPV. Eine metabolische Alkalose verursacht eine pulmonale Vasodilatation und wirkt dadurch der HPV entgegen (BENUMOF et al. 1976; NOBLE et al. 1981). Sowohl die metabolische als die respiratorische Azidose lösen eine pulmonale Vasokonstriktion aus. Im Falle der Azidose ist nicht das molekulare CO<sub>2</sub> entscheidend, sondern die Wasserstoffionenkonzentration. Wasserstoffionen sind ein direkter Stimulus für die pulmonale Gefäßmuskulatur und lösen dadurch unmittelbar eine Vasokonstriktion aus, welche die HPV potenziert (RUDOLPH et al. 1966; HARVEY et al. 1967; MALIK et al. 1973).

Die Lungengefäße sind mit nur relativ wenig glatter Muskulatur ausgestattet. Selbst hypoxisch konstringierte Gefäße beginnen zu dilatieren, wenn der pulmonalarterielle Druck ansteigt (SEANLON et al. 1978; GARDAZ et al. 1983). Dadurch ist der pulmonalarterielle Gefäßdruck, gegen den sich die Gefäße kontrahieren müssen, eine wesentliche Determinante des Ausmaßes der HPV (BENUMOF et al. 1975). Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck kann z.B. im Falle einer ELB eine effektive Umverteilung des Blutes von der hypoxischen zur nicht-hypoxischen Lunge verhindern (BENUMOF 1975).

Ein weiterer Faktor, welcher die HPV beeinflussen kann ist der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck. Der Mechanismus der Inhibition der HPV bei hohem gemischt-venösen Sauerstoffpartialdruck beruht wahrscheinlich auf einer Rückdiffusion von Sauerstoff, was

bewirkt, dass die Sauerstoffspannung entweder der Gefäße oder der interstitiellen oder der alveolären Räume, oder von allen, über die HPV-Schwelle gesteigert wird (DOMINO et al. 1983).

Liegt ein niedriger gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck vor, sinkt die alveoläre Sauerstoffspannung im normoxischen Kompartiment auf ein Niveau, das ausreicht, um eine HPV in der mutmaßlich „normoxischen“ Lunge zu bewirken. Die HPV in der „normoxischen“ Lunge steht mit der HPV in der ursprünglich hypoxischen Lunge in Konkurrenz und gleicht diese aus. Dies bewirkt, dass keine Umleitung des Blutflusses von der offensichtlich stärker hypoxischen Lunge mehr stattfindet (BENUMOF et al. 1981; PEASE et al. 1982).

### **2.3 Ventilations-Perfusions-Verhältnis**

Das Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Gesamtlunge ist definiert als der Quotient aus alveolärer Lungenbelüftung pro Minute und pulmonalem Blutstrom pro Minute (NUNN 2000). Es drückt die Relation von Ventilation und Perfusion in jedem betrachteten Lungengebiet aus.

Entsprechend der Gesamtlunge kann das Ventilations-Perfusions-Verhältnis auch für jede einzelne Alveole definiert werden. Nicht alle Alveolen und Kapillaren sind funktionell gleichwertig, vielmehr herrscht eine ungleichmäßige Verteilung von Ventilation und Perfusion, Verteilungsstörungen, die sich in unterschiedlichen Ventilations-Perfusions-Verhältnissen ausdrücken. In den Alveolen, die wenig Belüftung im Vergleich zur Durchblutung erhalten, also relativ hypoventiliert sind, ist der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut gering. Ist im Extremfall die Belüftung gleich Null, so ist der Sauerstoffpartialdruck im zugeführten gemischt-venösen Blut gleich dem fortgeleiteten arteriellen Blut, da über die Alveolen kein Sauerstoff zugeführt wird (PIIPER et al. 1975). Diese Bereiche bezeichnet man als Shunt (siehe Abschnitt 2.2.).

Im Gegensatz zum Shunt, bei dem das Ventilations-Perfusions-Verhältnis gegen Null geht, gibt es Bereiche in der Lunge, die zwar ventiliert, aber nicht perfundiert werden. Diese Bereiche werden als Totraum bezeichnet (WEST 1977), wobei hier das Ventilations-Perfusions-Verhältnis gegen unendlich geht. Da der Totraum zwar ausreichend ventiliert, aber nur minder oder überhaupt nicht perfundiert wird, nimmt die eingeatmete Luft in diesen Bereichen praktisch nicht am Gasaustausch teil (SPÖRRI 1987; WITTKÉ 1987).

Man unterscheidet einen anatomischen und physiologischen Totraum. Der anatomische Totraum besteht aus dem gesamten Hohlraumsystem des Respirationsapparates mit Ausnahme der Bronchioli respiratorii und Lungenalveolen, also dem Cavum nasi, dem Pharynx, dem Larynx, der Trachea und dem Arbor bronchialis. Der physiologische Totraum ist eine funktionelle Größe und stellt keinen anatomisch abgrenzbaren Raum dar. Er besteht aus demjenigen Teil der Atmungsluft, welche nicht am Gasaustausch teilnimmt. So beinhaltet der physiologische Totraum also den anatomischen Totraum und zusätzlich noch die Luft in jenen Alveolen, die zwar ventilert, aber nicht oder nur mangelhaft perfundiert sind. Außerdem gehört zum physiologischen Totraum die Luft in abnorm großen Alveolen (z.B. beim Lungenemphysem), in denen die zentralen Luftpartien zu weit von den alveolären Kapillaren entfernt sind, um am Gasaustausch teilnehmen zu können (SPÖRRI 1987; WITTKKE 1987)

Die Lunge besitzt viele unterschiedliche Bezirke mit jeweils einer bestimmten Ventilation und Perfusion, die man als funktionelle Kompartimente mit jeweils einem bestimmten Ventilations-Perfusions-Verhältnis beschreiben kann. Extrempunkte eines gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses sind zum einen der Shunt mit völlig fehlender Ventilation der Alveole und zum anderen der Totraum mit ausschließlicher Ventilation der Alveole. Dazwischen liegen Lungenkompartimente mit überwiegender Ventilation (high  $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ ), Bereiche mit optimalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis (normal  $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ ) und Kompartimente mit überwiegender Perfusion (low  $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$ ) (WEST 1977). In der gesunden Lunge liegen über 95% der Kompartimente im normal Ventilations-Perfusions-Bereich (WEST 1974).

### **2.3.1 Normale gravitationsabhängige Verteilung von Ventilation, Perfusion und Ventilations-Perfusions-Verhältnis**

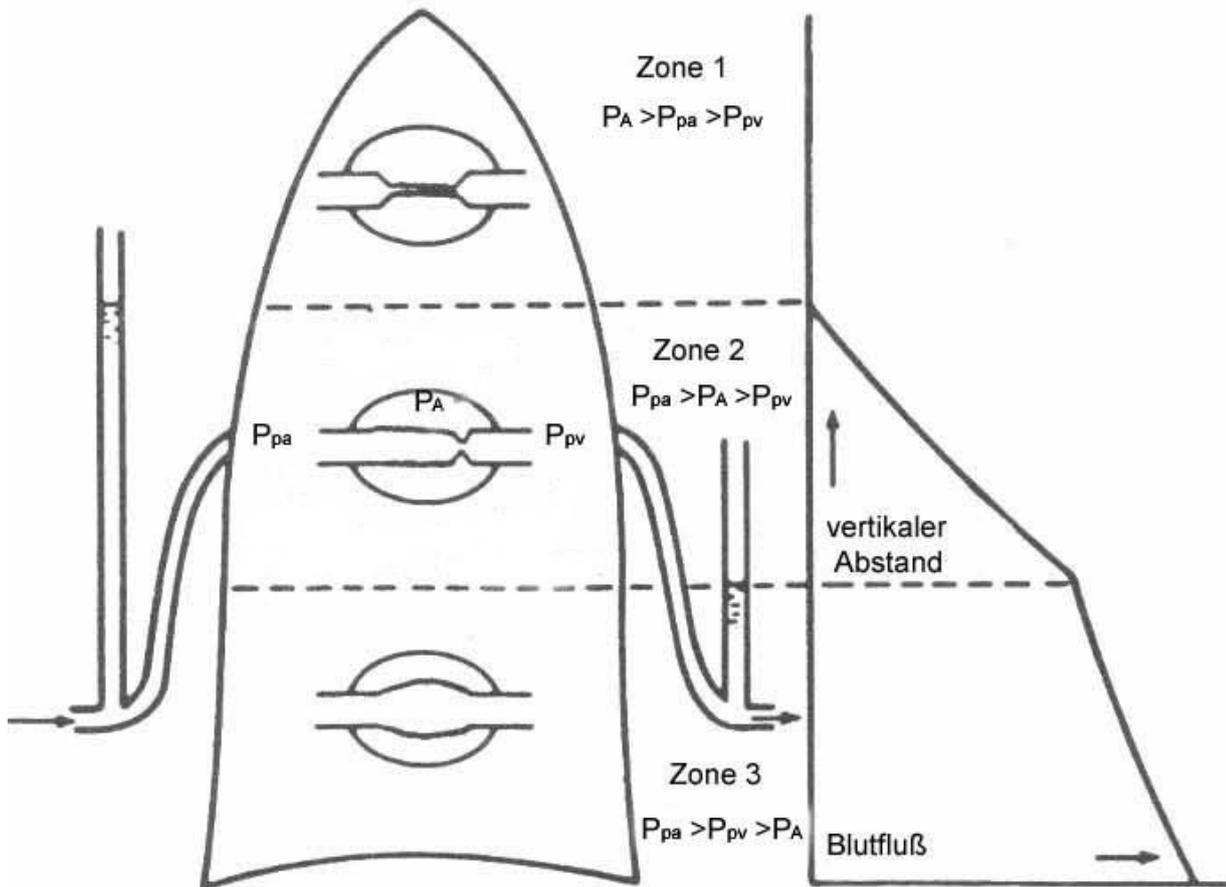
Die Ausdehnung der Lunge ist nicht in allen Lungenabschnitten gleich groß. Entsprechend den geringen Erweiterungen des Brustraumes in den kranialen Teilen wird das Lungengewebe der Spitzenlappen weniger ventilert als dasjenige der Zwerchfelllappen. Außerdem ist die Dehnbarkeit der Lunge im Gebiet der Lungenwurzel und somit die Ventilation geringer als in den peripheren Teilen (SPÖRRI 1987; WITTKKE 1987).

Des weiteren verursacht die Schwerkraft in vertikaler Richtung einen Gradienten des Intrathorakaldruckes (Pleuradruck), welcher wiederum Unterschiede im regionalen alveo-

lären Volumen, in der Compliance und der Ventilation bewirkt (BENUMOF 1991). Die Compliance ist das Maß für die Dehnbarkeit des Lungen-Thorax-Systems und errechnet sich aus dem Quotienten aus Lungenvolumenänderung und Intrathorakaldruckänderung. Ein großer Compliance-Wert bedeutet leichte Lungendehnbarkeit, ein kleiner Compliance-Wert hingegen eine geringe Lungendehnbarkeit (SPÖRRI 1987; WITTKÉ 1987). Die Compliance ist abhängig vom Intrathorakaldruck, welcher in den ventralen Lungenregionen am wenigsten negativ ist. Deshalb nimmt die Compliance nach ventral hin zu (HOPPIN et al. 1969). Die Alveolen in diesen Gebieten sind stärker komprimiert und somit vergleichsweise kleiner als weiter oben gelegene, relativ wenig komprimierte Alveolen (MILIC-EMILI et al. 1966). Ventral gelegene Gebiete der Lunge besitzen somit eine relativ gute Compliance, höher gelegene Lungengebiete besitzen eine relativ kleine Compliance. Aus diesem Grund wird der größte Anteil des Atemzugvolumens bevorzugt in die ventralen Alveolen verteilt, da diese sich pro Einheit der Druckänderung mehr ausdehnen können.

Für die Lungenperfusion ergibt sich ebenfalls ein schwerkraftbedingtes Verteilungsmuster, was bedeutet, dass die ventralen Bereiche der Lunge stärker perfundiert werden (JARVIS et al. 1992).

Nach dem Modell von WEST (1979) wird die Verteilung der Perfusion außerdem vom Alveolardruck, dem pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalen Venendruck bestimmt. Die Kontraktion des rechten Ventrikels überträgt im Hauptstamm der Pulmonalarterie kinetische Energie auf das Blut. Der größte Teil dieser Energie wird für den Aufbau eines vertikalen hydrostatischen Druckgradienten gebraucht und der absolute pulmonalarterielle Druck vermindert sich lungenaufwärts in senkrechter Richtung. Bei einer bestimmten Höhe über dem Herzen wird der pulmonalarterielle Druck gleich Null gegenüber der Atmosphäre und noch weiter lungenaufwärts wird er negativ (WEST et al. 1964). In diesem Gebiet übersteigt dann der Alveolardruck den Druck in der Pulmonalarterie und den pulmonalen Venendruck. Aus diesem Grund sind die Gefäße in diesem Gebiet der Lunge kollabiert und es besteht keine Perfusion (Zone 1). Bei normalen Bedingungen existieren nur wenige oder gar keine Gebiete der Zone 1 in der Lunge. Die Anzahl kann jedoch ansteigen, wenn der pulmonalarterielle Druck verringert ist (wie im Volumenmangelschock) oder, wenn der Alveolardruck ansteigt (wie bei Überdruckbeatmung).



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Verteilung des Blutflusses in der Lunge in aufrechter Position (WEST 1979).

$P_{pa}$  pulmonal arterieller Druck  
 $P_{pv}$  pulmonal venöser Druck  
 $P_A$  Alveolardruck

Weiter lungenabwärts wird der pulmonalarterielle Druck im Vergleich zum alveolären Druck positiv und es kommt zum Blutfluss, wenn er den Alveolardruck übersteigt (Zone 2). Da der Alveolardruck immer noch größer ist als der pulmonale Venendruck, wird der Blutfluss von der Differenz des pulmonalarteriellen Druckes und des Alveolardruckes bestimmt (PERMUTT et al. 1962).

In den ventralen Bereichen der Lunge kommt es zu dem Punkt, wo der pulmonale Venendruck positiv im Vergleich zum alveolären Druck wird und den Alveolardruck ebenfalls übersteigt. In diesem Gebiet wird der Blutfluss durch die pulmonal arteriovenöse Druckdifferenz bestimmt (Zone 3). Da in der Zone 3 der pulmonalarterielle Druck sowie der pulmonale Venendruck größer sind als der Alveolardruck ist das Kapillarsystem ständig

offen und es kommt zu einem kontinuierlichen Blutfluss. Im unteren Bereich der Zone 3 verursacht die Schwerkraft, dass der pulmonalarterielle Druck ebenso wie der pulmonale Venendruck ansteigen. Da jedoch der Druck außerhalb der Gefäße, vor allem der Intrathorakaldruck, weniger stark ansteigt, nimmt der Blutfluss nach ventral stetig zu.

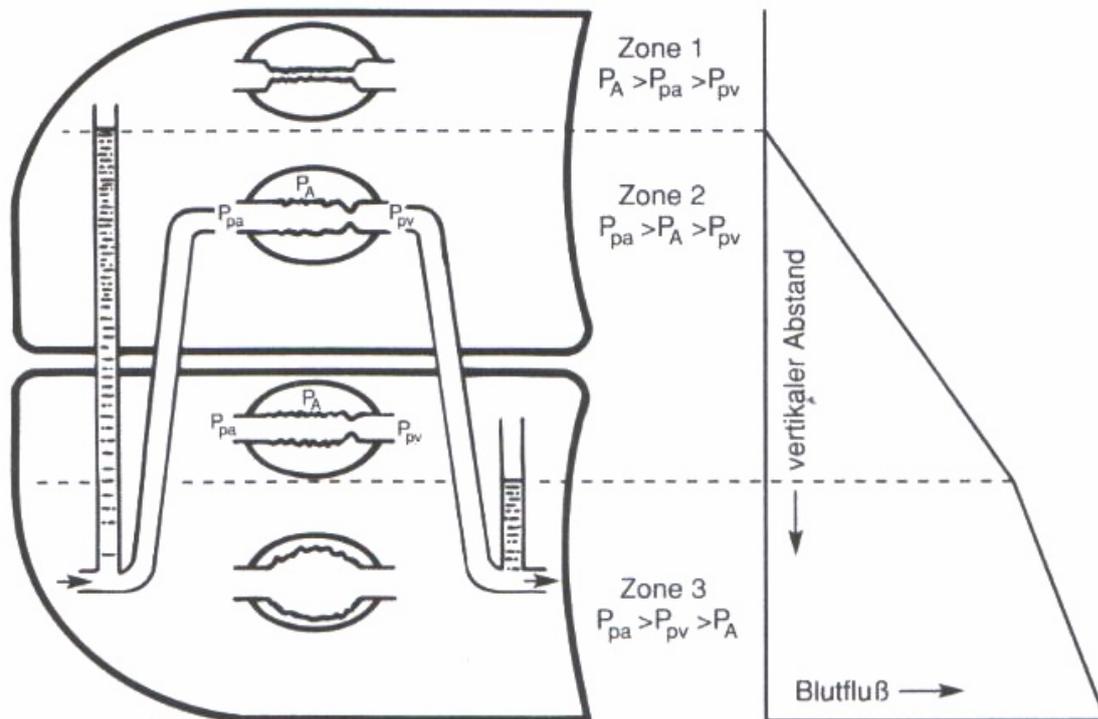
Es muss jedoch bedacht werden, dass sowohl die Atmung als auch der pulmonale Blutfluss periodische Phänomene sind. Aus diesem Grund ändern sich alle beteiligten Drücke ständig und die Beziehungen zwischen ihnen werden dynamisch durch die kardialen und respiratorischen Zyklen bestimmt (BENUMOF 1991).

Sowohl der Blutfluss als auch die Ventilation nehmen bei normaler aufrechter Haltung in Abwärtsrichtung zu. Da jedoch der Blutfluss sehr viel stärker ansteigt als die Ventilation, fällt das Ventilations-Perfusions-Verhältnis zuerst rasch, später langsamer ab (BENUMOF 1991), sodass die ventralen Alveolen im Verhältnis zu ihrer Ventilation relativ überperfundiert sind, was die gleichen Auswirkungen wie eine Hypoventilation besitzt (WEST 1962).

### **2.3.2 Verteilung der Ventilation, Perfusion und des Ventilations-Perfusions-Verhältnis in Seitenlage**

Die Schwerkraft verursacht in der Seitenlage bei geschlossenem Thorax ebenfalls einen vertikal wirkenden Gradienten in der Verteilung des pulmonalen Blutflusses, was eine stärkere Perfusion der unteren Lunge nach sich zieht. Den gleichen Effekt besitzt die Schwerkraft dem Intrathorakaldruck gegenüber. Dies führt zu einem Anstieg der Compliance (siehe Abschnitt 2.3.1.) und so zu einer verstärkten Ventilation der unteren Lunge (WULFF et al. 1972). Zudem bewirkt bei Spontanatmung in Seitenlage die stärkere Vorwölbung der unteren Zwerchfellhälfte eine effizientere Kontraktion, wodurch die untere Lunge besser belüftet wird als die obere Lunge (BENUMOF 1991).

Da die Ventilation ebenso wie die Perfusion der unteren Lunge verbessert werden, verändert sich das Ventilations-Perfusions-Verhältnis beider Lungen nicht besonders.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der Schwerkraftwirkung auf die pulmonale Blutflussverteilung in Seitenlage. Der vertikale Gradient in Seitenlage ist geringer als in aufrechter Position (s. Abb. 3). Dies hat zur Folge, dass in Seitenlage die Zone 1 geringer und die Zonen 2 und 3 größer als bei aufrechter Position sind.

$P_{pa}$  pulmonal arterieller Druck  
 $P_{pv}$  pulmonal venöser Druck  
 $P_A$  Alveolardruck

Verglichen mit der Situation in Seitenlage bei geschlossenem Thorax bewirkt die Eröffnung des Thorax und des Pleuraraumes allein gewöhnlich keine Veränderungen der Verteilung der Lungenperfusion. Die untere Lunge erhält weiterhin eine größere Perfusion als die obere Lunge. Die Eröffnung des Thorax bewirkt nur sehr geringe Veränderungen der pulmonalen und systemischen Gefäßdrücke und des Herzzeitvolumens (WERNER et al. 1984).

Die Eröffnung des Thorax und des Pleuraraumes hat jedoch eine signifikante Wirkung auf die Verteilung der Ventilation, was in einem Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion resultieren kann. Wird die oben gelegene Lunge, während der künstlichen Beatmung, nicht länger von der Brustwand begrenzt, kann sie sich relativ frei ausdehnen und wird bei Minderperfusion hyperventiliert (WULFF et al. 1972).

## 2.4 Physiologie der Ein-Lungen-Beatmung

Wie schon in Abschnitt 2.3.2. erwähnt ist das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion während Zwei-Lungen-Beatmung in Seitenlage bei geöffnetem Thorax beeinträchtigt. Wird jedoch, wie es bei ELB der Fall ist, die obere Lunge nicht ventiliert, dann vergrößert jeder Blutfluss zur nichtventilierten Lunge zusätzlich den Shunt, der bereits in der unteren Lunge besteht. Ein-Lungen-Beatmung ruft also einen obligatorischen transpulmonalen Rechts-Links-Shunt durch die nichtbelüftete Lunge hervor. Aus diesem Grund sind die Oxygenierung und der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter Ein-Lungen-Beatmung bei gleicher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, gleicher Hämodynamik und gleichem metabolischem Status geringer als unter Zwei-Lungen-Beatmung (TARHAN et al. 1971).

Viel weniger Effekte besitzt die ELB auf den Kohlendioxidpartialdruck des Blutes. Eine belüftete Lunge kann genügend Kohlendioxid abgeben um die nichtbelüftete Lunge zu kompensieren (siehe auch Abschnitt 2.1.) (LUNDIG et al. 1967; KERR et al. 1973).

### 2.4.1 Verteilung der Perfusion während Ein-Lungen-Beatmung

Wie schon erwähnt, bedingt die Ventilation nur einer Lunge eine massive Zunahme des Shuntflusses. Es gibt jedoch sowohl passive als auch aktive Mechanismen, die während der ELB den Blutfluss zur nichtventilierten Lunge minimieren und dadurch verhindern, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck so stark abfällt, wie man es auf Basis der Perfusion während Zwei-Lungen-Beatmung erwarten würde.

Als passiver Effekt ist die Gravitation zu nennen. Sie bewirkt einen vertikal wirkenden Gradienten bei der Verteilung des pulmonalen Blutflusses. Die Perfusion der belüfteten, unteren Lunge ist somit größer als die Perfusion der nichtbelüfteten, oberen Lunge (BENUMOF 1991). GROH et al. (1995) zeigten, daß die Durchblutung der oberen, nicht belüfteten Lunge nach einem Wechsel von Rücken- in Seitenlage um ca. 50 % zugunsten der unteren, belüfteten Lunge abnimmt. Diese Aussage wird durch Untersuchungen von BARDOCZKY et al. (2000) und WATANABE et al. (2000) unterstützt. Sie verglichen  $\text{PaO}_2$  Werte von Patienten, bei denen ELB in Rückenlage durchgeführt wurden mit den  $\text{PaO}_2$  Werten von Patienten, die sich während der ELB in Seitenlage befanden. Hierbei stellte sich heraus, daß der  $\text{PaO}_2$  bei geschlossenem Thorax in Seitenlage stets höher war als in Rückenlage.

Die größte Reduktion des Blutflusses zur nichtventilierten Lunge wird durch einen aktiven vasokonstriktorisches Mechanismus verursacht, die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) (siehe auch Abschnitt 2.2.3.). Auf eine Atelektase reagiert die pulmonale Gefäßmuskulatur mit einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, welcher auf die HPV zurückzuführen ist (BENUMOF 1978; BJERTNAES et al. 1980). Der Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes in der atelektatischen Lunge leitet den Blutfluss von der atelektatischen zur normoxischen oder hyperoxischen, belüfteten Lunge hin, wodurch der Shuntfluss minimiert wird (MARSHALL et al. 1980). Die HPV stellt also einen Autoregulationsmechanismus dar, der den arteriellen Sauerstoffpartialdruck durch eine Minderung des Shuntflusses schützt (KERR et al. 1974; TORDA et al. 1974; FISER et al. 1982; ROGERS et al. 1985).

## 2.5 Multiple Inert Gas Elimination Technique

Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen gelten als die Hauptursache einer arteriellen Hypoxämie. Diffusionsstörungen spielen dagegen eine eher untergeordnete Rolle (WAGNER 1980). Es wurde schon früh versucht diese Ventilations-Perfusions-Verhältnisse zu ermitteln. Stets wurde dabei die Lunge in verschiedene Kompartimente unterteilt. Zu diesem Zweck wurden die Konzentrationen von Gasen wie z.B.  $PO_2$ ,  $PCO_2$  im arteriellen Blut und der Ausatemungsluft bestimmt. Anhand der ermittelten Konzentrationsunterschiede wurden mit Hilfe bestimmter Algorithmen die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse in den einzelnen Kompartimenten bestimmt (RILEY 1949, 1951; FINLEY 1961; LENFANT 1963).

KETY (1951), NOEHREN (1962) und FAHRI (1967a, b) erarbeiteten die Grundlagen des Gasaustausches von inerten Gasen in der Lunge. Die Gase sind nicht im pharmakologischen Sinne inert. In der Pharmakologie werden Gase als inert bezeichnet, wenn sie sehr reaktionsträge sind und so chemische Stoffe vor unbeabsichtigter Umsetzung mit reaktiven Gasen, wie zum Beispiel Sauerstoff, schützen. Meistens dienen sauerstofffreier Stickstoff, Wasserstoff oder Edelgase als inerte Gase. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Gase werden als inert bezeichnet, da sie dem Henry'schen Gesetz folgen und keine Reaktionen im Blut eingehen. Die Retention intravenös zugeführter Gase ist dabei im Blut proportional zu ihrer Löslichkeit und verhält sich gegenüber dem Ventilations-Perfusions-Verhältnis umgekehrt proportional. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Versuche mit inerten Gasen wie Krypton und Xenon (ROCHESTER 1967) sowie Methan, Ethan und

Stickstoffoxid (YOKOYAMA 1967) durchgeführt. Aus den Ergebnissen konnten Aussagen über die Ventilations-Perfusions-Verteilung getroffen werden, jedoch machte eine geringe Anzahl an Lungenkompartimenten eine exakte Auflösung unmöglich. WAGNER und WEST (1974c) entwickelten eine Methode zur Bestimmung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse, die eine Auflösung aufweist, welche eine Differenzierung von unventilierten Bereichen (Shunt) und unperfundierten Bereichen (Totraum) sowie eine beliebig hohe Anzahl von weiteren zwischen Shunt und Totraum liegenden Bereichen zulässt.

### 2.5.1 Theoretische Grundlagen

Auf der Grundlage der Theorie der Elimination inerter Gase entwickelte Wagner die Berechnung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse mit Hilfe des Fortran-Programmes (WAGNER et al. 1974a). Die Berechnung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses kann an einer beliebig hohen Anzahl von Lungenkompartimenten (bestehend aus Alveole und Kapillare) auf der Basis der Elimination und Retention inerter Gase durchgeführt werden (EVANS et al. 1977).

In einem Lungenkompartiment hängen die Partialdrücke inerter Gase eng mit ihrem Lösungskoeffizienten zusammen und verhalten sich nach einer von FAHRI (1967a) aufgestellten Gleichung:

$$\frac{P_A}{P_v} = \frac{P_a}{P_v} = \frac{\lambda}{\lambda + \frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}_c}}$$

$P_A$  = alveolärer Partialdruck,  $P_a$  = endkapillärer (arterieller) Partialdruck,

$P_v$  = gemischtvenöser Partialdruck,  $\lambda$  = Ostwald'scher Löslichkeitskoeffizient,

$\dot{V}_A$  = Alveoläre Ventilation,  $\dot{Q}_c$  = kapilläre Perfusion,

$\dot{V}_A / \dot{Q}_c$  = Ventilations-Perfusions-Verhältnis.

Diese Gleichung für die Elimination inerter Gase aus der Lunge ist allgemein bekannt (FAHRI 1967a) und gilt unter folgenden Voraussetzungen:

1. Der Gasaustausch des Lungenkompartiments ist im Gleichgewicht, so daß der Netto-transport von Gas aus dem Kapillarblut in den Alveolarraum gleich der Nettoelimination durch Expiration ist.
2. Das Diffusionsgleichgewicht ist erreicht und dadurch der endkapilläre und der alveoläre Partialdruck für das inerte Gas identisch.
3. Alle Lungenkompartimente enthalten Blut mit dem gleichen Hämatokrit.
4. Alle Untereinheiten der Lunge sind parallel angeordnet, so daß keine Verbindung während der Inspiration und Expiration besteht.

Da die Exkretion E das Verhältnis von alveolärem zu gemischtvenösem Partialdruck und die Retention R das Verhältnis von endkapillärem zu gemischtvenösem Partialdruck darstellt (FAHRI 1967b) ergibt sich folgende Gleichung:

$$E = R = \frac{\lambda}{\lambda + \frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}_c}}$$

E = Elimination, R = Retention,  $\lambda$  = Ostwald'scher Löslichkeitskoeffizient,

$\dot{V}_A$  = Alveoläre Ventilation,  $\dot{Q}_c$  = kapilläre Perfusion

Dadurch wird deutlich, daß die Exkretion und Retention inerter Gase von ihrem Löslichkeitskoeffizienten und ihrem Ventilations-Perfusions-Verhältnis abhängen, wobei der Löslichkeitskoeffizient der verwendeten inerten Gase bekannt ist.

Das dieser Arbeit zu Grunde liegende Verfahren geht von einem Lungenmodell bestehend aus 50 Kompartimenten aus (WAGNER et al. 1974). Das Multikompartimentenmodell erlaubt die Existenz von Lungenkompartimenten mit jeglichem Ventilations-Perfusions-Verhältnis von  $0 \leq \dot{V}_A / \dot{Q}_c \leq \infty$  (WAGNER et al. 1975). Dabei entspricht die Perfusion eines Kompartiments von  $\dot{V}_A / \dot{Q}_c < 0,005$  (keine Unterscheidung von 0 möglich) dem intrapulmonalen Shuntvolumen und eine Ventilation des Kompartiments  $\dot{V}_A / \dot{Q}_c > 100$  (keine Unterscheidung von unendlich möglich) der Totraumventilation.

## 2.6 Stickstoffmonoxid (NO)

### 2.6.1 Allgemeines

1980 erkannte FURCHGOTT, dass die azetylcholin-induzierte arterielle Relaxation streng endothelzell-abhängig verläuft. Man folgerte daraus, dass ein noch unbekannter Faktor, der als „endothelial derived relaxing factor“ bezeichnet und später mit NO gleichgesetzt wurde (IGNARRO et al. 1987; PALMER et al. 1987; FEELISCH et al. 1994), als Mediator vorhanden sein musste. 1992 wurde NO von der Zeitschrift Science zum „Molekül des Jahres“ gekürt und 1998 erhielt Furchgott sogar den Nobelpreis in Physiologie und Medizin für diese Entdeckung.



**Abbildung 5:** Strukturformel des Stickstoffmonoxid

### 2.6.2 Pharmakodynamik

Im Körper spielt natürliches NO eine wichtige Rolle als Botensubstanz und Regulator von Zellfunktionen, für den Gefäßtonus (Vasodilatation durch Relaxation der glatten Gefäßmuskeln) und die Hemmung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation (IGNARRO 1989; NATHAN 1992; ANGGARD 1994; STAMLER et al. 1994; KUO et al. 1995). Dem durch Hypoxie ausgelösten Blutdruckanstieg in der koronaren Zirkulation wie in den Pulmonalgefäßen wird durch eine vermehrte Bildung und Freisetzung von NO und der damit verbundenen Vasodilatation entgegengesteuert (BARNES 1993). Zudem wird NO von Bakterien in den oberen Luftwegen und dem Epithel der Bronchien gebildet und führt so nach Autoinhalation durch eine selektive Dilatation der Arteriolen ventilierter Lungenareale zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (GREENBERG et al. 1987; SCHMIDT et al. 1992; KOBZIK et al. 1993; GERLACH et al. 1994). Im Gastrointestinaltrakt ist NO beteiligt an der Relaxation von Sphinkteren und der adaptativen Relaxation des Magens auf Nahrung (DESSAI et al. 1991; KAUFMAN et al. 1993). Die Bedeutung von NO auf verschiedene Bereiche wie Kurz- und Langzeitgedächtnis, septischer Schock (ANGGARD 1994; KUO et al. 1995), Zytotoxizität (MONCADA et al. 1991,1993; HENRY

et al. 1993) sowie Funktionen für Nerven- und Immunsystem und Leukozyten-Adhäsion ist ebenfalls nachgewiesen (BULT et al. 1990; BAGETTA et al. 1993).

### **2.6.3 Pharmakokinetik**

NO ist ein lipophiles, farb- und geruchloses Gas, welches bei Verbrennungen unter sehr hohen Temperaturen durch Oxidation des Luftstickstoffes entsteht (z.B. Verbrennungsmotoren, Tabakrauch). Die Halbwertszeit von NO beträgt zwischen 3 und 30 Sekunden und wird durch Superoxidanionen und die Bindung an Proteine mit einer Häm-Gruppe inaktiviert (NATHAN 1992). Wird NO inhalativ verabreicht, reagiert es nach Passage der alveolo-kapillären Membran entweder mit Sauerstoff zu Nitraten oder bindet sich mit hoher Affinität an Hämoglobin und bildet Methämoglobin (GIBSON et al. 1957; STAMLER 1993). Dieses Methämoglobin wird im weiteren Verlauf innerhalb von mehreren Stunden wieder in Hämoglobin zurückverwandelt.

### **2.6.4 Nebenwirkungen und Toxizität von NO in der Lunge**

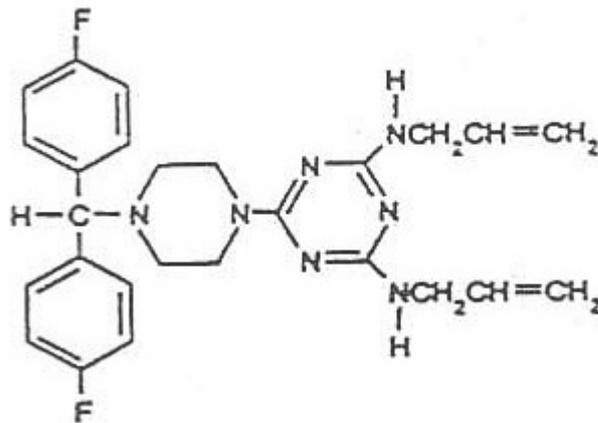
NO ist lipophil und kann als freies Radikal ungehindert über Zellmembranen diffundieren. Es ist instabil und reagiert in wässriger Lösung mit Superoxid-Anionen zu Peroxynitrit. Dieses ist zytotoxisch und erreicht aufgrund seiner niedrigen Diffusionsfähigkeit im Gewebe hohe Lokalkonzentrationen. Peroxynitrit wirkt als Oxydans und führt zur Lipidperoxydation, Inaktivierung von alpha-1-Proteinaseinhibitoren und zur Oxydation von Sulfhydrylgruppen. Außerdem hemmt Peroxynitrit sowohl die Surfactantbildung (BECKMAN et al. 1990; BAUER et al. 1992; HADDAD et al. 1994) wie auch die vasodilatatorische Funktion von Acetylcholin und inhibiert den endothelialen Ionentransport und die mitochondriale Funktion (HIBBS et al. 1988). Durch spontane Oxydation entsteht zudem Stickstoffdioxid welches ebenfalls zytotoxisch wirkt. Es bildet in wässrigem Milieu salpetrige Säure, die im Bronchialsystem schwere Entzündungen (STAVERT et al. 1990), Veränderungen der Surfactantfunktion und bei hohen Konzentrationen ein Lungenödem hervorrufen kann (RANGA et al. 1980; GUTH et al. 1985; MAN et al. 1990). NO ist zwar im Vergleich zu seinen Metaboliten weniger zytotoxisch, wirkt jedoch als potenter Inhibitor der Thrombozytenadhäsion und -aggregation (ab 30 ppm) (HOGMAN et al. 1994). Ab 100 ppm entstehen durch Bindung an Hämoglobin eine relevante Methämoglobinbildung und Nitrate (GIBSON et al. 1957; STAMLER et al. 1993). Außerdem wurde in Zellpräparaten bei hohen intrazellulären NO-Konzentrationen eine mögliche Mutagenität nachgewie-

sen, da NO die DNA deaminieren kann (ARROYO et al. 1992; NGUYEN et al. 1992). Bei zu raschem Entwöhnen kommt es zu einem erhöhten Druckanstieg in der Pulmonalarterie (GERLACH et al. 1993; ADATIA et al. 1994). Als Ursache wird die Unterdrückung der endogenen NO-Synthese durch die langdauernde exogene Zufuhr vermutet (ASSREUY et al. 1993).

## 2.7 Almitrin (Almitrinbismesylat, Vectarion®)

### 2.7.1 Allgemeines

Mitte der 70er Jahre wurde Almitrin aus dem Dopaminrezeptoragonisten Pribedil entwickelt und unter dem Markennamen Vectarion® auf den Markt gebracht. Es ist in Deutschland als orales Analeptikum zugelassen (Vectarion®, Laboratoires Servier, Neilly, Frankreich), jedoch besteht keine Zulassung zur intravenösen Applikation.



**Abbildung 6:** Strukturformel des Almitrinbismesylat.

### 2.7.2 Pharmakodynamik

Almitrin wirkt als ein Agonist der peripheren Chemorezeptoren in den Paraganglien des Aortenbogens und des Glomus caroticum. Durch diese Steigerung der Hypoxiesensitivität kommt es zu einem dosisabhängigen Anstieg des inspiratorischen Atemflusses (STANLEY et al. 1983), des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz, während sich das Verhältnis von Inspiration zu Expiration unter Almitringabe im Gegensatz zur Hypoxie nicht verän-

dert (POWLES et al. 1983; GEORGOPOULOS et al. 1989; GAUDY et al. 1990). Jedoch verbessert Almitrin ebenfalls den Gasaustausch von kontrolliert beatmeten Patienten (CASTAIGN et al. 1986), was durch eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und einer Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion zustande kommt (ROMALDINI et al. 1983; MELOT et al. 1983,1989; NAEIJE et al. 1990; CHEN et al. 1990; GOTTSCHALL et al. 1992; RUSSEL et al. 1992). Dies führt zu einer Perfusionszunahme zuvor minderperfundierter, jedoch relativ gut ventilierter Areale (SIMONEAU et al. 1986).

### **2.7.3 Pharmakokinetik**

Almitrin ist ein Triazinderivat, das bei hoher Lipidlöslichkeit bei peroraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 80% besitzt (CAMPELL et al. 1983). Für den Lungentropismus scheint die Diallyltriazingruppe verantwortlich zu sein, dem Piperazinring wird die gasometrische und ventilatorische Wirkung, der Bisfluorobenzylgruppe Dauer und Intensität der Wirkung zugeschrieben (BURY et al. 1989). Die Almitrin-Resorption erfolgt im Duodenum und oberen Jejunum (VIDON et al. 1989), wobei Darmmotilität, Diät und Gallensäuregehalt entscheidend für die Aufnahme der lipophilen Base sind (STAVCHANSKY et al. 1989). Nach zwei bis vier Stunden sind 70-80 % des peroral verabreichten Almitrins resorbiert, wobei der maximale Almitrin-Plasmaspiegel nach zwei bis drei Stunden erreicht ist (DUROUX 1985; TWENEY 1987). Ein First-Pass-Effekt tritt nur in geringem Maße auf (STAVCHANSKY et al. 1989). Die Bindung an Plasmaproteine, vornehmlich Albumin, ist mit 99% sehr hoch (TWENEY 1987). Almitrin verteilt sich mit einem sehr hohen Verteilungsvolumen im Gewebe. Die Eliminierung von Almitrin erfolgt durch Hydroxylierung und Konjugation zu über 80 % in der Leber und nur zu ca. 10 % über die Niere (CAMPBELL et al. 1983; STAVCHANSKY et al. 1989). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger Gabe 40-80 Stunden, nach wiederholter Verabreichung bis zu 30 Tagen. Die im Plasma feststellbaren Metabolite (Detriazinyl- und Monodeallyl-derivate) sind pharmakologisch inaktiv. Die biliäre Ausscheidung erklärt sich aus der hohen molekularen Masse des Almitrin und seiner Metabolite (SERVIER 1996).

### **2.7.4 Nebenwirkungen einer Almitrintherapie**

Es wurden bisher gastrointestinale Nebenwirkungen wie Völlegefühl, Blähungen, Erbrechen, Obstipation und Durchfall beobachtet (TWENEY 1987; VOISIN et al. 1987;

---

BOUCHE et al. 1989). TWENEY (1987) erwähnt des weiteren eine Almitrin-induzierte Gewichtsabnahme. Ferner wurden Kopfschmerz, Müdigkeit, Unwohlsein, Schwitzen, Schwindel nach Miktion beobachtet, was wahrscheinlich im Rahmen einer vasomotorischen Antwort auf die Stimulation peripherer Chemorezeptoren zu deuten ist (McLEOD et al. 1983; POWLES et al. 1983; TWEENEY 1987). Es wurden wiederholt infolge einer Almitrin-Therapie über 2-10 Monate Symptome einer sensiblen Neuropathie, wie Parästhesien, Störungen der oberflächlichen und tiefen Sensibilität und Reflexausfall, beobachtet (GHERARDI et al.1985; VOISIN et al. 1987; BOUCHE et al. 1989). Die Rückbildung dieser neurologischen Symptome ist nach Absetzen von Almitrin verzögert und kann bis zu 18 Monate dauern (BOUCHE et al. 1989). In einer neueren prospektiven Studie wurde jedoch bei Messung elektrophysiologischer Parameter vor und nach Almitrin-Gabe über 12 Monate keine Verschlechterung der vorbestehenden, häufig mit COPD verbundenen und durch axonale Degeneration hervorgerufenen peripheren Neuropathien gefunden (GASNAULT et al. 1987; LEREBOURS et al. 1987; NOWAK et al. 1990).



### **3. Eigene Untersuchungen**

#### **3.1 Material und Methoden**

##### **3.1.1 Untersuchungsplan**

Es wurde versucht, die in der Einleitung formulierten Fragen an 68 Schweinen zu beantworten. Die Tiere wurden zunächst prämediziert um eine Venenverweilkanüle (Vasocan® Braunüle, 1,1 x 33 mm, Braun Melsungen, Deutschland) in der Ohrvene platzieren zu können, über die im weiteren Verlauf die Narkose als totale intravenöse Anästhesie aufrecht erhalten wurde.

Zu Beginn des Versuches wurden die Tiere mittels einer Maske beatmet. Nach Etablierung eines Luftröhrenschnittes wurde ein Spiraltubus mit einem Innendurchmesser von 5,5 mm (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) in der Trachea platziert, welcher zur Sicherstellung einer Ein-Lungen-Beatmung zu einem späteren Zeitpunkt in den linken Hauptbronchus vorgeschoben wurde.

Für die kontinuierliche Blutgasanalyse und zum Zwecke eines arteriellen Zugangs für die Entnahme der arteriellen Blutproben wurde ein arterieller Katheter (Paratrend® 7+, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) in die A. carotis communis gelegt.

Zur Erfassung hämodynamischer Parameter und zur Entnahme der gemischtvenösen Blutproben wurde ein Thermodilutions-Einschwemmkatheter (Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) über die rechte V. jugularis interna bis in die A. pulmonalis unmittelbar hinter der Pulmonalklappe platziert.

Da den Versuchstieren kontinuierlich Flüssigkeit zugeführt wurde (Injektionsnarkose, MIGET-Lösung, Ringer-Lösung) wurde ein Blasenkatheter (Silkolatex® Rüschi Gold Ballonkatheter, Rüschi AG, Kernen, Deutschland) implantiert. So konnte einem spontanen Harnabgang vorgebeugt werden und die Menge des produzierten Harnes kontrolliert werden, um eine mögliche Störung im Flüssigkeitshaushalt wie z.B. eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr zu vermeiden.

Zur Dokumentierung der Blutgase wurden zu den Messzeitpunkten (siehe Abschnitt 3.1.6.) arterielle und gemischtvenöse Blutproben für eine Blutgasanalyse entnommen.

Des Weiteren wurden zur Bestimmung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse arterielle und gemischtvenöse Blutproben und eine Probe der Expirationsluft zu den Messzeitpunkten entnommen. Diese Proben wurden zu einem späteren Zeitpunkt im Labor Dr. Walmrath (Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen) ausgewertet.

Außerdem wurden zu den Messzeitpunkten die hämodynamischen Parameter notiert. Das Herz-Zeit-Volumen wurde mittels des Thermodilutionsverfahrens bestimmt.

### 3.1.2 Versuchstiere

Die tierexperimentellen Arbeiten erfolgten nach der Zustimmung der Ethikkommission des Regierungspräsidiums Gießen. Die Genehmigung GI 20/14-14/99 wurde gemäß §8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes am 1.6.1999 erteilt.

Die Untersuchungen wurden an 68 Schweinen durchgeführt, die aus der Lehr- und Versuchsstation Oberer Hardthof des Fachbereiches Veterinärmedizin, Oberer Hardthof 25, 35398 Gießen stammen. Es handelt sich um Tiere der Rasse „Deutsches Landschwein“ im Alter von 8-12 Wochen und einem Gewicht von 25-40 kg.

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere klinisch auf Symptome einer pulmonalen Infektion untersucht um sicher zu stellen, dass die Versuchstiere nicht an einer pulmonalen Erkrankung litten. Dies hätte einen deutlichen negativen Einfluss auf die Verwertbarkeit der Ergebnisse.

Die Versuchstiere wurden wie folgt in Gruppen eingeteilt:

**Gruppe 1:** Zur Dokumentation des Spontanverlaufs der Blutgase und hämodynamischen Parameter unter Ein-Lungen-Beatmung wurden zunächst Versuche an sieben Tieren durchgeführt. Der Versuchsaufbau entsprach dabei dem Versuchsaufbau aller anderen Gruppen, im Unterschied zu den anderen Gruppen wurde jedoch weder NO noch Almitrin verabreicht, um die spontane Anpassung an die Bedingungen unter Ein-Lungen-Beatmung festhalten zu können.

**Gruppe 2:** Zur Evaluierung der optimalen NO-Konzentration wurde zwölf Versuchstieren nach Erreichen eines „steady state“ unter Ein-Lungen-Beatmung 4, 8, 16 und 32 ppm NO in randomisierter Reihenfolge für jeweils 30 Minuten inhalativ verabreicht.

**Gruppe 3, 4 und 5:** Aufgrund der längeren Wirkdauer wurde der Vergleich verschiedener Almitrinkonzentrationen im Paralleldesign durchgeführt. Dazu wurde jeweils neun Tieren

nach sicherer Etablierung der Ein-Lungen-Beatmung und Erreichen eines „steady states“ über einen Zeitraum von 3,5 Stunden Almitrin intravenös in einer Konzentration von 2, 4 bzw.  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  verabreicht. Da das Studienprotokoll der Versuche zur Bestimmung des zeitlichen Verlaufs gleich dem Studienprotokoll des Vergleichs der verschiedenen Almitrinkonzentrationen war, wurden keine weiteren Untersuchungen zur Evaluierung der längerfristigen Effekte der optimalen Almitrinkonzentration unternommen. Die Daten, die aus den Almitrinvergleichsuntersuchungen gewonnen wurden, wurden auch zu dem Vergleich mit den Gruppen 6, 7 und 8 herangezogen.

**Gruppe 6:** Um mögliche Effekte von Almitrin und NO auf Oxygenierung und Ventilations-Perfusions-Verhältnis interpretieren zu können, wurde erst eine Kontrollgruppe von sieben Tieren untersucht. Es wurden Blutgaswerte und hämodynamische Parameter unter der unbeeinflussten Anpassung an die Ein-Lungen-Beatmung festgehalten und Proben für die Auswertung der Multiple Inert Gas Elimination Technique entnommen.

**Gruppe 7:** In einem neuen Versuchsansatz wurde die NO-Konzentration, welche den größten Anstieg der arteriellen Sauerstoffspannung hervorgerufen hatte, auf ihre längerfristigen Effekte überprüft. Hierfür wurde acht Tieren 30 Minuten nach Etablierung der Ein-Lungen-Beatmung NO in einer Konzentration von 8 ppm über einen Zeitraum von 3,5 Stunden verabreicht.

**Gruppe 8:** Um einen eventuellen additiven Effekt von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und 8 ppm NO zu evaluieren wurde sieben Tieren nach Erreichen einer stabilen Lage unter Ein-Lungen-Beatmung kontinuierlich eine Kombination aus inhalativer NO-Gabe und intravenöser Almitringabe verabreicht.

### 3.1.3 Prämedikation, Narkose

Die Tiere wurden nach einem 12 stündigen Futterentzug bei freiem Zugang zu Wasser mittels einer intramuskulären Injektion von  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  Azaperon (Stresnil®, Janssen, Beerse, Belgien) und  $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Schweiz) prämediziert. Nach 10 minütiger Ruhepause wurden die sedierten Tiere mittels einer Transportbox in das Institut für Allgemeine und Experimentelle Chirurgie Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Prof. Dr. med. vet. K. H. Bonath) gebracht. Hier wurde am immer noch sedierten Tier mittels Punktion der Ohrvene eine Venenverweilkanüle (Vasocan® Braunüle,  $1,1 \times 33 \text{ mm}$ , Braun Melsun-

gen, Deutschland) gelegt. Nach einer Bolusgabe von 0,2 mg Fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen, Beerse, Belgien) wurden die Tiere in Rückenlage mit nach cranial ausgebundenen Vordergliedmaßen und nach caudal ausgebundenen Hintergliedmaßen auf dem Operationstisch fixiert.

Die Narkose erfolgte im weiteren Verlauf als totale intravenöse Anästhesie mit 10 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> Midazolam, 10 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> Pancuronium (Pancuronium<sup>®</sup>, Organon Teknika, Eppelheim, Deutschland) und 400 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> Ketamin (Ketanest<sup>®</sup>, Parke-Davis, Berlin, Deutschland). Zusätzlich wurden Bolusgaben von 0,2 mg Fentanyl verabreicht. Zur Aufrechterhaltung einer Normovolämie wurden 5 ml kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> Ringer-Lösung (Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland) infundiert.

### **3.1.4 Arterien-, Venenkatheter, Beatmung**

Zur Erfassung hämodynamischer Parameter wurde ein Thermodilutions- Einschwemmkatheter (Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) mit einem Außendurchmesser von 5 French über die rechte V. jugularis externa implantiert. Durch mehrfache Kontrolle der kontinuierlich aufgezeichneten Druckkurve wurde sichergestellt, dass sich die Spitze des Pulmonalkatheter gerade hinter der Pulmonalklappe befand. Die kontinuierliche Blutgasanalyse lieferte ein über die linke A. carotis communis eingeführtes Blutgas-Analyse-System (Paratrend<sup>®</sup> 7+, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland).

Die narkotisierten Tiere wurden zunächst mittels einer Maske beatmet. Für die weitere Beatmung wurde ein Luftröhrenschnitt etabliert, über den zunächst die Trachea später selektiv der linke Hauptbronchus mittels eines Spiraltubus mit einem Innendurchmesser von 5,5 mm (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) intubiert wurde. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration lag während des gesamten Versuchablaufes bei 80 %.

#### **3.1.4.1 Instrumentierung**

##### **3.1.4.1.1 Trachealtubus, arterieller Katheter**

Für die Tracheotomie wurde 4-5 cm cranial des Cartilago manubrii in der Medianen ein ca. 5 cm langer Hautschnitt nach rostral gelegt. Nach stumpfem Durchtrennen der Fascia cervicalis superficialis und des M. cutaneus colli wurden die Mm. sternohyoidei in ihrer bindegewebigen medianen Verbindung voneinander getrennt und so die Trachea freipariert. Zwischen zwei Knorpelspannen wurde diese über eine Länge von ca. 1 cm inzi-

diert, dadurch der Tubus in die Trachea eingeführt, bis kurz vor die Bifurkation vorgeschoben und in dieser Stellung fixiert.

Nach der ersten Messung unter Zwei-Lungen-Beatmung wurde das Versuchstier in die linke Seitenlage verbracht und der Tubus unter bronchoskopischer Kontrolle über die Bifurkation in den linken Hauptbronchus vorgeschoben, um eine selektive Beatmung der linken Lunge zu erreichen.

Das Versuchstier wurde dann über eine laterale Inzision im 5. oder 6. Interkostalraum rechtsseitig thorakotomiert. Über einen ca. 5 cm langen Hautschnitt wurde stumpf in die Tiefe präpariert. Hierfür mussten die äußere Rumpffaszie, *M. latissimus dorsi*, *M. serratus ventralis*, *Mm. intercostales* und die innere Rumpffaszie durchtrennt werden. Durch Einsetzen eines Thoraxsperrers wurde die rechte Lunge einer visuellen Kontrolle über den atelektatischen Zustand zugänglich gemacht.

Die Präparation der *A. carotis communis* erfolgte über die selbe Hautinzision. Präpariert man stumpf links dorsolateral der Trachea in die Tiefe gelangt man zwischen *M. sternomastoideus* und *M. omohyoideus* zur *Vagina carotica*, in der die *A. carotis communis* in bindegewebiger Adhäsion mit dem *N. vagus* und *N. sympathicus* verläuft. Die *A. carotis communis* wurde vorsichtig auf einer Länge von 2-3 cm vom *Truncus vago-sympathicus* getrennt und dann rostral mit einem Seidenfaden (Ethicon Perma-Handseide, 3,5 Metric) ligiert. Caudal der Ligatur wurde um die Arterie ein Seidenfadenzügel geschlungen, mit dem durch vorsichtiges Anheben das Gefäßlumen vorübergehend okkludiert werden konnte. Nach Eröffnen der Arterienwand konnte so ohne Blutverlust eine Braunüle (Vasocan® Braunüle, 2,0 x 33 mm, Braun Melsungen) in das Lumen eingeführt werden. Durch Ligatur des Fadenzügels und ein Einzelheft im Gewebe wurde der Vasocan fixiert. Über diesen Vasocan konnte nun der arterielle Katheter (Paratrend® 7+, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) ca. 40 cm in die *A. carotis communis* vorgeschoben und fixiert werden.

#### **3.1.4.1.2 Venenkatheter**

Zwei bis drei fingerbreit des *Cartilago manubrii* wurde in der rechten *Fossa jugularis* die Haut ca. 4 cm längsverlaufend in rostraler Richtung inzidiert. Der *M. cutaneus colli* und die *Lamina superficialis* wurden stumpf gespalten, die *V. jugularis externa* zwischen *M. cleidooccipitalis* und *Fascia subscapularis* freipräpariert und anschließend mit zwei

Fadenzügeln locker angeschlungen. Nach Ligatur mit dem rostralen Fadenzügel wurde die Venenwand 1-2 cm herzwärts davon inzidiert und eine Braunüle (Vasocan® Braunüle, 2,0 x 33 mm, Braun Melsungen) über diese Öffnung vorgeschoben. Die Fixierung in der Vene erfolgte über einen zweiten Fadenzügel, sowie mit einem zusätzlichen Einzelheft im subkutanen Gewebe. Nun wurde ein Thermodilutionskatheter (5F Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) über die Braunüle in die Vene eingeführt und soweit über die V. jugularis, die V. cava cranialis und das rechte Herz vorgeschoben, bis dessen Ende in der A. pulmonalis unmittelbar hinter der Pulmonalklappe zu liegen kam. Der Katheter wurde nach überprüfen der Durchgängigkeit an einen Monitor (Sirecust 404A, Siemens, Erlangen) angeschlossen.

### **3.1.5 Blasenkatheter**

10 cm cranial des Beckens wurde paramedian in der Regio inguinalis ein ca. 5 cm langer Hautschnitt gesetzt und anschließend stumpf in die Tiefe bis auf das äußere Blatt der Rektusscheide, gebildet von den Sehnenplatten des M. obliquus externus abdominis und M. obliquus internus abdominis, präpariert. Zum Eröffnen der Bauchhöhle wurde das äußere Blatt der Rektusscheide, der M. rectus abdominis und das innere Blatt der Rektusscheide, gebildet von der Sehnenplatte des M. transversus abdominis, sowie die innere Rumpffaszie, die Fascia transversalis, stumpf durchtrennt. Nach dem Vorlagern der Blase wurde diese mit einer Faszange fixiert und am cranialen Pol mit einer Tabaksbeutelnaht versehen. Zentral dieser Naht wurde eine ca. 0,5 cm lange Inzision gesetzt und hierüber ein Blasenkatheter mit einem Außendurchmesser von 10 Ch (Silkolatex® Rüschi Gold Ballonkatheter, Rüschi AG, Kernen, Deutschland) eingeführt. Der Katheter wurde an ein Ablaufsystem angeschlossen, in dem der Urin aufgefangen und mengenmäßig kontrolliert wurde. Anschließend wurde die Blase in die Bauchhöhle reponiert und die innere Rumpffaszie sowie der M. rectus abdominis mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Zum Abschluss wurde die Haut mit Einzelheften adaptiert.

### **3.1.6 Messzeitpunkte, Proben**

#### **3.1.6.1 Messzeitpunkte**

Die Messzeitpunkte wurden wie folgt festgelegt:

Eine erste Messung unter Zwei-Lungen-Beatmung erfolgte in Rückenlage 30 Minuten nach Erreichen eines steady states des  $\text{PaO}_2$ -Wertes, welcher kontinuierlich über den Paratrend-Katheter (Paratrend® 7+, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) überwacht wurde. Ein steady state wurde durch die Stabilität der arteriellen Sauerstoffspannung definiert. Der mittels kontinuierlicher Blutgasanalyse erfasste  $\text{PaO}_2$  durfte dabei innerhalb von 30 Minuten um maximal 5 % seines Ausgangswertes schwanken. Eine maximale Schwankung von 5 % ist ein gängiges Kriterium und wurde deshalb auch in dieser Arbeit so festgelegt. Nach Verbringen des Versuchstieres in Seitenlage und selektiver Intubation des linken Hauptbronchus zur Etablierung der Ein-Lungen-Beatmung wurde wiederum 30 Minuten nach Erreichen eines steady states eine Messung als Ausgangswert unter Ein-Lungen-Beatmung vorgenommen.

Das Messprotokoll der Gruppe 1 (Versuchstiere ohne Medikamentengabe, Spontanverlauf) gab vor, dass während der Ein-Lungen-Beatmung über einen Zeitraum von sechs Stunden jeweils im Abstand von 30 Minuten Messungen vorgenommen wurden.

In der Gruppe 2, die der NO-Dosisfindung diente, wurde nach der ersten Messung unter Ein-Lungen-Beatmung mit der NO-Insufflation in den Konzentrationen 4, 8, 16 und 32 ppm in randomisierter Reihenfolge begonnen. Während NO-Insufflation wurde der Sauerstoffpartialdruck über den Paratrend-Katheter (Paratrend® 7+, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) kontinuierlich überwacht und 30 Minuten nach Erreichen eines steady states eine Messung vorgenommen. Eine Messung bestand jeweils aus der Gewinnung der Proben (siehe Abschnitt 3.1.6.2.) und der Dokumentation der Parameter (siehe Abschnitt 3.1.9.) Nach der Messung wurde die NO-Insufflation unterbrochen und, nachdem der Sauerstoffpartialdruck einen konstanten Wert erreicht hatte, eine erneute Messung vorgenommen. Nun folgte wieder ein Intervall mit inhalativer NO-Gabe in veränderter Konzentration und eine Messung, sobald die  $\text{PaO}_2$  Werte ein konstantes Niveau erreicht hatten. Intervalle ohne NO-Gabe und Intervalle mit NO-Insufflation wechselten sich demzufolge ab, wobei stets die Daten des Intervalls ohne NO-Gabe bei der statistischen Auswertung als Basis für die NO-bedingten Veränderungen während des darauffolgenden Intervalls mit NO-Insufflation dienten .

Aufgrund der längeren Wirkdauer wurde der Vergleich verschiedener Almitrinkonzentrationen als Studie im Paralleldesign durchgeführt. In dieser Versuchsreihe wurde somit je-

dem Versuchstier der Gruppen 3,4 und 5 jeweils nur eine Almitrin-Konzentration über die gesamte Dauer des Versuches verabreicht.

Zur Bestimmung der optimalen Almitrin-Konzentration wurde nach sicherer Etablierung der Ein-Lungen-Beatmung und Erreichen eines „steady states“ eine Ausgangsmessung unter Ein-Lungen-Beatmung vorgenommen und danach mit der intravenösen Almitringabe begonnen. Nach Beginn der Almitrininfusion wurden im Abstand von 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten Messungen vorgenommen. Die untersuchten Almitrin-Konzentrationen waren 2 (Gruppe 3), 4 (Gruppe 4) und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  (Gruppe 5).

Die Versuchstiergruppe 6 diente für die Vergleiche der Langzeiteffekte der Gruppen 3, 7 und 8 als Kontrollgruppe. Nach Erreichen eines „steady states“ unter Ein-Lungen-Beatmung wurden ohne weitere medikamentöse oder chirurgische Intervention Messungen zu den Zeitpunkten 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten vorgenommen.

Bei den Versuchen zur Evaluierung des zeitlichen Verlaufs blieben der Versuchsaufbau und die Messzeitpunkte gleich dem Messprotokoll der Almitrin-Dosisfindungsstudie. Der Versuchstiergruppe 7 wurde, beginnend nach der ersten Messung unter Ein-Lungen-Beatmung, inhalativ während der gesamten verbliebenen Versuchsdauer 8 ppm NO verabreicht. Der Gruppe 8 wurde nach der Ausgangsmessung unter Ein-Lungen-Beatmung eine Kombination aus inhalativer Gabe von 8 ppm NO und der intravenösen Gabe von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin, ebenfalls über die gesamte restliche Versuchsdauer, verabreicht. Messungen wurden jeweils 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach Beginn der Medikamentengabe vorgenommen.

Da der Versuchsaufbau und die Messzeitpunkte bei den Versuchen zur Bestimmung der optimalen Almitrin-Konzentration und der Evaluierung des zeitlichen Verlaufes identisch waren, wurde zur statistischen Auswertung des zeitlichen Verlaufes unter 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin die Daten der Almitrin-Dosisfindungsstudie herangezogen.

### **3.1.6.2 Proben**

Zu jedem Messzeitpunkt wurden folgende Proben entnommen:

Jeweils 1,5 ml arterielles und gemischtvenöses Blut mit einer heparinisierten 2 ml Einwegspritze für die Blutgasanalyse. Des weiteren jeweils 10 ml arterielles und gemischtvenöses Blut mit einer heparinisierten, gasdichten 50 ml Glaskolbenspritze (B-D Yale, Becton, Di-

ckinson & Co, USA) und 30 ml Expirationsluft ebenfalls mit einer gasdichten, nicht heparinisierten 30 ml Glaskolbenspritze (B-D Yale, Becton, Dickinson & Co, USA).

Die Entnahme der Expirationsluft erfolgte über eine expiratorische Gasmischbox. Dieses Gerät wurde an den Expirationsschenkel des Beatmungsgerätes angeschlossen und besteht aus einer gasdichten Aluminiumspirale in einer Aluminiumkiste, in der die Expirationsluft auf 37°C erwärmt wird. Durch die Erwärmung der Expirationsluft wird eine Kondensation der Expirationsluft verhindert, was zu Verlusten leicht löslicher Gase wie Aceton in der Expirationsluftprobe führen würde. Durch einen angeschlossenen Dreiweghahn konnte die Luft abgenommen werden. Schließlich gelangte die Luft über einen Abzugsschlauch in den Gasabzug. Die Proben in den Glaskolbenspritzen wurden zur weiteren Aufarbeitung mit dem MIGET-Verfahren in ein speziell dafür eingerichtetes Labor gebracht.

Während jeder Messung wurde ebenfalls sämtliche Parameter notiert und es wurden die hämodynamischen Parameter bestimmt.

### **3.1.7 Art der Medikamentengabe**

#### **3.1.7.1 Inhalative NO-Gabe**

Während den Untersuchungen wurde den Patienten NO in unterschiedlichen Konzentrationen über ein proportionales Gasinjektions-System (Pulmonox-Mini<sup>®</sup>, Messer-Griesheim, Krefeld, Deutschland) inhalativ zugeführt. Da NO nicht von diesem Gerät selbst erzeugt wird, muss es über einen Versorgungsschlauch, der über einen Druckminderer mit der NO-Versorgungsflasche verbunden ist, zugefügt werden. Es wird ein Flowsystem (eine Flowbox) zwischen Beatmungsgerät und Befeuchter eingebaut, das permanent den Flow des Beatmungsgerätes misst. Zudem wird ein Dosieradapter ca. 60 cm vom Y-Stück entfernt nach dem Befeuchter eingesetzt. Der Dosieradapter darf jedoch nicht zu weit vom Patienten entfernt eingeschaltet werden, da sonst die Konzentration des generierten NO<sub>2</sub> zu hoch ist. Dieser fügt der Inspirationsluft die eingestellte NO-Konzentration zu. Zuletzt wird ein Analyseadapter direkt vor dem Y-Stück im Inspirationsschlauch eingebaut, welcher die tatsächliche NO/NO<sub>2</sub>-Konzentration in der Inspirationsluft misst. Die Konzentrationen von NO und Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) wurden mittels elektrochemischer Zellen im Nebenstromverfahren erfasst. Das Gerät arbeitet mit einer flowproportionalen Dosierung. Dies bedeutet dass ein NO-Flow erzeugt wird, der proportional dem Inspirationsflow ist.

Erhöht also das Beatmungsgerät den Flow zum Patienten, erhöht das Gerät den NO-Flow ebenfalls. Damit wird erreicht, dass zu jeder Zeit der Beatmung die NO-Konzentration beim Patienten dem am Gerät eingestellten Wert entspricht. Vor jedem Versuch wurde eine Nullpunkt-Kalibrierung und ein Flowsystem-Abgleich durchgeführt.

### **3.1.7.2 Intravenöse Almitringabe**

Es wurde jeweils eine Ampulle Almitrinbismesylat (Vectarion<sup>®</sup>, Laboratoires Servier, Neilly, Frankreich), welche 15 mg Almitrin in 5 ml Malonsäure enthielt, in 50 ml Glucose-5%-Lösung (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) aufgelöst und anhand des Gewichtes des Versuchstieres die errechnete Menge dieser Lösung mittels eines Perfusors (Perfusor<sup>®</sup> fm anaesthesia, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) über die Venenverweilkanüle in der Ohrvene verabreicht.

In Deutschland besteht zur Zeit noch keine Zulassung für die intravenöse Verabreichung dieses Medikamentes bei humanmedizinischen Patienten.

### **3.1.8 Multiple Inert Gas Elimination Technique**

#### **3.1.8.1 Vorbereitung und Anwendung der Multiple Inert Gas Elimination Technique**

Die Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET) dient der Bestimmung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse und des transpulmonalen Shuntvolumens und beruht auf der Elimination und Retention inerter Gase. Hierfür wurde dem Versuchstier über die Ohrvene eine 0,9 prozentige Natrium-Chlorid-Lösung infundiert, welche die Gase SF<sub>6</sub>, Ethan, Cyclopropan, Halothan, Diethylether und Aceton enthielt. Die ersten 30 Minuten lief die Infusionslösung mit einer Geschwindigkeit von 250 ml h<sup>-1</sup>, danach wurde die Infusionsgeschwindigkeit auf 150 ml h<sup>-1</sup> herabgesetzt. Nach 30-40 Minuten stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Retention und Elimination ein. Nach dieser Zeit konnte mit der Probenentnahme begonnen werden. Nun erfolgte zu den Messzeitpunkten gleichzeitig die Entnahme von jeweils 10 ml arteriellem und gemischtvenösem Blut und die Entnahme von 30 ml Expirationsluft. Die Entnahme der Proben erfolgte mit den gasdichten Glaskolbenspritzen (B-D Yale, Becton, Dickinson & Co, USA).

In einem Liter Infusionslösung befanden sich 2 ml flüssiges Halothan, 0,6 ml Diethylether und 2,8 ml Aceton. Des weiteren wurde der Infusionsbeutel mit einem Prüfgasgemisch aus 10 % SF<sub>6</sub> 3,0, 20 % Cyclopropan 2,0 und 70 % Ethan 2,5 aufgefüllt und das Gas-

Perfusatgemisch eine Minute lang kräftig geschüttelt. Dieser Vorgang diente zur Lösung der Gase im Perfusat. Der Gasüberstand wurde wieder entfernt und der Vorgang noch zwei mal wiederholt. Danach erfolgte die vollständige Entfernung von Gasblasen.

Diese Lösung wurde während des gesamten Versuches über die Ohrvene infundiert, und zwar während der ersten 30 Minuten mit  $250 \text{ ml h}^{-1}$ , anschließend mit  $150 \text{ ml h}^{-1}$ . Die Glasspritzen wurden vor dem Versuch gewogen und anschließend zur besseren Abdichtung heparinisiert, da wegen des eventuellen Verlustes fettlöslicher Gase wie Aceton oder Halothan kein Schliiffett verwendet werden konnte. Außerdem wurde durch das Heparin eine Koagulation des Blutes vermieden. Nach der Probenentnahme wurden die Glasspritzen erneut gewogen. Das Wiegen der Glaskolbenspritzen vor und nach der Blutentnahme diente der exakten Bestimmung des abgenommenen Blutvolumens. Hieraus wurde ein Korrekturfaktor errechnet, mit dessen Hilfe Ungenauigkeiten des abgenommenen Blutvolumens ausgeglichen werden konnten. Der Korrekturfaktor errechnete sich wie folgt:

$$\text{KF} = \frac{V - (P - L)}{(P - L)}$$

KF	Korrekturfaktor
V [ml]	Volumen, welches nach der Inkubationszeit in der Spritze enthalten ist
P [g]	Gewicht der Spritze mit Blut
L [g]	Leergewicht der Spritze
(P-L) [ml]	abgenommenes Blutvolumen

Nach dem Wiegen wurden die Glaskolbenspritzen mit 30 ml Stickstoffgas (ECD-Qualität) überschichtet und bei der gemessenen Körpertemperatur im Schüttelwasserbad 45 Minuten inkubiert. Diese Zeit wurde in den Versuchen von WAGNER (1974, 1984) evaluiert. In dieser Zeit stellte sich ein von der Löslichkeit der Gase abhängiges Gleichgewicht zwischen gasförmiger und flüssiger Phase ein. Dieses Verhältnis wird als Löslichkeitskoeffizient bezeichnet. Der Löslichkeitskoeffizient ist abhängig von der Art der Lösung, der Temperatur und dem Salzgehalt der verwendeten Lösung. Die Löslichkeitskoeffizienten der verwendeten inerten Gase, die von WALMRATH et al 1992 ermittelt wurden, finden sich in folgender Tabelle:

Gas	Löslichkeitskoeffizient $\lambda$
Sulfurhexafluorid (SF <sub>6</sub> )	0,0024
Ethan	0,0259
Cyclopropan	0,16
Halothan	0,64
Diethylether	9
Aceton	250

Nach Ablauf der Äquilibrierungszeit wurde das Gesamtvolumen der Spritzen bestimmt, der Gasüberstand in eine luftdichte 30 ml Glasspritze überführt und der gaschromatographischen Analyse zugeführt. Sofort nach der streng synchronen Abnahme des arteriellen und venösen Blutes erfolgte ebenfalls eine Probenentnahme der Expirationsluft in eine 30 ml Glasspritze an der expiratorischen Gasmischbox. Diese gasförmige Probe wurde ohne weitere Bearbeitung auf dem Gaschromatographen analysiert.

Bei diesen Geräten unterscheidet man die Detektoren in Flammenionisationsdetektoren (FID) und Elektronenfangdetektoren (ECD). Ein FID analysiert Kohlenwasserstoffverbindungen wie Ethan, Cyclopropan, Halothan, Diethylether und Aceton, indem diese Gase in einer Wasserstoffflamme verbrannt werden und die entstehenden Ionen ein elektrisches Signal auslösen, das an einen Integrator weitergeleitet und ausgewertet wird. Als FID stand ein Varian 3300 (Varian, USA) zur Verfügung, dessen Trennsäule mit Hayesep Q der Größe 80-100 Mesh gefüllt war und die Dimensionen 1,5 m x 1/8 Zoll x 2 mm hatte.

Der ECD besitzt einen Betastrahler (Ni), dessen Elektronenemission kontinuierlich gemessen wird. Durchfließendes Analysegas absorbiert Elektronen, so dass ein Abfall des Elektronenstrahlsignals entsteht. Die resultierende Spannungsänderung wird an einen angeschlossenen Integrator (SP 4290<sup>®</sup>, Spectraphysics, Darmstadt, BRD) weitergeleitet. Als Gerät stand ein Carlo Erba HRGC (Carlo Erba, Italien) zur Verfügung, der mit einem Molekularsieb von 8 Å und einer Säule mit Hayesep Q der Größe 80-100 Mesh, 1 m x 1/8 Zoll x 2 mm ausgestattet war. Dieses Gerät dient der Erfassung von Gasen wie SF<sub>6</sub> oder Sauerstoff.

### 3.1.8.2 Auswertung der Multiple Inert Gas Elimination Technique

Nach der Aufbereitung und Analyse der Proben (siehe Abschnitt 3.1.8.1) errechnete ein Computerprogramm durch Anwendung der Kleinste-Quadrate-Analytik die entsprechenden Perfusionsen der Kompartimente und die Retentionen der verwendeten Gase. Anhand des Atemminutenvolumens, der Blutgaswerte und des Herzzeitvolumens ist es möglich, den arteriellen PaO<sub>2</sub> zurückzurechnen. Nun verglich der Computer die errechneten mit den gemessenen Retentionswerten durch Ermittlung der verbleibenden Summe der Quadrate (Remaining Sum of Squares = RSS). Daraufhin veränderte der Computer den Blutfluss in jedem Kompartiment durch Regressionsanalyse so, dass die Differenz zwischen errechneter und gemessener Retention kleiner wird. Natürlich unter der Einschränkung, dass nur positive Perfusionsen zugelassen sind. Mit diesem Satz von Blutflüssen wurde die Retention der einzelnen Gase erneut errechnet, bis die verbleibende Summe der Quadrate nicht mehr kleiner wird. Nach Abschluss der Analyse müssen 90 % dieser RSS aus den Ventilations-Perfusions-Bestimmungen kleiner gleich 10,645 und 50 % kleiner gleich 5,348 sein, um die mathematische Korrektheit dieser Methode sicherzustellen (WAGNER 1980; POWELL et al. 1982).

Zuletzt berechnete das Programm die prozentuale Verteilung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse der einzelnen Kompartimente, welche sich gleichmäßig über eine logarithmische Skala verteilen. Dabei wurden die Bereiche wie folgt definiert:

	$\dot{V}_A / \dot{Q}_c < 0,005$	Shunt
0,005	$< \dot{V}_A / \dot{Q}_c < 0,1$	low $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$
0,1	$< \dot{V}_A / \dot{Q}_c < 10$	normal $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$
10	$< \dot{V}_A / \dot{Q}_c < 100$	high $\dot{V}_A / \dot{Q}_c$
100	$< \dot{V}_A / \dot{Q}_c$	Totraum

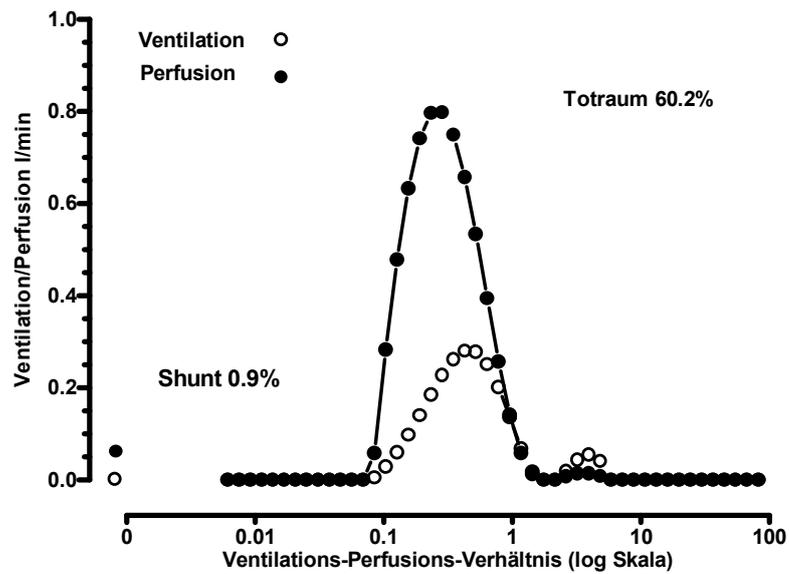
Durch die Löslichkeitskoeffizienten des löslichsten und des unlöslichsten Gases werden die Grenzen der Ventilations-Perfusions-Bereiche, die mit dieser Methode erfasst werden können, festgelegt. Ist der Ventilations-Perfusions-Bereich um eine Größenordnung größer

oder kleiner als der Löslichkeitskoeffizient, so wird die Berechnung der Retention gänzlich un sensitiv. Bereiche deren Ventilations-Perfusions-Verhältnisse sehr klein sind konnten demnach durch ein Gas mit einem kleinen Löslichkeitskoeffizienten (z.B.  $\text{SF}_6$ ,  $\lambda = 0,0024$ ) sehr gut errechnet werden. Ein Gas mit einem hohen Löslichkeitskoeffizienten wie Aceton ( $\lambda = 250$ ) konnte wiederum nicht für die Ermittlung sehr kleiner Ventilations-Perfusions-Bereiche verwendet werden, da diese gegenüber  $\lambda$  vernachlässigbar klein sind und ungenaue Ergebnisse geliefert hätte. Es eignete sich jedoch hervorragend zur Ermittlung hoher Ventilations-Perfusions-Bereiche (FORTUNE et al. 1979; WAGNER 1974b, 1981).

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Programm zur Berechnung des Ventilations-Perfusionsverhältnis geht von einem Modell aus, welches die Lunge in 50 Kompartimente unterteilt (siehe Abschnitt 2.5.1.). Jedes dieser Kompartimente besitzt eine bestimmte Ventilation und eine bestimmte Perfusion (weshalb je 50 weiße und 50 schwarze Kreise vorhanden sind). In den Abbildungen befindet sich auf der x-Achse die Ventilations-Perfusions-Verteilung der 50 imaginären Kompartimente (je zwei übereinanderstehende Kreise beschreiben ein Kompartiment) in einer logarithmischen Einteilung, die y-Achse steht gleichzeitig für die absolute Ventilation und Perfusion des Kompartiments gemessen in  $\text{l min}^{-1}$ .

Die beiden Kreise ganz links in der Abbildung beschreiben den mittels  $\text{SF}_6$  berechneten Shunt in  $\text{l min}^{-1}$ , der in dieser Abbildung bei 0,9 % liegt.

Addiert man die einzelnen Werte alle Perfusionspunkte erhält man das Herz-Zeit-Volumen. Die Summe aller Ventilationspunkte ergibt das Atem-Minuten-Volumen.



**Abbildung 7:** Ventilations-Perfusions-Verteilung der 50 imaginären Kompartimente

### 3.1.9 Parameter

#### 3.1.9.1. Blutgase, Säure/Basen-Haushalt

- Arterieller Sauerstoffpartialdruck	PaO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	PaCO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Arterieller pH-Wert	pHa	
- Arterielle Basenabweichung	art. BE	[mmol l <sup>-1</sup> ]
- Arteriellies Bikarbonat	art. HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[mmol l <sup>-1</sup> ]
- Arterielle Sauerstoffsättigung	art. O <sub>2</sub> -Sat	[%]
- Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck	PvO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Gemischt-venöser Kohlendioxidpartialdruck	PvCO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Gemischt-venöser pH-Wert	pHv	
- Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung	vO <sub>2</sub> -Sat	[%]

### 3.1.9.2 Paratrend

- Arterieller Sauerstoffpartialdruck	PaO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	PaCO <sub>2</sub>	[mmHg]
- Arterieller pH-Wert	pHa	
- Arterielle Basenabweichung	art. BE	[mmol l <sup>-1</sup> ]
- Arterielltes Bikarbonat	art. HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[mmol l <sup>-1</sup> ]
- Arterielle Sauerstoffsättigung	art. O <sub>2</sub> -Sat	[%]
- Körperkerntemperatur	Temp	[°C]

### 3.1.9.3 Atemmechanik

- Atemwegs-Spitzendruck (Peak Inspiratory Pressure)	PIP	[mbar]
- Atemwegs-Mitteldruck (Preassure Mean)	PM	[mbar]
- positiver endexpiratorischer Druck (Positive End-Expiratory Pressure)	PEEP	[mbar]
- Expiratorisches Tidalvolumen	TV <sub>exp</sub>	[ml]
- Atemfrequenz	AF	[min <sup>-1</sup> ]
- Atemminutenvolumen	AMV	[l min <sup>-1</sup> ]
- Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion	FiO <sub>2</sub>	

### 3.1.9.4 Hämodynamik

- Herzzeitvolumen (Cardiac Output)	CO	[ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ]
- Herzfrequenz (Heart Rate)	HR	[min <sup>-1</sup> ]
- Mittlerer arterieller Druck	MAP	[mmHg]
- Mittlerer Pulmonalarteriendruck	MPAP	[mmHg]
- Zentraler Venendruck	CVP	[mmHg]

Die Abkürzungen entstammen dem Lexikon medizinisch-wissenschaftlicher Abkürzungen von R. Heister (1992).

### 3.1.10 Messmethoden

#### 3.1.10.1 Blutgase, Säure/Basenhaushalt

Für die statistische Auswertung wurden diskontinuierliche Blutgas-Analysen in vitro herangezogen. Hierfür wurde arterielles und gemischtvenöses Blut in einer Menge von 1,5 ml mit heparinisierten 2 ml Einmalspritzen zeitgleich über die implantierten Gefäßkatheter entnommen. Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und pH-Wert des arteriellen und venösen Blutes wurden mit einem halbautomatischen Blutgasanalysator (Stat profile5<sup>®</sup>, Nova Biomedical, Rödermark, Deutschland) gemessen, aktuelles Bikarbonat, Sauerstoffsättigung sowie Basenabweichung des arteriellen und venösen Blutes wurden mit selbigem Gerät errechnet und ausgedruckt.

#### 3.1.10.2 Paratrend

Zur Feststellung stabiler Ausgangsverhältnisse und zur Beatmungseinstellung wurden Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck, pH-Wert, Basenabweichung, Bikarbonat und Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes sowie die Körpertemperatur kontinuierlich über ein Blutgas-Analyse-System (Paratrend<sup>®</sup> 7+, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) in der A. carotis communis überwacht.

### **3.1.10.3 Hämodynamik**

Mittlerer arterieller und pulmonalarterieller Druck und ebenso der zentralvenöse Druck wurden über den Thermodilutionskatheter (5F Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) an den Sirecust® 404A (Siemens, Erlangen, Deutschland) weitergeleitet, über den ebenfalls die Blutdruckkurven permanent verfolgt werden konnten. Alle intravasalen Drücke wurden end-expiratorisch auf Höhe des Herzens gegenüber dem atmosphärischen Druck als Nullpunkt gemessen.

Die Herzfrequenz wurde anhand der QRS-Komplexe des Elektrokardiogramms ermittelt.

Das EKG wurde ebenfalls über den Sirecust® 404A (Siemens, Erlangen, Deutschland) als I., II. oder III. Brustwandableitung (präkordiale Ableitung) abgeleitet. Hierfür wurden Einweg-Klebeelektroden beiderseits an der Brustwand hinter dem Olekranon und eine dritte an der seitlichen linken Brustwand angebracht.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit dem Thermodilutionsverfahren ermittelt.

Hierfür wurde ein Thermodilutionskatheter (5F Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) durch den implantierten venösen Führungskatheter bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Für die Messung wurde 5 ml 3-8°C kalte 5%ige Glukoselösung über die proximale Öffnung des Thermodilutionskatheters in den rechten Vorhof injiziert. Der sich am Ende des Katheters befindliche Thermistor registriert die Temperaturänderung des vorbeiströmenden Blutes in der A. pulmonalis. Das Explorer-System (Edwards Critical-Care Division Explorer, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) stellt dann den zeitlichen Verlauf der Abnahme der Bluttemperatur in Kurvenform dar und integriert die Daten mit Hilfe der Steward-Hamilton-Indikatorverdünnungsgleichung. Die Fläche unter der Thermodilutionskurve wurde berechnet und in numerischer Form dargestellt. Zu jedem Messzeitpunkt wurde das HZV viermal bestimmt und der Mittelwert errechnet.

### **3.1.10.4 Atemmechanik**

Atemwegs-Mitteldruck, Atemwegs-Spitzendruck, Endexpiratorischer Druck, Expiratorisches Tidalvolumen, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen wurden kontinuierlich vom Servo Ventilator® 300 (Siemens AG, Erlangen, BRD) angezeigt. Während des gesamten Versuches lag eine druckregulierte-volumenkontrollierte Beatmungsform vor. Bei dieser kontrollierten Beatmungsform werden Atemzüge mit einer voreingestellten Inspirationsdauer verabreicht, bei denen Tidalvolumen und Atemfrequenz vorgegeben sind.

Der Ventilator passt die inspiratorische Druckkontrolle bei jedem Atemzug automatisch an eventuelle Änderungen der mechanischen Lungen/Thorax-Eigenschaften an, damit sichergestellt ist, dass für die Verabreichung der voreingestellten Tidal- und Minutenvolumina immer der niedrigste mögliche Druck benutzt wird. Der inspiratorische Druck wird während der gesamten Inspirationsdauer konstant gehalten.

### **3.1.11 Versuchsablauf**

#### **3.1.11.1 Dosisbestimmung**

Nach der Instrumentierung wurde eine Zwei-Lungen-Beatmung mit einer Beatmungsfrequenz von  $14 \text{ min}^{-1}$  im druckregulierten, volumenkontrollierten Beatmungsmodus (Servo<sup>®</sup> 300, Siemens AG, Erlangen, BRD) durchgeführt. Das Atemhubvolumen wurde so eingestellt, dass die arterielle Kohlendioxidspannung ( $\text{PaCO}_2$ ) zwischen 37 und 43 mmHg lag. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration lag während des gesamten Versuchablaufes bei 80 %.

Nach Erreichen eines steady state in Rückenlage und unter Zwei-Lungen-Beatmung wurde eine erste Messung vorgenommen, was bedeutet, dass die Beatmungseinstellungen notiert, die hämodynamischen Parameter bestimmt und die Blutproben für die Blutgasanalyse und die Bestimmung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses entnommen wurden (siehe Abschnitt 3.1.6). Nun wurde das Versuchstier in die linke Seitenlage verbracht und danach der Endotrachealtubus unter bronchoskopischer Kontrolle über die Bifurkation in den linken Hauptbronchus vorgeschoben um so eine Ein-Lungen-Beatmung zu erreichen. Das Versuchstier wurde dann über eine laterale Inzision im 5. bis 6. Interkostalraum rechtsseitig thorakotomiert (siehe Abschnitt 3.1.4.1.1).

Nach Etablierung der Ein-Lungen-Beatmung wurde die Beatmungsfrequenz auf  $16 \text{ min}^{-1}$  erhöht und das Tidalvolumen neu justiert.

Nach Erreichen eines mittels kontinuierlicher Blutgasanalyse verifizierten steady state unter Ein-Lungen-Beatmung wurde eine zweite Messung vorgenommen. Diese diente als eine Ausgangsmessung unter Ein-Lungen-Beatmung.

Um den zeitlichen Einfluss auf Oxygenierung und Hämodynamik unter Ein-Lungen-Beatmung zu evaluieren (Spontanverlauf), wurde im Folgenden über sechs Stunden alle 30 Minuten Proben entnommen und die Hämodynamik bestimmt.

Die Untersuchungen zur NO-Dosisfindung wurden unter den selben Bedingungen durchgeführt.

Nach Erreichen eines steady state wurde eine Ausgangsmessung unter Zwei-Lungen-Beatmung vorgenommen, danach der Tubus in den linken Hauptbronchus vorgeschoben und das Tier in Seitenlage thorakotomiert. Nach der Ausgangsmessung unter Ein-Lungen-Beatmung wurde mit der NO-Insufflation in Konzentrationen von 4, 8, 16 und 32 ppm in randomisierter Reihenfolge begonnen. Nach jeder NO-Insufflation ebenso wie nach jedem Intervall ohne NO-Gabe wurde, sobald der PaO<sub>2</sub> ein stabiles Niveau erreicht hatte, eine Messung vorgenommen (siehe Abschnitt 3.1.6.).

Zur Bestimmung der optimalen Almitrindosierung blieb der Versuchsaufbau gleich, die Messzeitpunkte wurden jedoch neu definiert.

Nach der Ausgangsmessung unter Zwei-Lungen-Beatmung folgten die Umlagerung des Versuchstieres, Umintubation in Ein-Lungen-Beatmung und Thorakotomie. Nach der ersten Messung unter Ein-Lungen-Beatmung wurde mit der Almitrinapplikation begonnen und Messungen im Abstand von 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten durchgeführt (siehe Abschnitt 3.1.6.). Die untersuchten Almitrinkonzentration waren 2, 4 und 16 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>.

### **3.1.11.2 Evaluierung des zeitlichen Verlaufes**

#### **3.1.11.2.1 Kontrollgruppe**

Um den möglichen Einfluss von NO und Almitrin auf Hämodynamik, Oxygenierung und Ventilations-Perfusions-Verhältnis beurteilen zu können, mussten zuerst die Veränderungen der relevanten Parameter während einer ELB ohne Medikamentengabe dokumentiert werden. Der Versuchsaufbau für den Spontanverlauf war gleich dem Versuchsaufbau zur Dosisfindung (siehe 3.1.11.1). Nach der Instrumentierung wurde eine Messung unter ZLB vorgenommen, danach das Versuchstier in die linke Seitenlage verbracht, Ein-Lungen-Intubiert und thorakotomiert. Nun wurden unter ELB im Abstand von 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten Proben entnommen und die Hämodynamik bestimmt.

#### **3.1.11.2.2 8 ppm NO**

Nach statistischer Auswertung der Ergebnisse der Dosisfindungsstudie wurde der Einfluss von NO auf das Verhalten der Zielgrößen im zeitlichen Verlauf beobachtet.

Zu diesem Zweck wurde einer Gruppe der Versuchstiere NO in einer Konzentration von 8 ppm, beginnend nach der ersten Messung unter ELB, über einen Zeitraum von zweieinhalb Stunden insuffliert. Der Versuchsaufbau blieb identisch dem der anderen Versuche. Nach der Ausgangsmessung unter Ein-Lungen-Beatmung wurde mit der NO-Insufflation begonnen und im Abstand von 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten Messungen vorgenommen.

#### **3.1.11.2.3 2 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Almitrin**

Der Versuchsaufbau und das Messprotokoll der Almitrin-Dosisfindungsstudie war identisch dem Versuchsaufbau und dem Messprotokoll der Versuche zur Evaluierung des zeitlichen Verlaufes. Da auch bei der Dosisfindungsstudie jedem Versuchstier jeweils nur eine Konzentration Almitrin verabreicht wurde, konnten die Ergebnisse der Untersuchungen mit 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin ebenfalls zur Bestimmung des zeitlichen Verlaufes herangezogen werden.

#### **3.1.11.2.4 Kombination von 8 ppm NO und 2 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Almitrin**

Um die Frage zu beantworten, ob die im einzelnen nachgewiesenen positiven Effekte von 8 ppm NO und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin auf die Oxygenierung und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis in Kombination der beiden Medikamente eine additive Wirkung zeigten, wurden Versuche mit diesem Medikamentenregime durchgeführt.

Nach vollständiger Präparation wurde eine erste Messung unter ZLB durchgeführt und im Anschluss daran das Versuchstier in Seitenlage umintubiert und thorakotomiert. Nach Erreichen eines steady state unter ELB wurde eine zweite Messung vorgenommen. Nun wurde damit begonnen, dem Versuchstier kombiniert 8 ppm NO inhalativ und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin intravenös zu verabreichen. Messungen wurden im Abstand von 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach Beginn der Medikamentengabe durchgeführt.

Am Ende jeden Versuches wurden die Tiere in Narkose mittels Injektion von T61<sup>®</sup> (Embutramid, Mebezoniumjodid, Hoechst Roussel Vet., Unterschleißheim, Deutschland.) und Kaliumchlorid 7,45 % (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet. Anschließend wurden die Kadaver im Institut für Veterinärpathologie der Justus-Liebig-Universität (Leiter: Prof. Dr. med. vet. M. Reinacher) unter der Fragestellung vorbestehender pulmonaler Infektionen obduziert. Ließen sich mehr als zwei klinisch relevante Infek-

tionsherde oder eine vorbestehende Lobärpneumonie diagnostizieren, wurden die Daten des betreffenden Versuchstieres nicht in die statistische Analyse einbezogen.

### 3.2 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde auf einem Personal-Computer mit dem Betriebssystem Windows 98 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) vorgenommen. Dabei wurden die Programme SPSS für Windows® (Version 9.01, SPSS, Chicago, USA) und InStat® (Version 3.0, GraphPad Software Inc., San Diego, USA) zur Datenanalyse verwendet.

Alle Daten wurden als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  bei 5% ( $p > 0,05$ ) wurde die Null-Hypothese verworfen, da zwischen den untersuchten Stichproben kein Unterschied bestand.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden anhand der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  wie folgt bewertet:

$p > 0,05$	nicht signifikant
$p \leq 0,05$	schwach signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 %)
$p \leq 0,01$	signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 %)
$p \leq 0,001$	hoch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1 %)

Vor der Durchführung des jeweiligen statistischen Testverfahrens wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die zu untersuchenden Stichproben der Gauß'schen Normalverteilung folgten.

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde mit Dr. Klaus Failing vom Institut für Biomathematik und Datenverarbeitung abgesprochen.

#### 3.2.1 Vergleich verschiedener NO-Konzentrationen

Die Untersuchungen wurden in einer Studie im Crossover-Design durchgeführt.

Mit den Differenzen zwischen dem jeweiligen Ausgangswert und dem Wert nach Inhalation von 4, 8, 16 und 32 ppm NO wurde der T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Da vier Wertepaare untersucht wurden (NO-Konzentration 4 ppm, 8 ppm, 16 ppm und 32 ppm), musste anschließend die sogenannte Bonferroni-Korrektur angewandt wer-

den. Die ermittelten Signifikanzen mussten demzufolge mit dem Faktor vier multipliziert werden, um falsch positive Werte zu vermeiden.

Die durch die verschiedenen NO-Konzentrationen hervorgerufenen Effekte wurden durch eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (MANOVA) verglichen. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied wurde eine post-hoc-Analyse mittels des Tukey-Kramer-Tests für multiple Vergleiche angestellt.

Die Daten der „Multiple Inert Gas Elimination Technique“ wurden ebenfalls mittels einer Varianzanalyse für Messwiederholungen (MANOVA) und Tukey-Kramer-Test analysiert.

### **3.2.2 Langzeitvergleiche von Spontanverlauf, verschiedenen Almitrin-Konzentrationen, der optimalen NO-Konzentration und der Kombination beider Substanzen**

Die Untersuchungen wurden im Parallel-Design durchgeführt.

Es wurden sowohl Unterschiede zwischen den Gruppen, als auch im zeitlichen Verlauf, d.h. zwischen den Messzeitpunkten, analysiert.

Die Vergleiche wurden mit Hilfe der Prozedur „GLM-Messwiederholungen“ (Generalized-Linear-Model mit Messwiederholungen) des Programms SPSS durchgeführt. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurden Zwischensubjektfaktoren und für die Analyse auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf Innersubjektfaktoren definiert. Die Innersubjektfaktoren entsprachen dabei den Messzeitpunkten.

Bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Gruppen, wurde ein post-hoc-Test, in diesem Fall der Scheffé-Test, durchgeführt. So ließ sich feststellen, welche Gruppen sich unterschieden.

Bestand ein Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten, wurde mittels des umgekehrten Helmer-Kontrasts untersucht, zwischen welchen Messzeitpunkten dieser Unterschied auftrat.

Außerdem wurde untersucht, ob die Gruppenzugehörigkeit einen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf hatte.

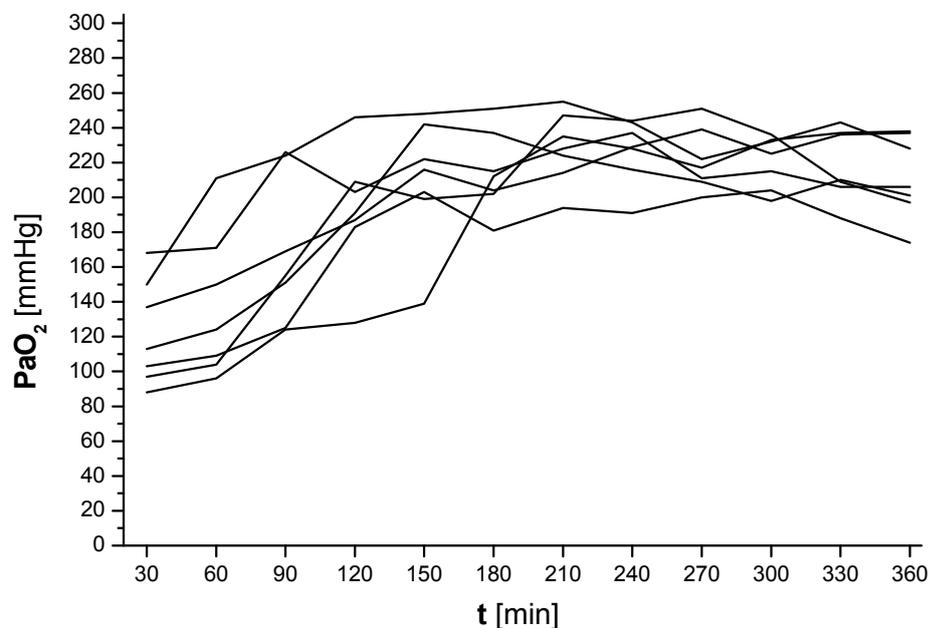


### 3.3 Ergebnisse

#### 3.3.1 Spontanverlauf unter Ein-Lungen-Beatmung

Nach dem Wechsel von Zwei-Lungen-Beatmung in Ein-Lungen-Beatmung fiel der  $\text{PaO}_2$  von  $349 \pm 96$  mmHg auf  $122 \pm 30$  mmHg ab.

Im weiteren Verlauf stieg der  $\text{PaO}_2$  wieder an und erreichte bei allen Tieren nach spätestens 180 Minuten ein Plateau bei  $215 \pm 23$  mmHg. Für weitere drei Stunden herrschten bei allen Versuchstieren „steady state“-Bedingungen.



**Abbildung 8:** Spontanverlauf des  $\text{PaO}_2$  unter Ein-Lungen-Beatmung und einem  $\text{FiO}_2$  von 0,8

Das Herz-Zeit-Volumen stieg nach der Umintubation in die Ein-Lungen-Beatmung von  $5,66 \pm 0,92$  l  $\text{min}^{-1}$  auf  $5,78 \pm 1,22$  l  $\text{min}^{-1}$  an ( $p < 0,05$ ). Zudem stieg der mittlere arterielle Druck über die gesamte Versuchsdauer kontinuierlich von  $66 \pm 8$  mmHg auf  $80 \pm 14$  mmHg an ( $p < 0,001$ ). Dem gegenüber fiel die Herzfrequenz von  $116 \pm 17$   $\text{min}^{-1}$  auf  $96 \pm 11$   $\text{min}^{-1}$  ab ( $p < 0,001$ ).

Durch den Wechsel von Zwei-Lungen-Beatmung in Ein-Lungen-Beatmung stieg der pulmonalarterielle Mitteldruck von  $18 \pm 4$  mmHg auf  $22 \pm 5$  mmHg an, blieb dann jedoch über die gesamte Versuchsdauer konstant.

	normale Beatmung	Ein-Lungen-Beatmung [min]											
		30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
pH	7,38±0,04	7,37±0,05	7,40±0,07	7,42±0,05	7,41±0,03	7,43±0,04	7,43±0,04	7,44±0,02	7,44±0,03	7,45±0,02	7,45±0,05	7,44±0,04	7,45±0,03
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	41 ± 4	42 ± 4	39 ± 4	39 ± 3	42 ± 5	40 ± 2	41 ± 3	39 ± 4	39 ± 4	39 ± 4	39 ± 3	41 ± 4	39 ± 4
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	349 ± 96‡	122 ± 30‡	138 ± 42†	168 ± 42*	192 ± 35*	210 ± 36	215 ± 23	228 ± 20	227 ± 19	221 ± 18	220 ± 15	218 ± 20	214 ± 28
CO [l min <sup>-1</sup> ]	5,66±0,92	5,78±1,22*	5,56±0,94	5,27±1,10	5,04±0,94	4,99±0,96	5,03±0,73	5,01±0,80	5,35±0,92	4,91±0,79	5,06±0,72	5,00±0,73	4,94±0,79
HR [1 min <sup>-1</sup> ]	116 ± 17	116 ± 11	113 ± 13	110 ± 13	105 ± 12	103 ± 11	102 ± 10	102 ± 11*	100 ± 11*	100 ± 15*	98 ± 14†	98 ± 10†	96 ± 11‡
MAP [mmHg]	66 ± 8‡	71 ± 11†	72 ± 9*	73 ± 10*	75 ± 10	76 ± 11	78 ± 9	78 ± 9	78 ± 9	81 ± 10	81 ± 11	83 ± 13	80 ± 14
MPAP [mmHg]	18 ± 4‡	22 ± 5	22 ± 4	22 ± 5	22 ± 6	22 ± 6	23 ± 4	22 ± 6	22 ± 6	22 ± 4	23 ± 4	24 ± 5	24 ± 5
CVP [mmHg]	6 ± 3	5 ± 3	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 3	5 ± 4	4 ± 4	4 ± 3	4 ± 3	5 ± 4	4 ± 2	5 ± 3	5 ± 3

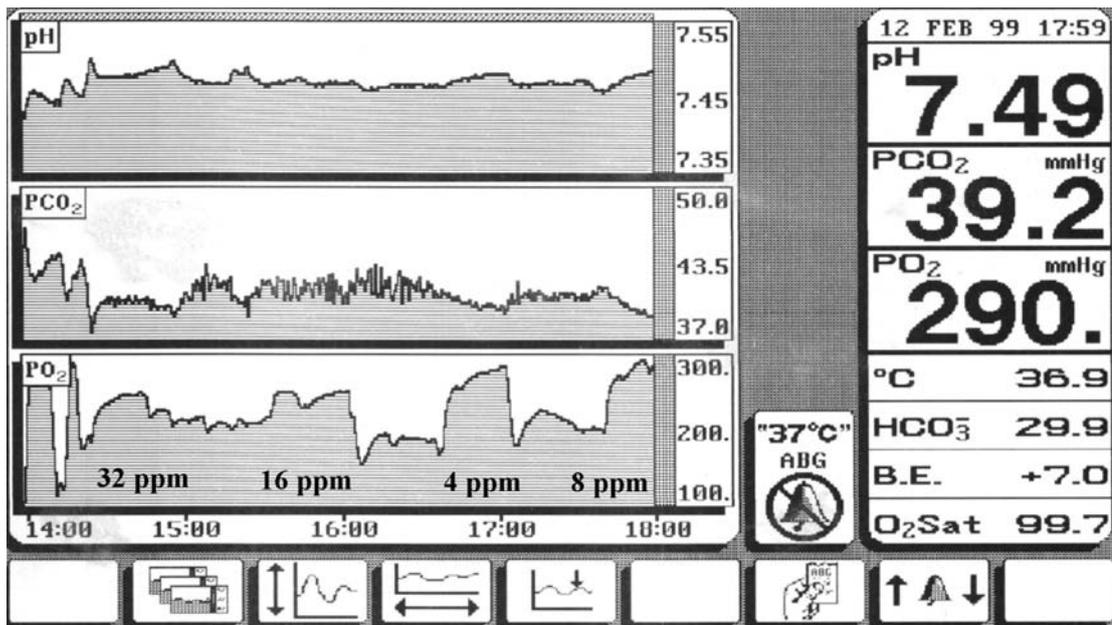
**Tabelle 1:** Blutgase und Hämodynamik nach dem Wechsel von Zwei-Lungen-Beatmung zu Ein-Lungen-Beatmung im zeitlichen Verlauf  
\* p < 0,05; † p < 0,01; ‡ p < 0,001

CO	Cardiac Output (Herz-Zeit-Volumen)
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)
MAP	Mean Arterial Pressure (Mittlerer Arterieller Druck)
MPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure (Pulmonal-arterieller Mitteldruck)
CVP	Central Venous Pressure (Zentraler Venendruck)

### 3.3.2 Dosisfindungsstudie

#### 3.3.2.1 Verschiedene Konzentrationen Stickstoffmonoxid

Bei allen Konzentrationen konnte ein Anstieg des PaO<sub>2</sub> gegen den jeweiligen Ausgangswert festgestellt werden. Der PaO<sub>2</sub> fiel nach Beendigung der Stickstoffmonoxid-Inhalation jeweils wieder auf das Niveau des Ausgangswertes zurück.



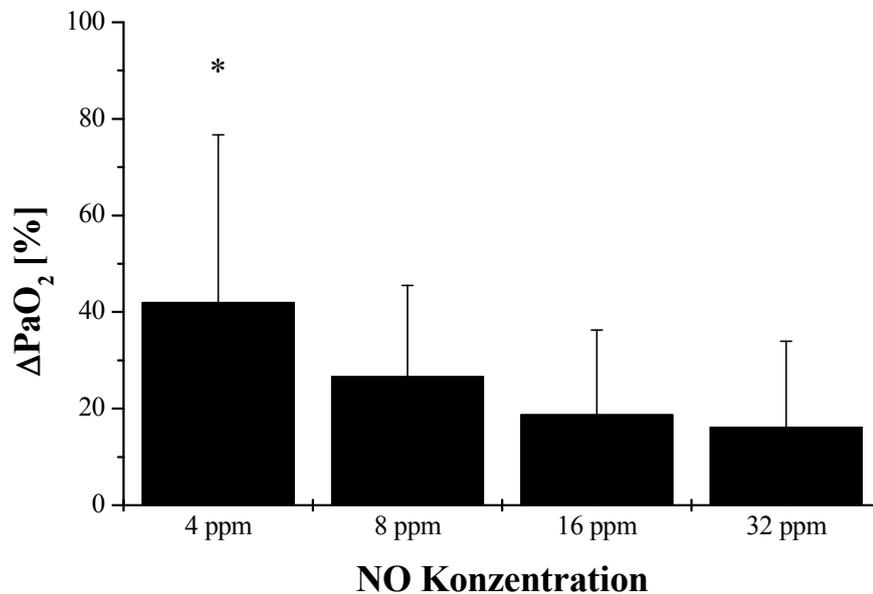
**Abbildung 8:** Kontinuierliche Aufzeichnung der Blutgase während der randomisierten Inhalation von 4, 8, 16 und 32 ppm Stickstoffmonoxid

Arterieller pH, PaCO<sub>2</sub>, Herz-Zeit-Volumen, Herzfrequenz, arterieller sowie pulmonalarterieller Mitteldruck blieben von sämtlichen NO-Konzentrationen über die gesamte Versuchsdauer unbeeinflusst.

Am deutlichsten war der Anstieg des PaO<sub>2</sub> während der Inhalation der Konzentrationen 4 ppm und 8 ppm NO, zwischen denen es keinen signifikanten statistischen Unterschied gab. Unter der Gabe von 8 ppm NO stieg der PaO<sub>2</sub> von  $193 \pm 75$  mmHg auf  $230 \pm 81$  mmHg an ( $p < 0,01$ ).

	Pre 4 ppm NO	4 ppm NO	Pre 8 ppm NO	8 ppm NO	Pre 16 ppm NO	16 ppm NO	Pre 32 ppm NO	32 ppm NO
<b>PaO<sub>2</sub></b> [mmHg]	179 ± 89	240 ± 92‡	193 ± 75	230 ± 81†	187 ± 74	211 ± 84†	178 ± 73	203 ± 81*
<b>PaCO<sub>2</sub></b> [mmHg]	40 ± 6	38 ± 6	39 ± 5	38 ± 4	40 ± 6	39 ± 5	40 ± 6	39 ± 4
<b>pH</b>	7,43 ± 0,06	7,45 ± 0,05	7,44 ± 0,04	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,04	7,43 ± 0,05	7,44 ± 0,04
<b>CO</b> [l min <sup>-1</sup> ]	4,9 ± 1,0	4,7 ± 1,0	4,9 ± 1,4	4,7 ± 1,3	4,9 ± 1,8	5,2 ± 1,9	5,3 ± 1,6	5,1 ± 1,5
<b>HR</b> [l min <sup>-1</sup> ]	107 ± 17	100 ± 12	101 ± 18	101 ± 17	101 ± 12	101 ± 11	107 ± 14	102 ± 10
<b>MAP</b> [mmHg]	83 ± 13	83 ± 12	82 ± 12	82 ± 14	81 ± 14	81 ± 14	81 ± 14	79 ± 15
<b>MPAP</b> [mmHg]	24 ± 5	22 ± 4	23 ± 5	21 ± 4	23 ± 6	22 ± 4	24 ± 6	22 ± 5

**Tabelle 2:** Blutgase und hämodynamische Parameter vor und während der Inhalation von NO unter Ein-Lungen-Beatmung  
\* p < 0,05, † p < 0,01, ‡ p < 0,001



**Abbildung 10:** Veränderung des PaO<sub>2</sub> unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO während ELB in Relation zum jeweiligen Ausgangswert  
\* p < 0,05

Begleitet wurde der Anstieg des PaO<sub>2</sub> unter 8 ppm NO von einer Reduktion des intrapulmonalen Shunts von 17,1 ± 5 % auf 10,4 ± 5,3 % der Gesamtperfusion (p < 0,05).

	0 ppm	4 ppm	8 ppm	16 ppm	32 ppm
<b>Shunt</b> [% $\dot{Q}_c$ ]	17,1 ± 5,0	7,5 ± 4,9*	10,4 ± 5,3	13,6 ± 6,1	14,7 ± 7,0
<b>Low <math>\dot{V}_A/\dot{Q}_c</math></b> [% $\dot{Q}_c$ ]	4,2 ± 3,0	4,0 ± 3,2	4,6 ± 4,1	7,1 ± 4,2	10,0 ± 3,3
<b>Normal <math>\dot{V}_A/\dot{Q}_c</math></b> [% $\dot{Q}_c$ ]	78,7 ± 5,6	88,6 ± 5,9	85,0 ± 9,1	79,4 ± 9,9	75,3 ± 6,2
<b>Dead Space</b> [% $\dot{V}_A$ ]	49,5 ± 4,7	40,9 ± 14,4	42,3 ± 10,9	48,4 ± 3,5	45,1 ± 3,6
<b>RSS</b>	6,6 ± 2,4	7,0 ± 3,7	5,3 ± 3,1	6,8 ± 2,6	5,0 ± 3,1

**Tabelle 3:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse vor NO-Insufflation und unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO

\* p < 0,05

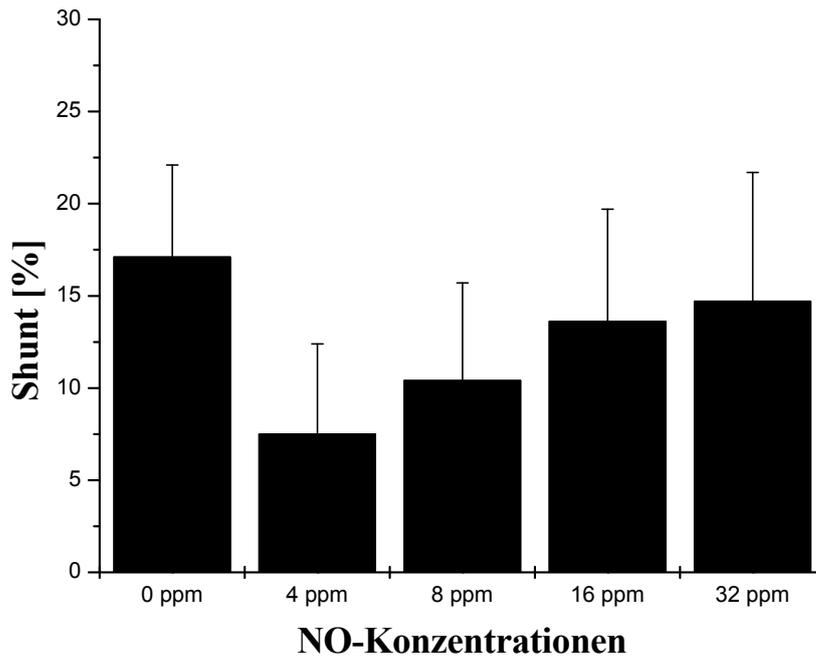
Shunt: Intrapulmonaler Shunt  
(% der Gesamtperfusion)

Low  $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ : Durchblutung von niedrig ventilierten Lungenarealen  
(% der Gesamtperfusion)

Normal  $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ : Durchblutung von normal ventilierten Lungenbezirken  
(% der Gesamtperfusion)

Dead Space: Totraumventilation

RSS: Remaining Sum of Squares  
(Verbleibende Summe der Quadrate)



**Abbildung 11:** Prozentualer Anteil des Shuntvolumens an der Gesamtperfusion der Lunge ohne NO und unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO.

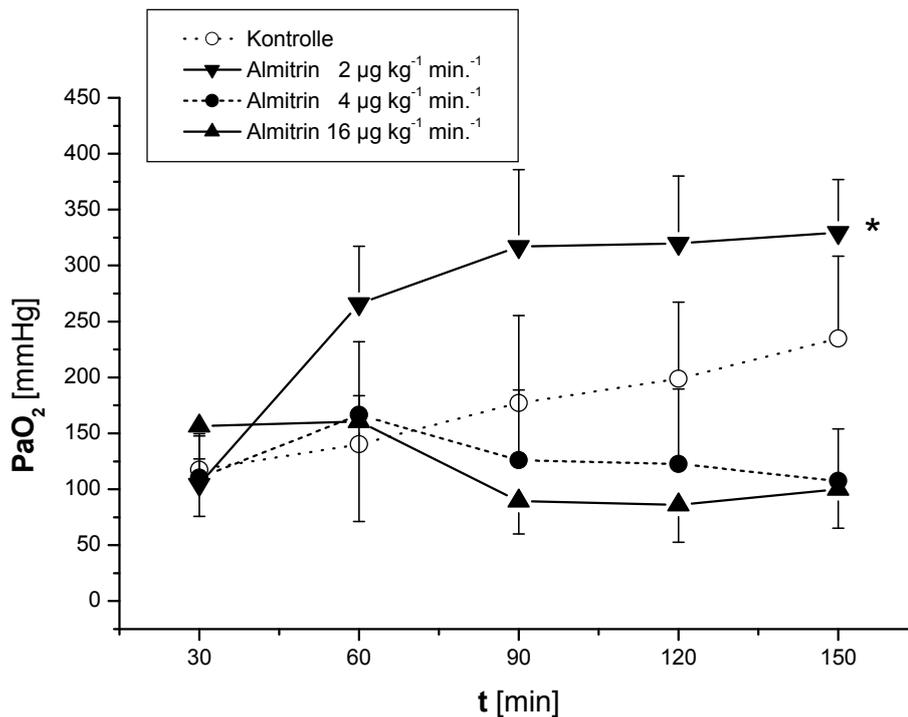
### 3.3.2.2 Verschiedene Konzentrationen Almitrinbismesylat

Die untersuchten Almitrinkonzentrationen unterschieden sich deutlich bezüglich ihrer Wirkung auf den pulmonalen Gasaustausch.

Als einzige Almitrinkonzentration führte  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  zu einem Anstieg des  $\text{PaO}_2$  von  $104 \pm 23$  auf  $330 \pm 47$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Unter der Gabe von 4 bzw.  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin sank der  $\text{PaO}_2$  unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8 sogar und erreichte nach 90 Minuten ein steady state.

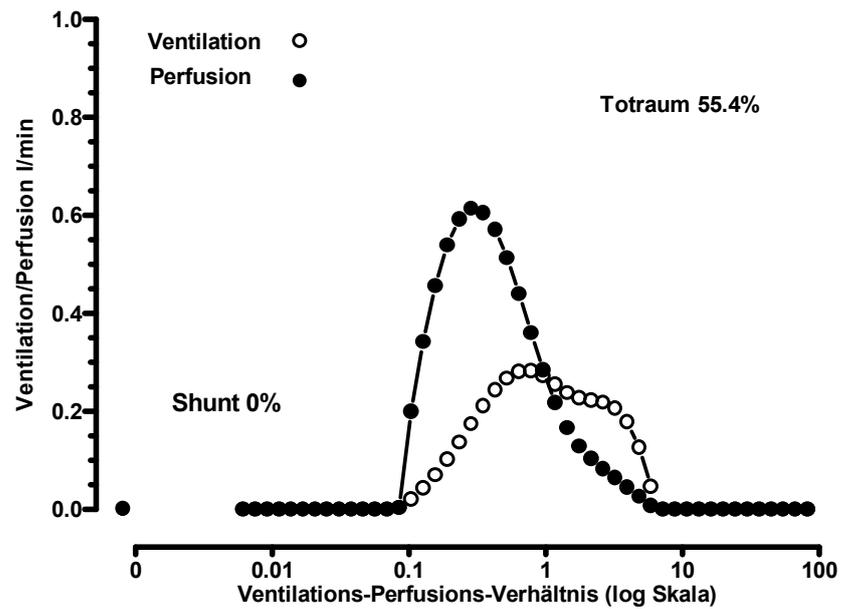
	Almitrin [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]	Normale Beatmung	Ein-Lungen-Beatmung [min]				
			30	60	90	120	150
<b>PaO<sub>2</sub></b> [mmHg] ‡ § \$	2†	423 ± 32	104 ± 23	266 ± 51	317 ± 69	320 ± 60	330 ± 47
	4	382 ± 33	111 ± 36	180 ± 72	143 ± 74	140 ± 79	128 ± 70
	16	390 ± 31	148 ± 77	165 ± 83	88 ± 27	85 ± 31	96 ± 32
<b>PaCO<sub>2</sub></b> [mmHg] \$	2	42 ± 2	45 ± 7	42 ± 8	40 ± 8	39 ± 7	37 ± 8
	4	42 ± 3	42 ± 5	38 ± 3	38 ± 3	39 ± 3	39 ± 5
	16	44 ± 4	42 ± 6	42 ± 6	43 ± 8	47 ± 7	48 ± 8
<b>pH</b>	2	7,47 ± 0,03	7,43 ± 0,04	7,47 ± 0,05	7,45 ± 0,07	7,51 ± 0,06	7,48 ± 0,07
	4	7,42 ± 0,04	7,43 ± 0,05	7,45 ± 0,06	7,45 ± 0,07	7,45 ± 0,07	7,44 ± 0,09
	16	7,39 ± 0,07	7,42 ± 0,06	7,44 ± 0,07	7,42 ± 0,07	7,41 ± 0,08	7,39 ± 0,08
<b>MAP</b> [mmHg] § \$	2	60 ± 5	64 ± 11	78 ± 16	90 ± 21	89 ± 21	91 ± 21
	4	62 ± 6	76 ± 12	75 ± 13	77 ± 13	77 ± 14	73 ± 17
	16	63 ± 6	76 ± 9	84 ± 8	94 ± 8	95 ± 12	98 ± 14
<b>MPAP</b> [mmHg] f § \$	2*	16 ± 2	20 ± 4	22 ± 4	19 ± 3	20 ± 5	19 ± 4
	4	18 ± 2	26 ± 4	28 ± 5	27 ± 5	26 ± 4	27 ± 6
	16	17 ± 5	22 ± 5	30 ± 5	31 ± 5	30 ± 6	28 ± 5
<b>CVP</b> [mmHg] f § \$	2	4 ± 1	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
	4	7 ± 3	7 ± 5	8 ± 4	7 ± 4	7 ± 4	7 ± 5
	16	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	3 ± 1

**Tabelle 4:** Übersicht über Blutgase und Hämodynamik unter der Gabe von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  Almitrin unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8  
‡  $p < 0,01$  im Verlauf der ELB innerhalb der Gruppe  
f  $p < 0,05$  im Verlauf der ELB innerhalb der Gruppe  
\*  $p < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)  
†  $p < 0,01$  im Vergleich zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)  
\$ Es gibt einen Unterschied aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der ELB  
§ Der zeitliche Verlauf ist von der Gruppenzugehörigkeit abhängig

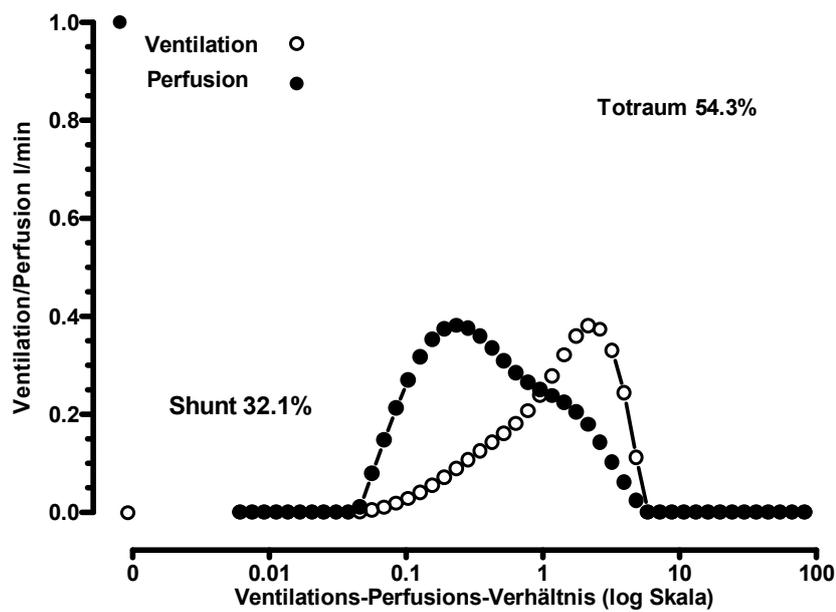


**Abbildung 12:** Veränderungen des PaO<sub>2</sub> während der Ein-Lungen-Beatmung unter 2, 4 und 16 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin und FiO<sub>2</sub> 0,8  
\* p < 0,01 im Gruppenvergleich

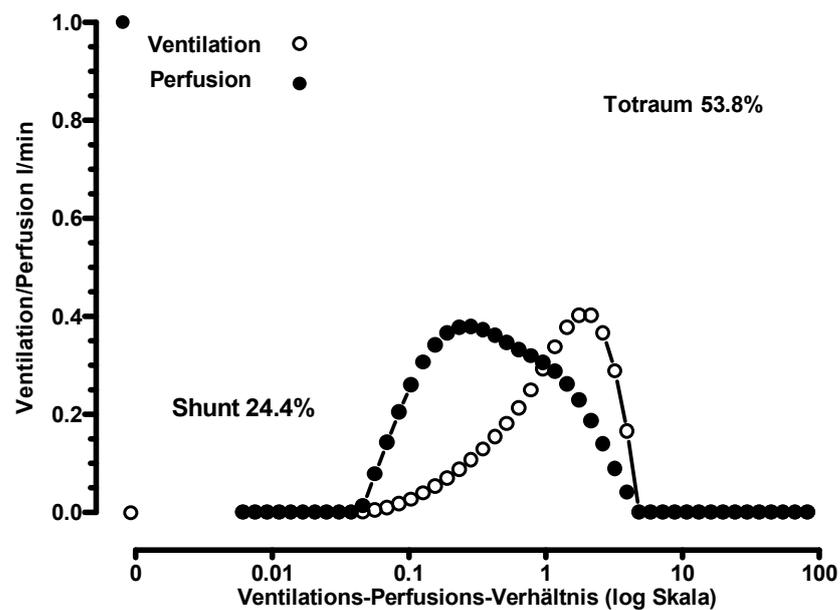
In der Kontrollgruppe verursachte eine Erhöhung des intrapulmonalen Shuntvolumens von  $1,77 \pm 1,31$  % auf  $26,8 \pm 4,66$  % ( $p < 0,001$ ) und eine Zunahme der Perfusion von Arealen mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis von  $0,87 \pm 1,5$  % auf  $5,63 \pm 4,79$  % ( $p < 0,5$ ) die Abnahme des PaO<sub>2</sub> nach der Umstellung von Zwei-Lungen-Beatmung auf Ein-Lungen-Beatmung (siehe Tab. 7, S. 73). Der erneute Anstieg des PaO<sub>2</sub> bis zum Erreichen eines Plateaus war durch eine Abnahme des intrapulmonalen Shuntvolumens auf  $15,87 \pm 6,46$  % und eine auf  $2,43 \pm 4,03$  % reduzierte Perfusion von Arealen mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis bedingt. Die weiterbestehende Perfusion der nicht belüfteten Lunge verursachte eine Verteilungsstörung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Die nachfolgenden Abbildungen verdeutlichen am Beispiel eines Versuchstieres der Kontrollgruppe die Veränderungen der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse.



**Abbildung 13a:** Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter Zwei-Lungen-Beatmung. Verursacht durch die künstliche Beatmung ist eine Inhomogenität der Ventilation und Perfusion zu beobachten.  
(Beschreibung siehe S. 44  
Werte siehe 9.3.1 )



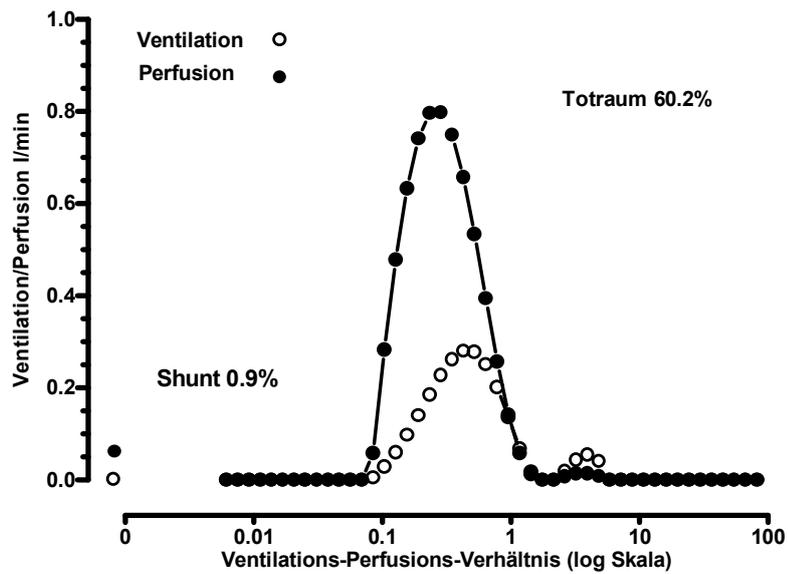
**Abbildung 13b:** Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu Beginn der Ein-Lungen-Beatmung. Es ist eine zunehmende Inhomogenität der Ventilation und Perfusion zu beobachten. Die Perfusion niedrig ventilierter Areale hat zugenommen, des weiteren ist die Ventilation in Richtung niedrig perfundierter Areale verschoben. (Werte s. 9.3.2)



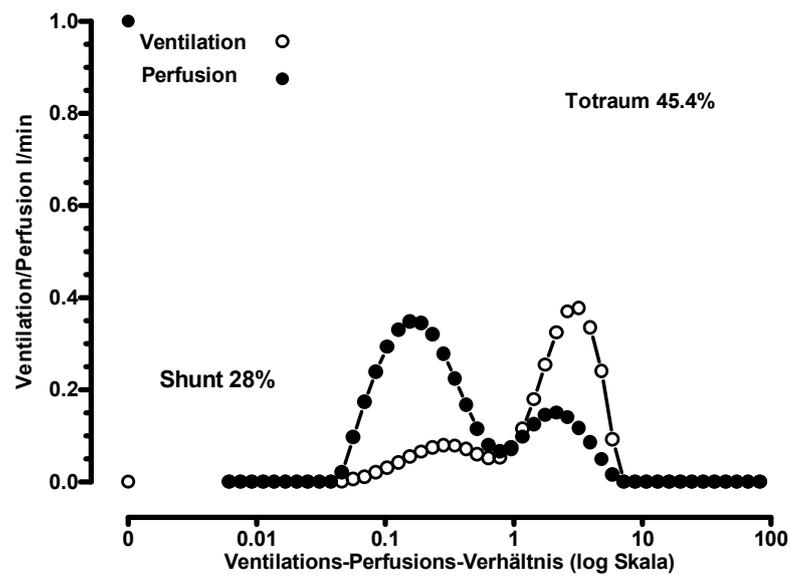
**Abbildung 13c:** Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung. Der Anteil des intrapulmonalen Shuntvolumens hat nach Erreichen stabiler Verhältnisse abgenommen. (Werte s. 9.3.3)

Dem deutlichen Anstieg des  $\text{PaO}_2$  unter  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin lag eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens von  $28,37 \pm 8,78 \%$  auf  $5,73 \pm 2,32 \%$  der Gesamtperfusion zugrunde ( $p < 0,01$ ). Unter der kontinuierlichen Gabe von 4 bzw.  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin fiel der Abfall des intrapulmonalen Shuntvolumens deutlich geringer aus.

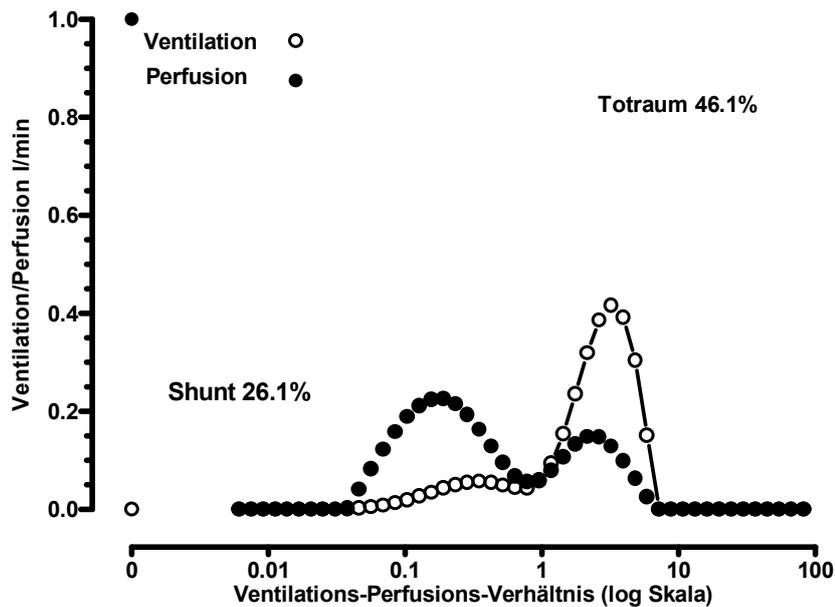
Die folgenden Abbildungen verdeutlichen am Beispiel je eines Versuchstieres die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter 2, 4 und  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin nach 120 Minuten Ein-Lungen-Beatmung.



**Abbildung 14a:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter der kontinuierlichen Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. 120 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung waren eine ausgeprägte Reduktion des intrapulmonalen Shuntvolumens und eine unimodale, homogene Verteilung der Perfusion zu beobachten. (Werte s. 9.3.4)



**Abbildung 14b:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter kontinuierlichen Zufuhr von  $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  Almitrin für 120 Minuten. Im Vergleich zur niedrig dosierten Gabe fällt neben einer vermehrten Shuntperfusion ein bimodales Muster von pulmonaler Perfusion sowie Ventilation auf. Weiterhin bestand eine Tendenz der Verschiebung der Perfusion zu niedrig ventilierten Arealen. (Werte s. 9.3.5)



**Abbildung 14c:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter der kontinuierlichen Zufuhr von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. Die unter der Gabe von  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  zu beobachtenden Unterschiede zur Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  verstärkten sich unter der hochdosierten Zufuhr, so dass ein inhomogenes Verteilungsmuster von Ventilation und Perfusion resultierte. (Werte s. 9.3.6)

Die kontinuierliche Zufuhr von  $4$  und  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin führte innerhalb von  $60$  Minuten zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes auf Werte von  $28 \pm 5$  bzw.  $30 \pm 5$  mmHg. Bei der Versuchsgruppe, welcher  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin verabreicht wurde, lag der pulmonalarterielle Mitteldruck bei  $22 \pm 4$  mmHg und somit deutlich niedriger ( $p < 0,05$ ).

Während der Ein-Lungen-Beatmung fielen sowohl das Herz-Zeit-Volumen wie auch die Herzfrequenz unter der Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin stetig ab. Im Gegensatz hierzu blieben diese Werte unter der Gabe von  $4$  bzw.  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin während der gesamten Versuchsdauer auf einem erhöhten Niveau.

	Almitrin [ $\mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$ ]	Normale Beatmung	Ein-Lungen-Beatmung[ $\text{min}$ ]				
			30	60	90	120	150
<b>Shunt</b> f § § [% $\dot{Q}_c$ ]	2*	0,65 ± 0,45	28,37 ± 8,78	12,65 ± 3,61	4,85 ± 4,45	6,85 ± 5,20	5,73 ± 2,32
	4	2,53 ± 11,4	26,27 ± 11,41	11,37 ± 2,91	20,43 ± 9,86	18,10 ± 10,62	16,71 ± 11,11
	16	1,17 ± 0,49	32,57 ± 7,30	24,07 ± 4,84	37,33 ± 15,18	26,87 ± 3,09	32,03 ± 14,78
<b>Low</b> $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ [% $\dot{Q}_c$ ]	2	0,30 ± 0,42	4,73 ± 6,19	4,07 ± 4,74	2,32 ± 2,29	1,50 ± 3,01	2,93 ± 4,35
	4	2,83 ± 4,48	6,07 ± 5,91	0,53 ± 0,92	1,43 ± 1,63	1,77 ± 1,63	1,43 ± 1,40
	16	7,60 ± 5,17	5,80 ± 3,91	5,77 ± 5,10	11,47 ± 3,22	11,70 ± 1,34	13,17 ± 6,53
<b>Normal</b> $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ [% $\dot{Q}_c$ ]	2	99,1 ± 0,8	66,9 ± 7,8	83,3 ± 7,0	92,8 ± 6,6	91,7 ± 8,2	91,3 ± 6,1
	4	94,6 ± 6,6	67,7 ± 12,3	87,9 ± 2,37	78,0 ± 11,2	80,1 ± 12,2	81,6 ± 11,7
	16	91,2 ± 4,7	61,7 ± 8,6	70,2 ± 9,9	60,3 ± 30,6	61,3 ± 2,4	54,8 ± 20,9
<b>DeadSpace</b> [% $\dot{V}_A$ ]	2	81,8 ± 15,2	56,6 ± 10,6	57,1 ± 12,3	55,8 ± 9,5	52,2 ± 8,8	51,7 ± 11,7
	4	69,5 ± 0,7	50,4 ± 4,6	44,9 ± 1,0	45,5 ± 1,6	45,8 ± 3,3	41,1 ± 9,5
	16	70,0 ± 0,9	54,2 ± 10,5	45,3 ± 10,2	52,7 ± 9,5	54,1 ± 10,2	50,8 ± 10,0
<b>RSS</b>	2	8,75 ± 5,29	5,48 ± 4,08	5,76 ± 4,31	7,75 ± 6,73	11,47 ± 7,26	10,03 ± 8,23
	4	7,81 ± 3,25	5,61 ± 1,15	5,62 ± 2,36	5,29 ± 1,46	5,62 ± 1,31	1,89 ± 2,30
	16	6,96 ± 6,60	4,21 ± 4,44	5,63 ± 4,72	4,99 ± 2,16	5,68 ± 2,44	5,24 ± 2,65

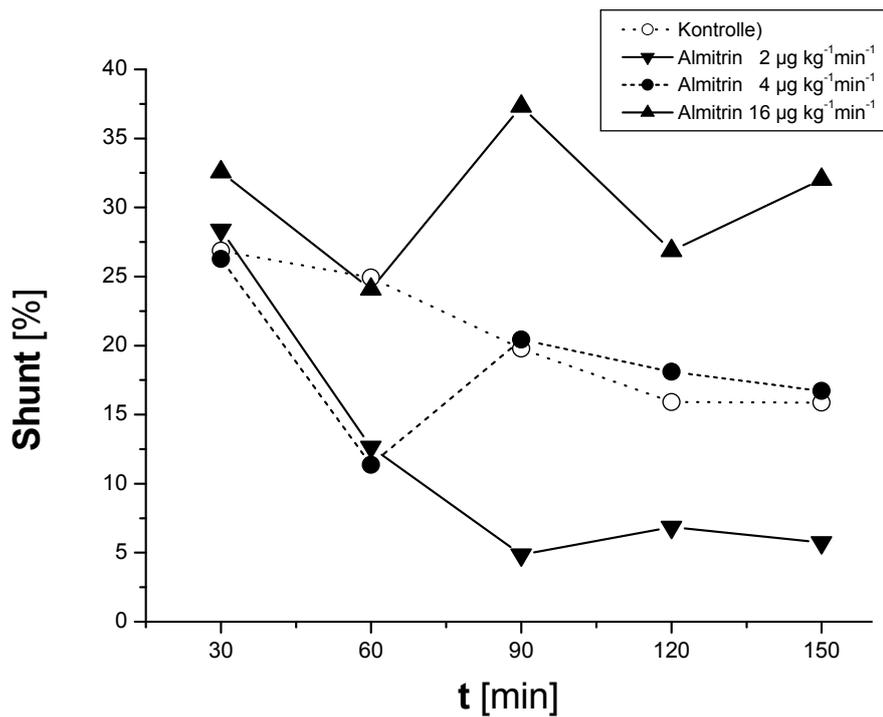
**Tabelle 5:** Ventilations-Perfusions-Verhältnis während der Zufuhr von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin.

f Es gibt einen Unterschied  $p < 0,05$  während der ELB zwischen den Gruppen

\* Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)

§ Es gibt einen Unterschied aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der ELB

§ Der zeitliche Verlauf ist von der Gruppenzugehörigkeit abhängig (Wechselwirkung)



**Abbildung 15:** Zeitlicher Verlauf des prozentualen Shuntvolumens an der Gesamtpfusion im Vergleich von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin unter ELB und 80% Sauerstoff (siehe Tab. 5, S. 65 und Tab. 7, S.73).

### 3.3.3 Vergleich von 8 ppm NO, 2 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Almitrin und der Kombination beider Substanzen

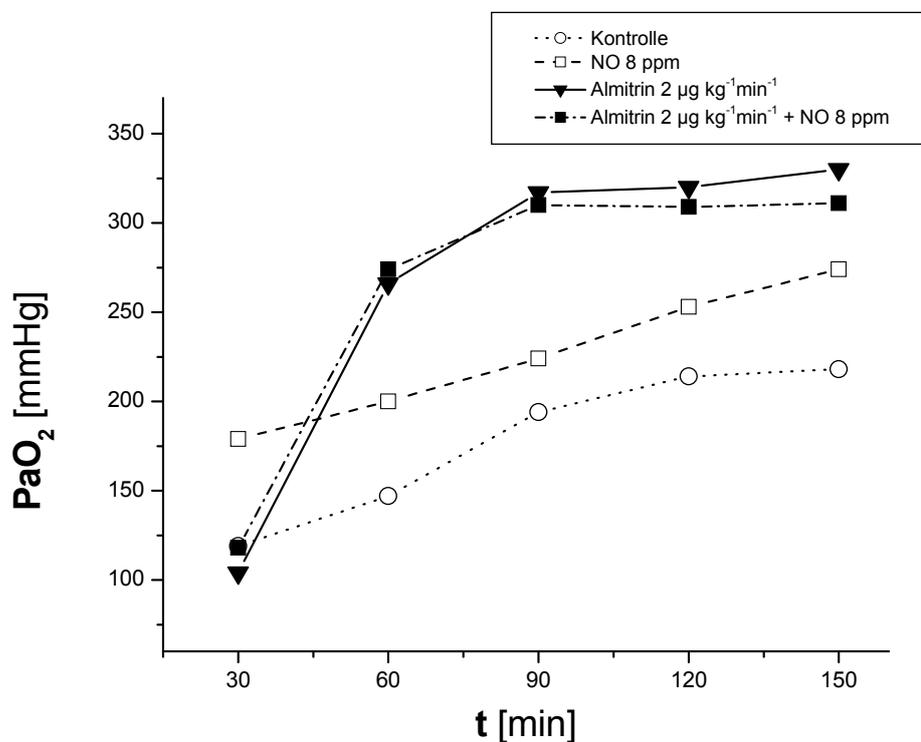
Der pulmonale Gasaustausch konnte durch eine Kombination aus einer kontinuierlichen Gabe von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der Insufflation von 8 ppm NO gegenüber der alleinigen Zufuhr von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin nicht verbessert werden. Der Anstieg des  $\text{PaO}_2$  während Ein-Lungen-Beatmung unter diesem medikamentösen Regimes war jedoch deutlicher ausgeprägt als der Anstieg des  $\text{PaO}_2$  unter der alleinigen Inhalation von 8 ppm NO.

	Gruppe	Normale Beatmung	Ein-Lungen-Beatmung [min]				
			30	60	90	120	150
<b>PaO<sub>2</sub></b> [mmHg] ‡§	Kontrolle	373 ± 83	119 ± 33	147 ± 44	194 ± 71	214 ± 61	218 ± 64
	NO*	385 ± 20	135 ± 52	230 ± 57	278 ± 44	296 ± 40	297 ± 70
	Almitrin†	423 ± 32	104 ± 23	266 ± 51	317 ± 69	320 ± 60	330 ± 47
	Alm + NO*	366 ± 27	121 ± 36	276 ± 19	299 ± 46	296 ± 58	272 ± 71
<b>PaCO<sub>2</sub></b> [mmHg] §	Kontrolle	43 ± 3	45 ± 4	41 ± 5	41 ± 4	38 ± 4	40 ± 4
	NO	42 ± 8	43 ± 8	42 ± 6	41 ± 3	38 ± 2	39 ± 4
	Almitrin	42 ± 2	45 ± 7	42 ± 8	40 ± 8	39 ± 7	37 ± 8
	Alm + NO	44 ± 2	45 ± 2	41 ± 4	40 ± 4	40 ± 6	39 ± 6
<b>pH</b> §	Kontrolle	7,37 ± 0,04	7,37 ± 0,06	7,41 ± 0,08	7,44 ± 0,06	7,44 ± 0,06	7,44 ± 0,04
	NO	7,45 ± 0,06	7,43 ± 0,06	7,46 ± 0,05	7,46 ± 0,03	7,47 ± 0,02	7,46 ± 0,03
	Almitrin	7,47 ± 0,03	7,43 ± 0,04	7,47 ± 0,05	7,45 ± 0,07	7,51 ± 0,06	7,48 ± 0,07
	Alm + NO	7,44 ± 0,02	7,43 ± 0,03	7,47 ± 0,04	7,49 ± 0,04	7,49 ± 0,05	7,49 ± 0,02
<b>CO</b> [l min <sup>-1</sup> ] §	Kontrolle	7,48 ± 1,99	6,95 ± 1,76	6,37 ± 1,65	5,92 ± 1,62	5,73 ± 1,37	5,38 ± 1,03
	NO	5,44 ± 1,42	5,64 ± 2,07	4,90 ± 1,44	4,24 ± 1,10	4,24 ± 10,5	3,82 ± 0,87
	Almitrin	4,75 ± 0,46	6,12 ± 1,23	5,14 ± 0,84	4,40 ± 0,81	4,01 ± 1,43	4,06 ± 1,08
	Alm + NO	5,26 ± 1,18	5,98 ± 1,07	4,94 ± 0,69	4,20 ± 0,58	4,04 ± 0,56	4,00 ± 0,77
<b>HR</b> [l min <sup>-1</sup> ] §	Kontrolle	114 ± 24	121 ± 18	94 ± 48	109 ± 13	105 ± 13	104 ± 14
	NO	100 ± 19	112 ± 17	104 ± 8	98 ± 12	92 ± 11	87 ± 11
	Almitrin	111 ± 26	112 ± 22	101 ± 18	92 ± 18	89 ± 19	87 ± 23
	Alm + NO	121 ± 34	99 ± 19	93 ± 16	88 ± 12	84 ± 11	84 ± 10
<b>MAP</b> [mmHg] § §	Kontrolle	65 ± 7	67 ± 8	69 ± 9	71 ± 8	73 ± 10	75 ± 12
	NO	69 ± 12	68 ± 8	69 ± 14	66 ± 9	63 ± 10	63 ± 10
	Almitrin	60 ± 5	64 ± 11	78 ± 16	90 ± 21	89 ± 21	91 ± 21
	Alm + NO	70 ± 11	83 ± 19	96 ± 19	97 ± 18	92 ± 18	84 ± 17
<b>MPAP</b> [mmHg]	Kontrolle	19 ± 4	21 ± 4	22 ± 4	22 ± 5	22 ± 4	21 ± 6
	NO	15 ± 2	22 ± 5	21 ± 4	19 ± 4	19 ± 3	18 ± 4
	Almitrin	16 ± 2	20 ± 4	22 ± 4	19 ± 3	20 ± 5	19 ± 4
	Alm + NO	15 ± 2	23 ± 6	23 ± 6	18 ± 10	21 ± 4	20 ± 5
<b>CVP</b> [mmHg]	Kontrolle	7 ± 6	5 ± 4	5 ± 4	6 ± 4	3 ± 5	3 ± 4
	NO	6 ± 2	6 ± 4	7 ± 5	7 ± 5	7 ± 5	7 ± 5
	Almitrin	4 ± 1	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
	Alm + NO	5 ± 2	6 ± 2	6 ± 2	7 ± 2	8 ± 1	7 ± 3

**Tabelle 6:** Vergleich der Blutgase und Hämodynamik zwischen der Kontrollgruppe, der Inhalation von 8 ppm NO, der Gabe von 2 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> Almitrin und der Kombination beider Substanzen unter ELB und 80 % Sauerstoff

Tabelle 6: Fortsetzung:

- ‡ Es gibt einen Unterschied ( $p < 0,01$ ) während der ELB
- \* Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)
- † Unterschied ( $p < 0,01$ ) zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)
- § Es gibt einen Unterschied aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der ELB
- \$ Der zeitlicher Verlauf ist von der Gruppenzugehörigkeit abhängig (Wechselwirkung)

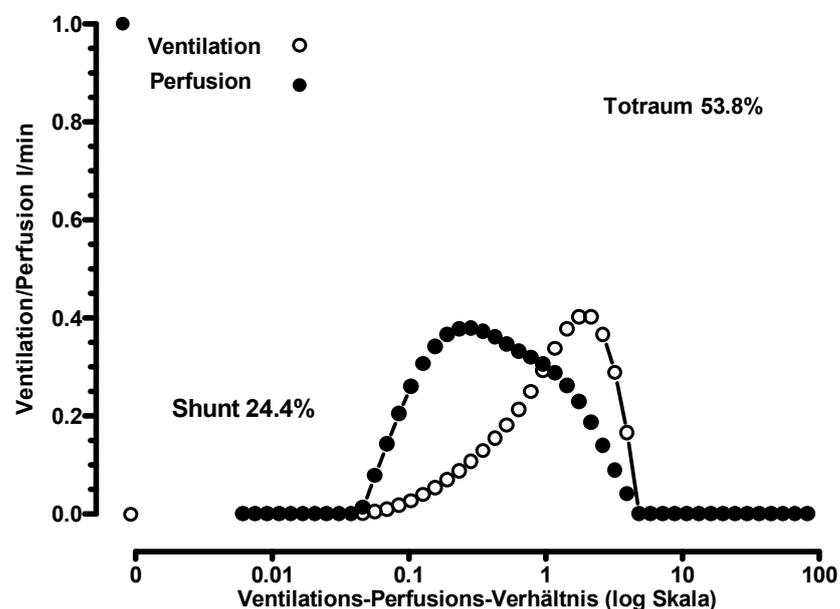


**Abbildung 16:** Verlauf des PaO<sub>2</sub> unter Ein-Lungen-Beatmung während der Gabe von 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin, 8 ppm NO und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Durchblutung von Shunt-Arealen wurde durch die alleinige Gabe von Almitrin sowie durch die Kombination von Almitrin mit NO reduziert, was zu einer erhöhten Durchblutung von Bereichen mit normalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis führte.

Unterschiede in der Hämodynamik zwischen diesen drei medikamentösen Regimes und der unbeeinflussten Anpassung an die Verhältnisse unter Ein-Lungen-Beatmung konnten nicht festgestellt werden.

Die folgenden Abbildungen zeigen am Beispiel je eines Versuchstieres die charakteristischen Unterschiede zwischen der unbeeinflussten Anpassung an die Ein-Lungen-Beatmung, der Inhalation von 8 ppm NO, der Infusion von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der kombinierten Gabe beider Substanzen.



**Abbildung 17a:** Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung. In der Kontrollgruppe waren inhomogene Perfusionsverhältnisse mit einer breiten Streuung um den Mittelwert zu beobachten. (Werte s. 9.3.7)

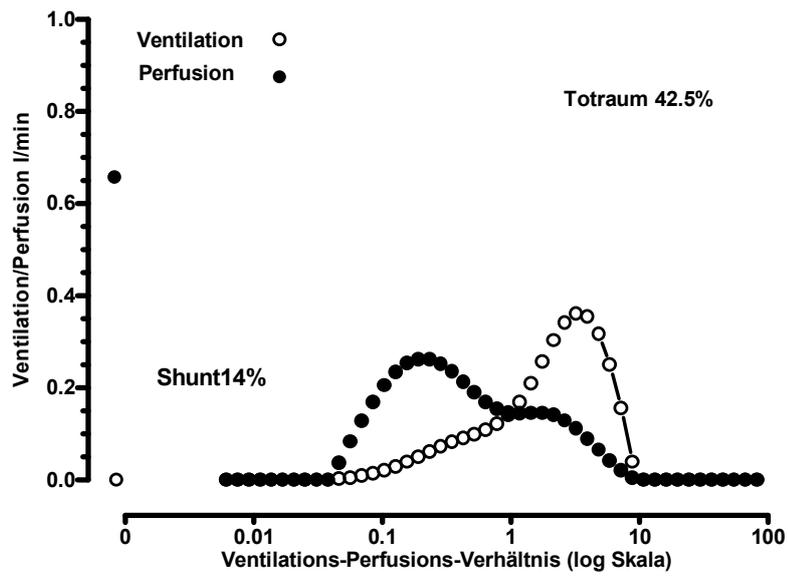


Abbildung 17b: Unter der Inhalation von 8 ppm NO reduzierte sich der intrapulmonale Shunt bei ansonsten weitgehend unveränderten Ventilations-Perfusions-Verhältnissen während ELB. (Werte s. 9.3.8)

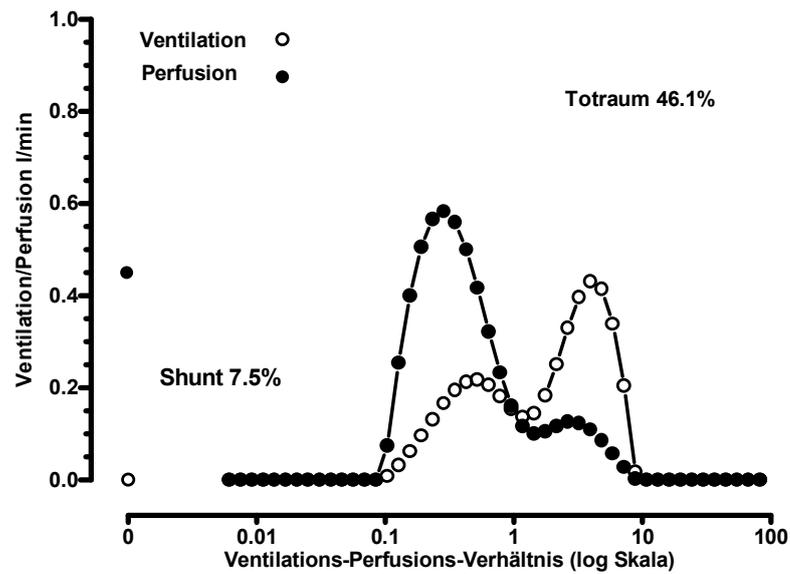


Abbildung 17c: Die kontinuierliche Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über 150 Minuten resultierte in einer deutlichen Reduktion des intrapulmonalen Shuntvolumens während ELB. Zusätzlich war eine Tendenz zur Homogenisierung der Perfusion in Richtung normoventilierter Lungenabschnitte zu beobachten. Die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse zeigten ein zweigipfliges Muster, welches sich mit zunehmender Belüftung normoperfundierter Areale in stärkerer Ausprägung darstellte. (Werte s. 9.3.9)

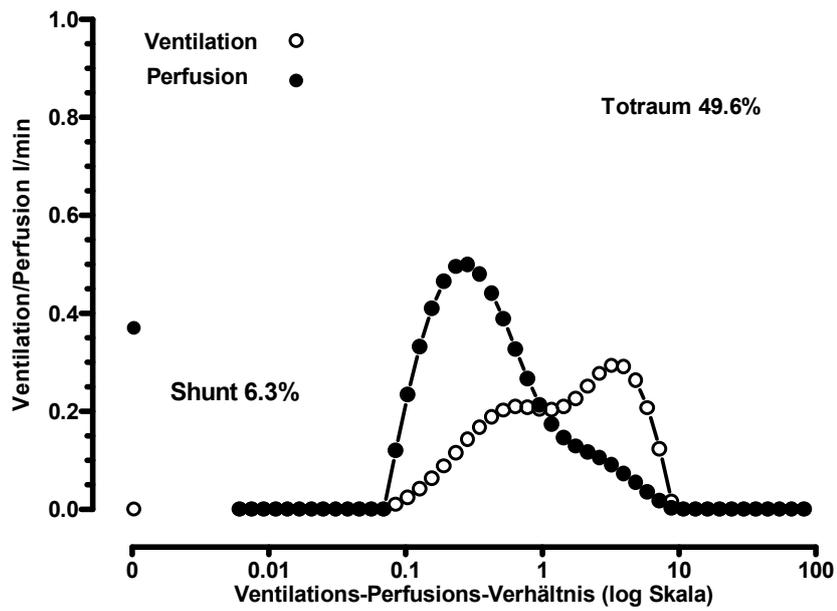


Abbildung17d: Die zusätzliche Inhalation von 8 ppm NO erbrachte gegenüber der isolierten Infusion von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin keine Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse während ELB. (Werte s. 9.3.10)

	Gruppe	Normale Beatmung	Ein-Lungen-Beatmung [min]				
			30	60	90	120	150
<b>Shunt</b> [% $\dot{Q}_c$ ]	Kontrolle	1,77 ± 1,31	26,87 ± 4,66	24,93 ± 5,31	19,77 ± 5,58	15,90 ± 1,42	15,87 ± 6,46
	NO	1,60 ± 2,41	29,02 ± 8,37	18,40 ± 6,38	12,17 ± 3,22	9,63 ± 0,35	9,47 ± 4,54
	Almitrin†	0,52 ± 0,49	28,04 ± 7,64	12,70 ± 3,13	5,52 ± 4,13	6,72 ± 4,59	5,98 ± 2,09
	Alm + NO†	2,32 ± 2,42	22,30 ± 5,93	10,40 ± 3,04	8,72 ± 4,73	7,50 ± 3,66	7,74 ± 3,96
<b>Low</b> $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ [% $\dot{Q}_c$ ]	Kontrolle	0,87 ± 1,50	5,63 ± 4,79	6,93 ± 6,24	5,40 ± 4,98	2,73 ± 4,14	2,43 ± 4,04
	NO	0,55 ± 1,03	9,48 ± 8,32	8,18 ± 8,09	13,95 ± 15,91	5,67 ± 4,57	5,87 ± 6,66
	Almitrin	0,24 ± 0,39	9,90 ± 12,75	6,44 ± 6,70	4,80 ± 5,88	1,82 ± 2,69	3,36 ± 3,89
	Alm + NO	3,72 ± 4,25	3,72 ± 3,12	4,54 ± 2,97	5,52 ± 5,24	2,66 ± 2,30	2,08 ± 1,51
<b>Normal</b> $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ [% $\dot{Q}_c$ ] f §	Kontrolle	97,4 ± 2,3	70,8 ± 8,5	68,1 ± 6,6	74,8 ± 7,0	81,3 ± 4,6	81,7 ± 7,1
	NO	97,9 ± 2,2	61,5 ± 11,3	73,4 ± 10,3	73,9 ± 13,5	84,7 ± 4,7	84,7 ± 11,2
	Almitrin	99,2 ± 0,8	62,1 ± 12,8	80,9 ± 8,1	89,7 ± 9,1	91,5 ± 7,1	90,7 ± 5,5
	Alm + NO*	94,0 ± 3,9	73,9 ± 7,9	85,1 ± 5,0	85,7 ± 6,1	89,8 ± 4,7	90,2 ± 5,2
<b>DeadSpace</b> [% $\dot{V}_A$ ]	Kontrolle	70,4 ± 15,6	43,3 ± 2,6	46,3 ± 3,8	44,7 ± 4,2	46,6 ± 3,1	47,8 ± 5,2
	NO	73,0 ± 5,2	54,6 ± 5,1	54,7 ± 9,8	51,8 ± 7,7	46,9 ± 14,7	55,6 ± 7,2
	Almitrin	63,4 ± 13,6	55,6 ± 9,4	55,4 ± 11,31	55,0 ± 8,4	52,0 ± 7,	51,9 ± 10,1
	Alm + NO	65,3 ± 2,9	50,7 ± 3,4	50,3 ± 4,4	52,3 ± 7,6	50,3 ± 13,4	47,6 ± 8,5
<b>RSS</b>	Kontrolle	11,61 ± 3,82	8,74 ± 3,41	7,80 ± 4,69	7,53 ± 3,99	8,74 ± 5,43	7,94 ± 5,22
	NO	8,54 ± 2,86	6,76 ± 1,61	6,34 ± 2,92	6,19 ± 1,70	4,62 ± 3,70	8,48 ± 2,03
	Almitrin	10,62 ± 6,20	5,33 ± 3,55	5,84 ± 3,73	7,56 ± 5,84	10,80 ± 6,46	9,78 ± 7,14
	Alm + NO	6,71 ± 3,30	5,01 ± 0,72	4,72 ± 0,69	4,76 ± 1,32	4,68 ± 1,77	5,75 ± 1,05

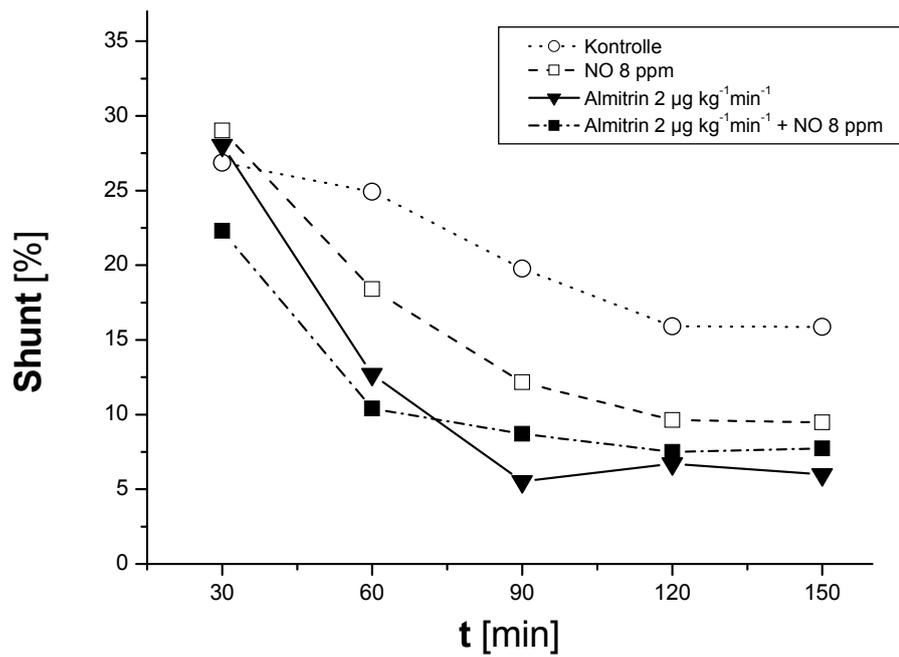
**Tabelle 7:** Übersicht über die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse nach Gabe von 8 ppm NO, 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe während ELB.

f Es gibt einen Unterschied ( $p < 0,05$ ) während der ELB

\* Unterschied ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)

† Unterschied ( $p < 0,01$ ) zur Kontrollgruppe während ELB (post hoc)

§ Es gibt einen Unterschied aller Gruppen im zeitlichen Verlauf der ELB



**Abbildung 18:** Vergleich des Shunt-Verhaltens im zeitlichen Verlauf zwischen der Kontrollgruppe, 8 ppm NO, 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin und der Kombination beider Substanzen während ELB.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

#### 4.1.1 NO-Applikation

Für die vorliegende Arbeit wurde Stickstoffmonoxid in Gasflaschen der Firma Messer Griesheim verwendet. Die Füllungskonzentration der Stahlflaschen betrug 800 ppm.

Stickstoffmonoxid wurde über ein proportionales Gasinjektions-System (Pulmonox-Mini<sup>®</sup>, Messer-Griesheim, Krefeld, Deutschland) verabreicht. Während jedes Atemhubes misst das System die Strömungsgeschwindigkeit im Inspirationsschenkel des Beatmungssystems und appliziert NO proportional zum gemessenen inspiratorischen Strömungsverlauf. Die NO-Zufuhr erfolgte 60 cm proximal des Y-Verbindungsstückes. Mittels elektrochemischer Zellen wurden kontinuierlich die Konzentrationen von NO und Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) im Nebenstromverfahren erfasst. Die Genauigkeit der Applikation wird vom Hersteller mit  $\pm 1$  ppm bei einer Zellenreaktionszeit unter 10 Sekunden für NO bzw. unter 20 Sekunden für NO<sub>2</sub> angegeben, jedoch sind Abweichungen zwischen eingestellter und gemessener NO-Konzentration bis zu  $\pm 3$  ppm möglich (HIESMAYR et al. 1998). Die Flowcontroller-Latenz beträgt weniger als 70 Millisekunden. Vor jeder Untersuchung wurden eine Nullpunkt-Kalibrierung und ein Flowsystem-Abgleich durchgeführt.

Die untersuchten Konzentrationen von 4, 8, 16 und 32 ppm NO umfassen den in klinischen Studien verwendeten Bereich von niedrigen bis mittleren Dosierungen. Konzentrationen unter 4 ppm NO wurden nicht untersucht, da einerseits bisherige Untersuchungen keinen stärkeren Effekt niedrigerer Konzentrationen belegen (GERLACH et al. 1993; LU et al. 1995) und andererseits das verwendete Gasinjektionssystem (Pulmonox-Mini<sup>®</sup>, Messer-Griesheim, Krefeld, Deutschland) in diesem Konzentrationsbereich an Genauigkeit verliert (HIESMAYR et al. 1998).

#### 4.1.2 Intravenöse Almitrinzufuhr

Die verwendeten Ampullen Almitrinbismesylat (Vectarion<sup>®</sup>, Laboratoires Servier, Neilly, Frankreich) enthielten 15 mg Almitrin in 5 ml Malonsäure und wurden kurz vor Injektion in 50 ml Glucose-5%-Lösung (B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) aufgelöst. Die zu injizierende Menge wurde anhand des Gewichtes des Versuchstieres errechnet und mittels

eines Perfusors (Perfusor<sup>®</sup> fm anaesthesia, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) über die Venenverweilkanüle in der Ohrvene verabreicht. Die Genauigkeit der Förderrate des Perfusors wird vom Hersteller mit  $\pm 2\%$  angegeben. Die kleinste einstellbare Förderrate beträgt  $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ .

Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde anhand des Losverfahrens entschieden, ob Almitrin in einer Konzentration von 2, 4 oder  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  infundiert wurde.

#### **4.1.3 Anwendung und Auswertung der Multiplen Inert Gas Elimination Technique**

Die Multiple Inert Gas Elimination Technique erlaubt eine differenzierte Beurteilung von Ventilations-Perfusions-Störungen.

Die Infusionslösung muss vor Messbeginn 30-40 Minuten infundiert werden, um eine Einstellung des Gleichgewicht zwischen Elimination und Retention sicherzustellen. Die verwendeten Glaskolbenspritzen wurden vor der Blutentnahme zur besseren Abdichtung heparinisiert, da es bei fettlöslichen Gasen wie Aceton und Halothan bei der Verwendung von Schliff fett zu Verlusten kommen kann (SCHERMULY 1996).

Die Abnahme der arteriellen, gemischtvenösen Blutproben sowie der Expirationsluft erfolgte streng parallel. Glaskolbenspritzen welche der Entnahme der Expirationsluft dienten sowie die Gasmischbox aus der die Proben entnommen wurden, wurden während des Versuches auf  $37^\circ\text{C}$  erhitzt, da es bei der Bildung von Kondensationswasser zu Verlusten leicht löslicher Gase kommt (DEMBINSKI et al. 2000).

Bei der Auswertung der erhaltenen Daten wird die Kleinste-Quadrate-Analytik angewendet. Nach Abschluss der Analyse müssen 90 % der RSS aus den Ventilations-Perfusions-Bestimmungen kleiner gleich 10,645 und 50 % kleiner gleich 5,348 sein, um die mathematische Korrektheit dieser Methode sicherzustellen (WAGNER 1980; POWELL et al. 1982) (siehe auch 3.1.8.2.). Dies wurde in der vorliegenden Arbeit durch eine halbstündige Vorlaufzeit des Perfusats und eine zeitlich parallele Abnahme der Proben erreicht. Eine zu kurze Vorlaufzeit des Perfusats oder eine nicht parallele Abnahme der Proben kann dazu führen, dass die RSS-Werte außerhalb des gewünschten Bereiches liegen. Befindet sich die Infusion des Gasgemisches aufgrund technischer Probleme des Perfusors nicht im steady state erhält man ebenfalls höhere RSS-Werte.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Stickstoffmonoxid

Schon 1994 wurden Untersuchungen zum therapeutischen Nutzen von inhalativ verabreichtem NO während der Ein-Lungen-Beatmung durchgeführt. RICH et al. (1994) applizierten 20 ppm NO in die rechte Lunge von Patienten, die sich einem koronarchirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Zwar konnte ein leicht erhöhter pulmonalarterieller Druck gesenkt werden, eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung blieb jedoch aus. Dies konnte daran gelegen haben, dass bei dem ausgewählten Patientenkollektiv im Gegensatz zu Patienten mit ARDS keine Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches vorlag. Außerdem wurden technische Probleme während der seitengetrenten Beatmung diskutiert. Ein weiterer Punkt, der den Vergleich mit anderen Studien erschwert, ist, dass sich die Patienten während der Untersuchung in Rückenlage und nicht in Seitenlage befanden. Dadurch entfällt der Einfluss der Schwerkraft bei der Umverteilung der Perfusion (GROH et al. 1995).

Eine Studie von FRADJ und Mitarbeitern (1999) untersuchte den Einfluss von NO auf die Beseitigung von hypoxämischen Intervallen während der ELB. Das Studienprotokoll gab vor, dass, wenn der  $\text{PaO}_2$  einen Wert von 70 mmHg unterschritt, 20 ppm NO inhalativ verabreicht wurden. Eine Kontrollgruppe erhielt ein reines Sauerstoff-Luft-Gemisch. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass NO, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht in der Lage war, den  $\text{PaO}_2$  signifikant zu verbessern.

Eine weitere Studie über den therapeutischen Nutzen von inhaliertem NO bei ELB führten SCHWARZKOPF et al. (2001) an insgesamt 152 Patienten durch. Das Studiendesign sah vor, dass die Patienten mit oder ohne 20 ppm NO und mit unterschiedlichen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden. Die nichtventilierte Lunge war während des gesamten Versuches kollabiert. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass 20 ppm NO, unabhängig von der jeweiligen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, keinen positiven Einfluss auf die arterielle Oxygenierung besitzt.

Bei näherer Betrachtung der vorgestellten Studien wird eine Tatsache deutlich. Alle Untersuchungen wurden mit einer hohen NO-Dosierung durchgeführt. Diese zu hohe Dosierung ist die Ursache, dass in keiner der Studien NO zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung führen konnte.

Bereits in den frühen 90er Jahren konnte in Studien mit niedrigen NO-Dosierungen nachgewiesen werden, dass eine Verbesserung der Oxygenierung durch NO möglich ist.

1994 zeigten PUYBASSET et al. durch Untersuchungen an Patienten, die an einem ARDS litten, den therapeutischen Effekt von niedrigen NO-Dosierungen. Sie verabreichten 15-20 Minuten lang acht verschiedene Konzentrationen NO in einer Spanne von 0,1 ppm bis 5 ppm. Die Resultate der Studie belegten, dass mit NO-Konzentrationen von 0,1 ppm bis 2 ppm die arterielle Oxygenierung durch eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens dosisabhängig verbessert werden konnte. Mit NO-Konzentrationen über 2 ppm konnte keine weitere Steigerung der Oxygenierung erreicht werden. Des Weiteren kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes bis zu 25 %. Hämodynamische Parameter wurden durch die Inhalation von NO nicht beeinflusst.

Die Wirksamkeit niedriger Dosierungen von NO konnten in späteren Studien bestätigt werden. So zeigten OKAMOTO et al. (1998) in Untersuchungen mit Kindern, dass NO die arterielle Oxygenierung im Bereich von 0,25 ppm bis 4 ppm am effektivsten verbessert. Des Weiteren bestätigte eine randomisierte, kontrollierte Studie von KINSELLA et al. (1999) die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung von Neugeborenen durch 5 ppm NO.

Anhand dieser Studien kann die Forderung aufgestellt werden, NO in niedrigen Konzentrationen zu verabreichen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den therapeutischen Nutzen von niedrigen und mittleren NO-Dosierungen zur Verbesserung der arteriellen Oxygenierung während der Einlungen-Beatmung.

Zu Beginn wurden Untersuchungen zur Ermittlung der optimal wirksamen NO-Konzentration durchgeführt. Diese Versuche fanden im cross-over-Design statt. Hierdurch wurde gewährleistet, dass während der gesamten Versuchsdauer konstante Bedingungen herrschten und die Zahl der Versuchstiere auf ein notwendiges Minimum beschränkt blieb.

Die untersuchten NO-Konzentrationen 4, 8, 16 und 32 ppm beinhalteten die in anderen klinischen Studien verwendeten Konzentrationen im niedrigen und mittleren Bereich.

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten ergab, dass NO in einer Konzentration von 4 bzw. 8 ppm die arterielle Oxygenierung am deutlichsten verbesserte. Zwischen den Konzentrationen 4 ppm und 8 ppm NO gab es keinen signifikanten Unterschied. Ei-

nen nachteiligen Effekt auf die arterielle Oxygenierung hatte keine der getesteten Konzentrationen.

Die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung war auf eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens zurückzuführen. Der prozentual bedeutendste Teil des intrapulmonalen Shuntvolumens bei ELB kommt durch die weiter aufrechterhaltene Perfusion der oberen, nicht belüfteten Lunge zu Stande. Da der Hauptanteil der Gasaustauschstörung durch die Shuntdurchblutung der kollabierten Lungenhälfte bedingt wurde, sind die hier gewonnenen Ergebnisse vergleichbar mit den Ergebnissen einer 1997 von HOPKINS et al. (1997) durchgeführten Studie. Diese zeigte am Tiermodell, dass die inhalative Verabreichung von NO in der Lage ist, den intrapulmonalen Shunt zu reduzieren und somit zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung führt. Anders als in der Studie von HOPKINS et al. führten in der vorliegenden Arbeit höhere Konzentrationen NO, also 16 ppm bzw. 32 ppm, zu einer geringeren Reduktion des intrapulmonalen Shunts und demzufolge zu einem weniger ausgeprägten Anstieg des PaO<sub>2</sub>. Für die Abweichung der Ergebnisse kann als Ursache eine konzentrationsabhängige Beeinflussung der körpereigenen NO-Produktion in Betracht kommen. Ebenso muss diskutiert werden, ob die Wirkung des NO evtl. nicht nur auf die ventilerte Lunge beschränkt war.

Im Körper spielt natürliches NO eine wichtige Rolle als Botensubstanz und Regulator von Zellfunktionen für den Gefäßtonus, die Thrombozytenfunktion, Herz- und Kreislauffunktion, Lungenfunktion, Nerven- und Immunsystem, Leukozyten-Adhäsion etc. (NATHAN et al. 1992).

Die Synthese des NO erfolgt durch die NO-Synthetase (NOS), welche die Aminosäure L-Arginin in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff zu L-Zitrullin und NO umwandelt (IZENGAR et al. 1987).

Insgesamt wurden bis jetzt drei verschiedene Isoformen der NOS charakterisiert. Eine vorwiegend im neuronalen Gewebe exprimierte nNOS (BREDT et al. 1991), eine von Endothelzellen der pulmonalen Strombahn bzw. dem bronchoalveolären Epithel synthetisierte Form (eNOS) (MARSDEN et al. 1992; KOBZIK et al. 1993; ASANO et al. 1994) und eine hauptsächlich in Makrophagen vorkommende mNOS (WRIGHT et al. 1989; BISSONETTE et al. 1991; XIE et al. 1992).

Die NO-Synthetasen werden in zwei Gruppen eingeteilt. Unterscheidungskriterium ist die Abhängigkeit ihrer Aktivität von Calcium. Die eine Gruppe umfasst die nNOS und eNOS.

Sie sind beide kalziumabhängig und konstitutiv (cNOS). Die andere Gruppe beinhaltet die mNOS, welche Kalzium unabhängig und induzierbar (iNOS) ist. Die cNOS wird kontinuierlich ohne Induktoren exprimiert und sorgt für eine stete NO-Basalrate. Reguliert wird sie durch biochemische und physikalische Stimuli, welche die intrazelluläre Calciumkonzentration steigern und die Bindung eines Calcium-Calmodulin-Komplexes an das Enzym bewirken. Die Bildung der iNOS wird durch Endotoxin, Zytokinen, Interleukin-1 und den Tumor-Nekrose-Faktor stimuliert (WRIGHT et al. 1989; BISSONETTE et al. 1991; XIE et al. 1992). Es produziert NO dann in 100-facher Konzentration für einen Zeitraum von 4-30 Stunden (MONCADA et al. 1991; MARSDEN et al. 1992; MARLETTA et al. 1993; NUSSLER et al. 1993; SESSA et al. 1994). Hier spricht man von einer Bedarfsadaptation.

Aufgabe der endothelialen NOS ist die Aufrechterhaltung des basalen pulmonalen Gefäßtonus (STEUDEL et al. 1997; FAGAN et al. 1999) und, als Reaktion auf eine chronische Hypoxie, der Umbau des pulmonalen Gefäßbettes (QUINLAN et al. 2000). Im Gefäßsystem spielen für die Aktivierung der eNOS die durch erhöhten Blutfluss auf das Endothel wirkenden Scherkräfte (OGASA et al. 2001) und ein pulsatiler Fluss eine entscheidende Rolle, indem sie Ca-Ionenkanäle in der Endothelzellmembran aktivieren und so zur gesteigerten NO-Synthese führen (CALVER et al. 1992).

Die bronchoalveoläre NOS, welche sich in dem alveolären Epithel befindet, reguliert die alveoläre Durchblutung, indem sie auf Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes reagiert und NO in Abhängigkeit von dem lokalen  $pO_2$  bildet. NO, welches teils abgeatmet wird und teils in die glatte Gefäßmuskulatur diffundiert, führt in der pulmonalen Strombahn zu einer Vasodilatation. Da die NO-Bildung mit dem aktuellen Sauerstoffangebot korreliert (ABU-SOUD et al. 1996), führt eine Abnahme des alveolären Sauerstoffgehaltes durch eine erniedrigte NO-Bildung zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (IDE et al. 1999).

Während der Versuche wurden unsere Versuchstiere mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 80 % beatmet, was einer Hyperoxie gleichkommt. Hyperoxie bewirkt über eine Aktivierung der NO-Synthase im bronchoalveolären Epithel (COMHAIR et al. 2000) eine Steigerung der endogenen NO-Produktion, welche durch eine Vasodilatation die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion beeinträchtigt. Somit kann es zu einer gestörten Anpassung der alveolären Perfusion an die alveoläre Ventilation kommen. Jedoch wird dieser Effekt durch die negative Rückkopplung von NO auf die NO-Synthetase reguliert

(BUGA et al. 1993; RAVICHANDRAN et al. 1995). Außerdem fehlen bei der endogenen NO-Produktion durch die künstliche Beatmung der Beitrag der oberen Atemwege zur alveolären NO-Konzentration (GERLACH et al. 1994; DILLON et al. 1996).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass unter hyperoxischen Bedingungen die Anpassung der Perfusion an die Ventilation durch eine Störung des Gleichgewichtes der endogenen NO-Produktion beeinträchtigt ist. TSUCHIYA et al. (2000) fanden bei Patienten, die mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden, dass nach 50 Minuten weniger NO in der Expirationsluft zu messen war. Die Abnahme der NO-Konzentration verlief parallel zu einer Abnahme des arteriellen Sauerstoffdruckes. Des weiteren konnte GARAT et al. (1997) in experimentellen Studien nachweisen, dass es bei einer Gabe von niedrigen Konzentrationen NO möglich ist, das Gleichgewicht der endogenen NO-Produktion wiederherzustellen. Während der Inhalation von hohen Konzentrationen NO war im Gegensatz hierzu eine Verschlechterung der Oxygenierung zu verzeichnen.

Wird die arterielle Oxygenierung durch einen Anstieg des intrapulmonalen Shuntvolumens beeinflusst, kann anhand der oben genannten Ergebnisse die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Gabe von hohen und niedrigen Konzentrationen NO unterschiedliche therapeutische Effekte nach sich zieht.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit lassen darauf schließen, dass eine inhalative Verabreichung von hohen NO-Konzentrationen in normoventilierten Lungenbezirken zu einer verstärkten Vasodilatation führt, wodurch normoventilierte Bereiche in Bereiche mit einem niedrigen Ventilations-Perfusions-Verhältnis überführt werden. Dies wird durch die Auswertung der MIGET-Daten gestützt, die ergaben, dass es unter der Inhalation von 32 ppm zu einer Zunahme der Lungenbezirke mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis und einer vermehrten Inhomogenität der Perfusionsverteilung kam.

In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass inhalativ verabreichtes NO nur eine lokale, auf die ventilierte Lunge beschränkte Wirkung besitzt, indem es durch die Bindung an Hämoglobin schnell inaktiviert wird (RIMAR et al. 1993). Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass NO durch eine S-Nitrosylierung von Hämoglobin und das daraus entstehende SNO-Hämoglobin in der Lage ist, seine Wirkung auch außerhalb von sauerstoffreichen Arealen, d. h. also auch in sauerstoffarmen Bereichen, zu entfalten und so auch in diesen Regionen die Perfusion zu steigern (STAMLER et al. 1997; GOW et al. 1999). So fanden CANNON et al. (2001), dass sich, nach Supprimierung der endogenen NO-

Synthese des isolierten Unterarms, durch Inhalation von 80 ppm NO die Perfusion des Unterarms verbessern ließ. Die gesteigerte Perfusion verlief parallel eines messbaren Anstiegs des arteriellen SNO-Hämoglobins.

Wendet man die Ergebnisse von CANNON et al. (2001) auf die Situation der ELB an, so kann gefolgert werden, dass die Inhalation von NO nicht nur in der belüfteten Lunge zu einer Vasodilatation und somit zu einer Verbesserung der Perfusion führt. Ebenso könnte die Perfusion der nichtbelüfteten Lunge beeinflusst werden. Dies könnte der Grund für den bei hohen Konzentrationen NO beobachteten Anstieg des Shuntvolumens sein. Bei niedrigen NO-Konzentrationen war der Effekt auf die atelektatische Lunge weniger ausgeprägt, was darauf zurückzuführen sein kann, dass die sich im Blut befindlichen Konzentrationen von NO geringer waren, als dies bei hohen NO-Konzentrationen der Fall war.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien stehen die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2001, die besagen, dass hochdosiertes, inhalativ verabreichtes NO die Perfusion der hypoxischen Lunge senkt. HAMBRAEUS-JONZON et al. (2001) verabreichten hierfür Schweinen 39 ppm NO, welche einer Hypoxie des linken Unterlappens und einer Hyperoxie der rechten Lunge ausgesetzt waren. Die Ursache der Verschlechterung der Perfusion des linken Unterlappens lag in einer durch das inhalativ verabreichte NO inhibierten endogenen NO-Synthese des Unterlappens. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Wurde einem Tier NO verabreicht, dessen Blutzirkulation mit der eines Versuchstieres in Verbindung stand, konnten bei dem Versuchstier dieselben Effekte beobachtet werden. Das Studiendesign dieser Studie kann jedoch nicht mit dem Studiendesign der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Während der eigenen Untersuchungen herrschte in der gesamten rechten Lunge Hypoxie, HAMBRAEUS-JONZON et al. setzten nur den linken Unterlappen einer Hypoxie aus. Zudem wurde der linke Unterlappen mit einem hypoxischen Gasgemisch gefüllt, wohingegen bei den vorliegenden Untersuchungen die rechte Lunge vollständig kollabierte. Da sich die Versuchstiere bei HAMBRAEUS-JONZON et al., im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen, während des gesamten Versuches in Rückenlage befanden, ist die Schwerkraft als Unterstützung der Perfusionsverteilung auszuschließen.

In den eigenen Versuchen über die konzentrationsabhängigen Wirkungen von NO kann davon ausgegangen werden, dass die HPV während der Untersuchungen voll ausgeprägt war, da mit der Applikation von NO begonnen wurde, nachdem sich der Gasaustausch

unter ELB stabilisiert hatte. Die erste Reaktion auf eine Hypoxie ist ein initialer, steiler Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. Dieser geht mit einer inhomogenen Verteilung der Perfusion und somit mit einer verminderten Anpassung an die regionale Ventilation einher. Diese erste Phase der HPV dauert nur wenige Minuten und es folgt eine langsame Abnahme des pulmonalarteriellen Druckes.

In der zweiten Phase der HPV steigt der pulmonalarterielle Druck langsam wieder an und erreicht einen Plateauwert, der über Stunden stabil bleibt. Dies geschieht nicht als eine langsame Annäherung an den Plateauwert sondern geschieht in einer Wellenbewegung, was SHEEHAN et al. (1992) mittels kontinuierlicher Aufzeichnung der Durchblutung des hypoxischen Lungenlappens belegen konnte. In dieser Phase passt sich die Perfusion der Ventilation an, so dass das Ventilations-Perfusions-Verhältnis dem unter normoxischen Bedingungen entspricht (CUTAIA et al. 1990; MELSOM et al. 1999).

Die HPV beeinflussenden Determinanten sind zum einen der Grad der Hypoxie und zum anderen die Größe des hypoxischen Bereiches. Herrscht eine absolute Hypoxie verläuft die HPV deutlich biphasisch, während der pulmonalarterielle Druck bei einer relativen Hypoxie langsam bis auf ein Plateau ansteigt (WIENER et al. 1991). MARSHALL et al. (1981) stellten des weiteren in Untersuchungen an Hunden fest, dass die HPV um so deutlicher ausgeprägt ist, je kleiner das hypoxische Areal ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit der NO Insufflation erst dann begonnen, als sich der Gasaustausch unter ELB stabilisiert hatte. Somit kann angenommen werden, dass die HPV voll ausgeprägt war und sich in der zweiten Phase in einem stabilen Plateau befand. Diese These wurde durch Voruntersuchungen bestätigt, die zeigten, dass  $\text{PaO}_2$  und pulmonalarterieller Druck über einen Zeitraum von drei Stunden stabil blieben. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch VEJLSTRUP et al. (1997) bei Versuchen an 47 Kaninchen, die einer ELB ausgesetzt waren. Der pulmonalarterielle Druck stieg 150 Minuten an und blieb dann über einen Zeitraum von dreieinhalb Stunden konstant. Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war die Tatsache, dass die Wellenbewegung der zweiten Phase zum Erreichen des Plateauwertes bei einer kollabierten, also nicht belüfteten Lunge weniger stark ausgeprägt ist.

Kollabiert die hypoxische Lunge, tritt ein weiterer Unterschied im Verlauf der HPV auf, verglichen mit den Ergebnissen von Untersuchungen, bei denen die hypoxische Lunge mit einem hypoxischen Gasmisch beatmet wird. Kollabiert die hypoxische Lunge, ist die erste Phase der HPV nach 60 Minuten abgeschlossen (GLASER et al. 1983), wohingegen

bei Beatmung mit einem hypoxischen Gasmisch die erste Phase der HPV bereits nach 15 Minuten beendet ist (DOMINO et al. 1984). Untersuchungen an isolierten Schweinelungen ergaben, dass der pulmonalarterielle Drucke einen Plateauwert nach 30 Minuten erreichte und die regionale Durchblutung, der pulmonalarterielle Druck und die arterielle Oxygenierung im weiteren Verlauf stabil blieben (SYLVESTER et al. 1980).

Ausgehend von diesen Ergebnissen kann angenommen werden, dass die Versuche zu konzentrationsabhängigen Effekten von NO in der vorliegenden Arbeit unter stabilen Ausgangsbedingungen stattfanden.

Im Anschluss an die Versuche zu konzentrationsabhängigen Effekten von NO wurden Untersuchungen zur Evaluierung des zeitlichen Verlaufes durchgeführt. Hierfür wurden dem inspiratorischen Gasmisch 8 ppm NO beigefügt und die dadurch hervorgerufenen Effekte mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollgruppe diente der Bestimmung des unbeeinflussten Verlaufs unter ELB.

Der bedeutendste Effekt war der, dass durch die Gabe von 8 ppm NO die arterielle Oxygenierung deutlich verbessert werden konnte, messbar durch einen deutlichen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Diese Verbesserung der arteriellen Oxygenierung wurde durch eine Reduktion des intrapulmonalen Shuntvolumens verursacht. Sämtliche anderen Blutgaswerte und hämodynamischen Parameter blieben durch die Inhalation von 8 ppm NO unbeeinflusst und unterschieden sich nicht von den Werten der Kontrollgruppe.

Die durch die Gabe von 8 ppm NO hervorgerufenen Effekte auf die arterielle Oxygenierung und das intrapulmonale Shuntvolumen traten innerhalb der ersten 30 Minuten nach Insufflation auf. Anschließend nahmen die arterielle Oxygenierung und das intrapulmonale Shuntvolumen einen nahezu parallelen Verlauf zu den bei der Kontrollgruppe gemessenen Werten.

#### **4.2.2 Almitrin**

Neben Untersuchungen mit NO traten Versuche mit Almitrin und dessen positiven Effekten immer weiter in den Vordergrund. 1987 untersuchten CHEN et al. im Tierversuch den Effekt einer kontinuierlichen Infusion von  $14,3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion. Das Ergebnis zeigte, dass es in der Lunge zu einer generellen pulmonalen Vasokonstriktion kam, die in den hyperoxischen Bereichen sogar stärker aus-

geprägt war als in der hypoxischen Lunge. Dies bewirkte eine Verschiebung der Perfusion in die hypoxische Lunge, wodurch es zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes kam. Drei Jahre später führten CHEN et al. (1990) Versuche durch, die vom Studiendesign her identisch mit den vorherigen waren. Die einzige Ausnahme bestand darin, dass sie den Hunden diesmal Almitrin in einer Konzentration von 0,003; 0,03; 0,3 und  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  injizierten. Ergebnis dieser Studie war, dass Almitrin in einer Konzentration von  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  eine Perfusionsumverteilung von hypoxischen zu hyperoxischen Bereichen sowie einen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes bewirkte. Diese Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion resultierte so in einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes.

Die Wirkung unterschiedlicher Dosierungen intravenös verabreichten Almitrins wurde ebenfalls von NAKANISHI et al. (1988) untersucht. Die Gabe von 0,3; 1 und  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin führte über eine Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion zu einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Im Gegensatz hierzu verursachte die Gabe von  $5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über eine Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion eine Verschlechterung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes.

Zu dem Ergebnis, dass Almitrin in höheren Dosierungen sogar zu einer Vasodilatation vorher durch Hypoxie konstringierter Gefäße führen kann, kamen ebenfalls HUGHES et al. (1986). Sie verabreichten Versuchstieren Almitrin als Bolus in Konzentrationen von  $5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  bis  $10 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  unter Kontrolle sämtlicher hämodynamischer Parameter.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen ebenfalls eine duale Wirkungsweise unterschiedlicher Almitrinkonzentrationen. Die kontinuierliche Infusion von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  führte über eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens von mehr als 80 % zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung. Diese Veränderungen der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse fanden innerhalb der ersten 30 Minuten statt und blieben danach über 90 Minuten konstant. Die intravenöse Gabe von  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  zog eine tendenzielle Abnahme des intrapulmonalen Shuntvolumens nach sich, wobei die arterielle Oxygenierung im Wesentlichen unverändert blieb. Bei den Versuchstieren, denen kontinuierlich  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin verabreicht wurden, kam es über 120 Minuten zu keiner Beeinflussung des intrapulmonalen Shuntvolumens, während der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter Ein-Lungen-Beatmung abnahm.

Widersprüchliche Resultate liefert eine Studie von ROMALDINI et al. (1983). Versuchshunde wurden einer generalisierten Hypoxie ausgesetzt und erhielten über 30 Minuten eine Almitrininfusion bis zu einer totalen Dosis von  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ . Dies entspricht der Dosierung  $3,3 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ . Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit waren ein Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalen Widerstandes, was jedoch nicht in einem Anstieg der arteriellen Oxygenierung resultierte. Bei einem zweiten Versuchsaufbau, der unter normoxischen Bedingungen stattfand, kam es ebenfalls zu einem, wenn auch geringer ausgeprägten, Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und pulmonalen Widerstandes. Das intrapulmonale Shuntvolumen blieb während der Versuche bei beiden Versuchsdesings unbeeinflusst. Dass die durch Almitrin verursachten Effekte unter hypoxischen Bedingungen deutlicher ausgeprägt waren als unter normoxischen Bedingungen, erklärten die Autoren damit, dass Almitrin die durch die Hypoxie verursachte pulmonale Vasokonstriktion verstärkt. Die von den vorliegenden Resultaten abweichenden Ergebnisse von ROMALDINI et al., bezogen auf die fehlende Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens, können darin begründet liegen, dass die Versuchstiere bei ROMALDINI et al. einer generalisierten Hypoxie ausgesetzt waren. Unter der Bedingung einer generalisierten Hypoxie bestehen homogene Ventilations-Perfusions-Verhältnisse, wohingegen die Versuchstiere der vorliegenden Arbeit durch die aufrechterhaltene Perfusion der nichtbelüfteten Lunge einen obligatorischen Shunt aufwiesen.

Die Vermutung, dass Almitrin in niedrigen Dosierungen in der Lage ist, durch eine Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion die arterielle Oxygenierung zu verbessern, wird ebenfalls bestätigt durch eine Studie von MELOT et al. (1989). Die Gabe von  $4 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin bedingte bei gesunden Freiwilligen, unter den Bedingungen einer Hypoxie wie unter Normoxie, einen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, begleitet von einer Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Als Ursache dieser Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes nennen die Autoren die Verschiebung der Perfusion von Bereichen in denen ein niedriges Ventilations-Perfusions-Verhältnis herrscht in Bereiche mit einem hohen Ventilations-Perfusions-Verhältnis.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es unter der Gabe von  $16 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin zu einem kontinuierlichen Anstieg des Herz-Zeit-Volumens kam. Im Gegensatz hierzu war unter der Zufuhr von  $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin eine tendenzielle Abnahme des Herz-Zeit-Volumens zu beobachten. Es ist zu vermuten, dass dieser Unterschied im Ver-

lauf des Herz-Zeit-Volumens die Ursache für die unterschiedlichen Effekte auf das intrapulmonale Shuntvolumen und so auf die arterielle Oxygenierung ist. Eine positive Korrelation zwischen dem Herz-Zeit-Volumen und der Shuntdurchblutung beobachteten schon LYNCH et al. (1979) bei experimentellen Versuchen an Hunden. Diese Ergebnisse wurden später von BREEN et al. (1982) bestätigt. Jedoch hängt der durch die Steigerung des Herz-Zeit-Volumens verursachte Anstieg des intrapulmonalen Shunts vom basalen Gefäßtonus ab. Da in normoxischen und hyperoxischen Lungenarealen ein relativ niedriger Gefäßtonus herrscht, können Bereiche mit einem kritisch niedrigen Ventilations-Perfusions-Verhältnis durch einen Anstieg des Herz-Zeit-Volumens in Shuntareale überführt werden (FREDEN et al. 1993). 1991 zeigten WAGNER et al., dass unter der Beatmung mit 100 % Sauerstoff der durch eine Zunahme des Herz-Zeit-Volumens hervorgerufene Anstieg der Shuntperfusion deutlicher ausgeprägt ist, als unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen. Übertragen auf die vorliegende Arbeit bedeutet dies, dass eine durch die Gabe von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin hervorgerufene Zunahme des Herz-Zeit-Volumens hauptsächlich die belüftete Lunge durchströmte und dort Bereiche mit sehr niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis in Shuntareale überführt wurden, was zu einem Anstieg der Shuntperfusion in dieser Lunge führte. Da das intrapulmonale Shuntvolumen im zeitlichen Verlauf jedoch weitgehend konstant blieb, muss von einer gleichzeitigen Abnahme des Shuntvolumens in der nichtbelüfteten Lunge ausgegangen werden. Hierzu gegensätzliche Ergebnisse erhielten CANNON et al. (1988). Die unter Ein-Lungen-Beatmung durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens in einem Anstieg der Durchblutung der kollabierten, nichtbelüfteten Lunge resultierte. Neben Speziesunterschieden wurde die Narkose während dieser Studie durch Halothan aufrecht erhalten, weshalb von einer generellen Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vaskonstriktion ausgegangen werden muss.

Während der Zufuhr von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin war, im Vergleich zur Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin, neben der vermehrten Durchblutung von Shuntarealen ebenfalls ein Anstieg der Durchblutung von Bereichen mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zu beobachten. Diese Resultate lassen ebenfalls die Vermutung zu, dass Bereiche mit ehemals normalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis vermehrt perfundiert werden und daraus ein Anstieg des Anteils der Bereiche mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis in der belüfteten Lunge resultiert. In Diskrepanz hierzu stehen die Ergebnisse einer Studie von FORSGREN et al. (1989). In einer tierexperimentellen Studie

kam es in Folge der Abnahme des Herz-Zeit-Volumens zu einer Perfusionsumverteilung in Bereiche mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Verhältnis. Das prozentuale Shuntvolumen blieb während der Versuchsdauer unbeeinträchtigt. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Versuche von FORSGREN et al. und der vorliegenden Arbeit bieten die Resultate einer Studie von DING et al. (1999). Untersuchungen an isolierten Kaninchenlungen zeigten, dass sowohl eine Erhöhung als auch eine Verminderung des pulmonalen Blutvolumens um 50 % eine Verminderung der pulmonalen Vasoreaktivität zur Folge hat. Ursächlich hierfür ist einerseits die durch eine Erhöhung des pulmonalen Blutvolumens ausgelöste Zunahme der Wandspannung der pulmonalen Gefäße. Andererseits führt die zunehmende Wanddicke und der reduzierte innere Radius der pulmonalen Gefäße bei einer Abnahme des pulmonalen Blutvolumens zu einer verminderten Reaktivität auf eine Hypoxie. Übertragen auf die eigenen Untersuchungsergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Gabe von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens eine Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion in der belüfteten Lunge bedingt hat. Als Folge kam es sowohl zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shuntvolumens als auch zur Entwicklung von Bereichen mit einem niedrigen Ventilations-Perfusions-Verhältnis.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck war in der vorliegenden Arbeit unter der Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin zwar auf einem, gegenüber der Zwei-Lungen-Beatmung, leicht erhöhten Niveau, blieb jedoch während des gesamten Versuches konstant. Im Gegensatz hierzu führte die Zufuhr von 4 und  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin während der Ein-Lungen-Beatmung zu einem deutlichen Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes.

Die Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin führte im Vergleich zum unbeeinflussten Spontanverlauf zu keinen abweichenden hämodynamischen Effekten. Daraus kann gefolgert werden, dass ein Anstieg des pulmonalen Gefäßdruckes als ein wesentliches Element der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion unter den gegebenen experimentellen Bedingungen nicht nachzuweisen war. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer Studie von NAKANISHI et al. (1988) überein. In deren Untersuchungen kam es erst unter der Gabe von  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, obwohl bereits eine Dosierung von  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin eine Umverteilung der Perfusion zugunsten belüfteter Bereiche bewirkte. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass mit steigenden Konzentrationen eine Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Beziehung, bezogen auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, eintritt. Dies bedeutet, dass bei ho-

hen Almitrinkonzentrationen ebenfalls in Bereichen mit hohem arteriellen Sauerstoffpartialdruck eine Vasokonstriktion eintritt. Anhand dieser Befunde gehen die Autoren davon aus, dass Almitrin in einer Dosierung von unter  $1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  eine dosisabhängige, selektive Vasokonstriktion hypoxischer Bereiche hervorruft, was zu einer Umverteilung der Perfusion in normoxische Bezirke führt. Almitrin in Konzentrationen von über  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  führt dagegen zu einer unspezifischen Vasokonstriktion in normoxischen und hyperoxischen Bereichen, was eine Verschiebung der Perfusion von hypoxischen Bereichen in normoxische Bereiche verhindert.

#### **4.2.3 Vergleich von $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Almitrin mit 8 ppm NO und einer Kombination beider Substanzen**

In der vorliegenden Arbeit führten alle drei untersuchten Medikamentenregime, die alleinige Zufuhr von 8 ppm NO oder  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin, sowie eine Kombination beider Substanzen, zu einer Verbesserung der Oxygenierung und einer Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens. Die Ergebnisse belegen, dass die Kombination aus einer Inhalation von 8 ppm NO und der kontinuierlichen Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin intravenös einen additiven Effekt auf den pulmonalen Gasaustausch gegenüber der alleinigen Inhalation von 8 ppm NO besitzt. Jedoch zeigt die vorliegende Arbeit erstmals, dass die Kombination beider Substanzen keinen additiven Effekt gegenüber der alleinigen Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin besitzt. Die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung wurde in jedem Versuchsmodell durch eine Reduzierung der intrapulmonalen Shuntdurchblutung erzielt.

Stickstoffmonoxid wirkt als selektiver pulmonaler Vasodilatator, der durch die inhalative Zufuhr vorzugsweise gut ventilierte Bereiche der Lunge erreicht, wo NO durch eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens die arterielle Oxygenierung verbessert (COHEN et al. 1999; MCINTYRE et al. 2000). Tierexperimentelle Studien demonstrieren, dass NO zu einer Senkung des pulmonalarteriellen Druckes, einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnis und der Zunahme der arteriellen Oxygenierung führt (WEITZENBERG et al. 1991; OGURA et al. 1994, 1994). Zahlreiche Untersuchungen hatten den therapeutischen Einsatz von Stickstoffmonoxid bei Patienten mit ARDS zum Gegenstand mit weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen, die den Einsatz von NO bei Patienten mit ARDS jedoch nicht empfehlen (LUNDIN et al. 1997; DELLINGER et al. 1998; MICHAEL et al. 1998; TRONCY et al. 1998).

Unter den Bedingungen der Ein-Lungen-Beatmung führt die Aufrechterhaltung der Perfusion der nicht ventilierten Lunge zu einem erhöhten Shuntvolumen und in Folge dessen zu einem Abfall der arteriellen Oxygenierung. Die Sauerstoffversorgung unter Ein-Lungen-Beatmung kann entweder durch eine Perfusionszunahme der ventilierten Lunge oder durch eine Perfusionsabnahme der nicht belüfteten Lunge verbessert werden. Inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid vermindert im Tierexperiment und in klinischen Studien den pulmonalvaskulären Widerstand (RICH et al. 1994; STEUDEL et al. 2000). Die Fragestellung, ob NO die Oxygenierung während Ein-Lungen-Beatmung durch eine selektive Abnahme des pulmonalen Widerstandes und eine folgende Zunahme der Perfusion der ventilierten Lunge verbessern kann, war Gegenstand in einigen Studien, die jedoch jeweils zu dem Ergebnis kamen, dass NO zwar den pulmonalen Widerstand senkt, jedoch nicht zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt (RICH et al. 1994; MOUTAFIS et al. 1997; FRADJ et al. 1999).

Wie bereits erwähnt liegt das Problem früherer Studien in der Verwendung hoher Konzentrationen Stickstoffmonoxid.

Die Inhalation von 8 ppm NO in den eigenen Untersuchungen führte zu einer Verbesserung der Oxygenierung messbar durch den Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes von  $135 \pm 52$  mmHg auf  $297 \pm 70$  mmHg. Diesem Anstieg lag eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens von  $29,02 \pm 8,37$  % auf  $9,47 \pm 4,54$  % zu Grunde, wohingegen das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ansonsten weitgehend unbeeinflusst blieb. Die Inhalation von 8 ppm NO hatte in der vorliegenden Arbeit keinen Effekt auf die restlichen Blutgaswerte oder hämodynamischen Parameter. Sie veränderten sich nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Das Krankheitsbild des ARDS ist gekennzeichnet durch gestörte Ventilations-Perfusions-Verhältnisse innerhalb der Lunge (DANZKER 1979). Die Spannbreite der einzelnen Ventilations-Perfusions-Verhältnisse beinhalten Bereiche, welche von gut belüfteten Arealen, in denen NO als Vasodilatator die Oxygenierung verbessert, bis hin zu nicht ventilierten Arealen, in denen Almitrin durch die Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vaskokonstriktion eine Steigerung der Oxygenierung erzielt, reichen. Diese Voraussetzungen veranlasste einige Arbeitsgruppen den therapeutischen Nutzen einer Kombination von inhalativ verabreichtem NO und der intravenösen Gabe von Almitrin zu untersuchen.

WYSOCKI et al. (1994) untersuchten an einem Kollektiv von 17 Patienten mit schwerem ARDS die Wirkungen einer inhalativen Gabe von 10 ppm NO, einer intravenösen Zufuhr von  $8 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und einer Kombination beider Substanzen. Die Ergebnisse zeigten, dass die jeweils alleinige Gabe von NO oder Almitrin zwar schon in einem Anstieg der arteriellen Oxygenierung resultierte, die Kombination der beiden Medikamente bewirkte jedoch einen additiven Effekt auf den pulmonalen Gasaustausch, der einen steilen Anstieg der arteriellen Oxygenierung verursachte.

Die Arbeitsgruppe um LU (1995) untersuchte bei Patienten mit ARDS die Dosis-Wirkungsbeziehung von inhalativ verabreichten Stickstoffmonoxid im Bereich 0,15 ppm bis 45 ppm und die Kombination mit  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. Die Studie belegt ebenfalls, dass die Kombination beider Substanzen einen gesteigerten Effekt im Vergleich zur alleinigen Gabe erzielt, wobei die Verabreichung von NO in Dosierungen von 1,5 ppm und 4,5 ppm die effektivste Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens nach sich zog und die hochdosierte Gabe von Almitrin eine pulmonalarterielle Druckerhöhung verursachte.

Am Modell des ARDS, experimentell verursacht durch Lungenlavage bei Schweinen, untersuchten DEMBINSKI et al. (2000) den Effekt von 10 ppm NO,  $1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und einer Kombination beider Substanzen. Schon die alleinige Zufuhr von NO oder Almitrin führte zu einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Durch die Kombination beider Substanzen konnte jedoch ein additiver Effekt erreicht werden, der den arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $63 \pm 18 \text{ mmHg}$  auf  $202 \pm 97 \text{ mmHg}$  anhob.

Der additive Effekt einer Kombination der Inhalation von NO mit der intravenösen Zufuhr von Almitrin, welcher durch den verstärkenden Einfluss von Almitrin auf die Wirkung von NO hervorgerufen wird (MCINTYRE et al. 2000), wurde in weiteren Studien belegt (GALLART et al. 1998; GILLART et al. 1998; PAPA ZIAN et al. 1999; PAYEN et al. 1998,1999; ROCH 2001).

Die oben genannten Ergebnisse können nur bedingt mit den eigenen Resultaten verglichen werden, da die Patienten in allen genannten Studien unter einem ARDS litten. Das ARDS ist außer durch ein gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis weiter gekennzeichnet durch pulmonale Hypertension, ein nicht kardiogenes Lungenödem, atelektatische Bereiche, infektiöses Geschehen etc. (BLAISE 1998). Es bestehen also vielseitige Ursachen für einen gestörten pulmonalen Gasaustausch. Im Gegensatz hierzu wird bei der Ein-

Lungen-Beatmung die Störung des pulmonalen Gasaustausches nur durch die aufrechterhaltene Perfusion der nicht ventilierten Lunge, also einem Anstieg des intrapulmonalen Shuntvolumens, verursacht (MOUTAFIS et al. 2002).

Sehr wenige Studien befassen sich explizit mit der Wirkung von Stickstoffmonoxid in Kombination mit Almitrin während der Ein-Lungen-Beatmung. MOUTAFIS et al. (1997) untersuchten 40 Patienten, die während eines thorakoskopischen Eingriffs Ein-Lungen beatmet wurden. Sie unterteilten die Patienten in vier Gruppen, eine Gruppe erhielt 20 ppm NO und eine Gruppe eine Kombination aus 20 ppm NO und  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin mit den jeweiligen Kontrollgruppen. Durch die alleinige Inhalation von 20 ppm NO konnte kein positiver Effekt auf die Oxygenierung erreicht werden. Im Gegensatz hierzu kam es zu einer deutlichen Verbesserung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes unter der kombinierten Gabe von 20 ppm NO und  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. Die Autoren verzichteten auf die Untersuchung der alleinigen Wirkung von Almitrin auf die arterielle Oxygenierung, da der Versuchsaufbau die Messung des pulmonalarteriellen Druckes nicht erlaubte. Almitrin in der gewählten hohen Dosierung kann zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes führen (HERVE et al. 1989), was durch die Kombination von NO und Almitrin verhindert werden kann (WYSOCKI et al. 1994; PAPA ZIAN et al. 1999).

Eine Fallstudie von MOUTAFIS et al. (1999) unterstreicht die Wirkung von NO, Almitrin und der gleichzeitigen Gabe beider Substanzen. Einem Patienten, der sich einer Lungenlavage unterziehen musste, wurde in Intervallen  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin,  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin plus 20 ppm NO,  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und die Kombination von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und 20 ppm NO verabreicht. Die Zufuhr von  $16 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin zeigte eine bessere Wirksamkeit gegenüber der Gabe von  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. Die Ergebnisse konnten jedoch nochmals verbessert werden, wenn zu der intravenösen Verabreichung der jeweiligen Almitrinkonzentration inhalativ 20 ppm NO zugeführt wurde.

Die oben genannten Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Resultaten der eigenen Untersuchungen überein. Die kombinierte Gabe von 8 ppm NO und  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin zog einen deutlichen Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes von  $121 \pm 36$  mmHg auf  $272 \pm 71$  mmHg nach sich. Begleitet wurde die Verbesserung der Oxygenierung von einem Abfall des intrapulmonalen Shuntvolumens von  $22,3 \pm 5,93$  % auf  $7,74 \pm 3,96$  %. Sämtliche anderen Blutgaswerte und hämodynamischen Parameter unterschieden sich in

dieser Gruppe nicht von den Werten der Gruppe mit unbeeinflusster Anpassung an die Bedingungen unter Ein-Lungen-Beatmung.

Almitrin potenziert die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, was über eine Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens zu einer Verbesserung des gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und somit zum Anstieg der arteriellen Oxygenierung führt (REYES et al. 1988; MELOT et al. 1989). Eine Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion fanden MELOT et al. (1989) durch die Gabe von  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin bei gesunden Probanden, wohingegen dieser Effekt bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis erst bei der Gabe von  $8 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin erreicht wurde (SAADJIAN et al. 1994). Studien an Patienten mit ARDS zeigten eine durch Almitrin verursachte Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens durch eine Verschiebung der Perfusion von Shuntarealen in Bereiche mit normalem Ventilations-Perfusions-Verhältnis und somit eine Verbesserung der Oxygenierung (REYES et al. 1988; WYSOCKI et al. 1994; LU et al. 1995). Jedoch führen hohe Konzentrationen zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (LU et al. 1995). Die Verbesserung der Oxygenierung durch eine Homogenisierung der gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnisse konnten MELOT et al. (1983) mit Hilfe der Multiple Inert Gas Elimination Technique nachweisen.

GALLART et al. (1998) verabreichten Patienten mit ARDS  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin mit dem Ergebnis, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck im Gegensatz zur Kontrollgruppe ( $\text{PaO}_2$   $141 \pm 10$  mmHg) auf  $242 \pm 15$  mmHg anstieg. Jedoch konnte in dieser Studie die Wirksamkeit durch eine Kombination mit 5 ppm NO noch gesteigert werden. Wie in der vorliegenden Arbeit kam es auch bei GALLART et al. unter der Zufuhr von Almitrin nicht zu einer, wie von CHEN et al. (1990) beschriebenen, Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens und der Herzfrequenz. Eine weitere Aussage der Arbeit von GALLART et al. ist die Dosisabhängigkeit der Almitrinwirkung. Die bessere Wirksamkeit niedriger Konzentrationen Almitrin wird von SOMMERER et al. (2000) bestätigt. Dosierungen von  $0,5$  bis  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin reduzieren effektiv den intrapulmonalen Shunt, führen jedoch nicht zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes. Höhere Konzentrationen führten in der Arbeit von SOMMERER et al. (2000) sogar zu einer Verstärkung des intrapulmonalen Shuntvolumens.

Die im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Arbeiten über die Kombination von Almitrin und NO untersuchten ebenfalls die Wirkung einer alleinigen Gabe von Almitrin

und NO. Wie in den eigenen Untersuchungen kamen alle Autoren zu dem Ergebnis, dass Almitrin und NO alleine in der Lage sind eine Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse herbeizuführen, und so die Oxygenierung bei Patienten mit ARDS oder unter den Bedingungen der Ein-Lungen-Beatmung zu erhöhen. Jedoch kamen alle Autoren zugleich zu dem Ergebnis, dass die Kombination beider Substanzen einen additiven Effekt gegenüber der alleinigen Zufuhr von Almitrin und NO besitzt (WYSOCKI et al. 1994; LU et al 1995; GILLART et al. 1998; PAYEN et al. 1998,1999; PAPA ZIAN et al. 1999; DEMBINSKI et al 2000).

Abweichend von bisherigen Studien ergaben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Kombination aus einer Inhalation von Stickstoffmonoxid und der intravenösen Gabe von Almitrin keinen additiven Effekt bezogen auf die alleinige Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin aufweist. Die Oxygenierung wurde durch  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin sogar deutlicher verbessert als durch die Kombination beider Substanzen. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck stieg unter der Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin von  $104 \pm 23$  mmHg auf  $330 \pm 47$  mmHg an. Begleitet wurde dieser Anstieg durch eine erhebliche Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens von  $28,04 \pm 7,64$  % auf  $5,98 \pm 2,09$  %.

Die Wirksamkeit von Almitrin zur Behandlung der Hypoxie unter Ein-Lungen-Beatmung wird in anderen Arbeiten bestätigt. Am Beispiel eines Patienten zeigen DALIBON et al. (2002) die Möglichkeit der Behebung einer Hypoxie unter Ein-Lungen-Beatmung durch Almitrin. Während eines thorakoskopischen Eingriffes fiel der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter einen kritischen Wert. Durch die Zufuhr von  $12 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über 10 Minuten und eine anschließende kontinuierliche Zufuhr von  $4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin war es möglich, den arteriellen Sauerstoffpartialdruck anzuheben.

Ebenfalls mit niedrigen Konzentrationen Almitrin arbeiteten TAKASAKI et al. (1989).  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin verursachte im tierexperimentellen Modell eine Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion was eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches nach sich zog.

Das ARDS ist gekennzeichnet durch ein vielseitiges pathologisches Geschehen wie gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis, pulmonale Hypertension, nicht kardiogenes Lungenödem, atelektatische Bereiche, infektiöses Geschehen etc. (BLAISE 1998), welche den pulmonalen Gasaustausch beeinträchtigen. In der Tatsache, dass die verschiedensten Ventilations-Perfusions-Verhältnisse vorliegen, von gut belüfteten Bereichen bis hin zu Shunta-

realen, könnte die Erklärung liegen, dass eine Kombination aus NO und Almitrin sehr gute Ergebnisse erzielt.

Im Gegensatz hierzu wird bei der Ein-Lungen-Beatmung die Störung des pulmonalen Gasaustausches nur durch die aufrechterhaltene Perfusion der nicht ventilierten Lunge, also einem Anstieg des intrapulmonalen Shuntvolumens, verursacht (MOUTAFIS et al. 2002). Es liegt somit eine einfache Pathophysiologie vor. Da Almitrin in Bereichen wirkt, in denen schon eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion herrscht, bietet die Ein-Lungen-Beatmung optimale Voraussetzungen für den Einsatz von Almitrin. In Seitenlage besitzt die unabhängige, nichtventilierte Lunge eine bereits reduzierte Perfusion in Folge Schwerkraft, Atelektase und hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion, was den Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes etwas abschwächt. Der  $\text{PaO}_2$  während Ein-Lungen-Beatmung unterliegt größeren Schwankungen, hauptsächlich verursacht durch Einflüsse, die zu einer Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion führen (Anästhetika, Störungen im Säure/Base-Haushalt, operative Traumen, etc.) (MOUTAFIS et al. 2002). Die Almitringabe während Ein-Lungen-Beatmung im Tierexperiment wurde bereits von CHEN et al. (1990) beschrieben. Sie fanden die effektivste Wirkung bei einer Dosierung von  $3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. In einem ähnlichen Versuchsaufbau kamen die Autoren zu einem vergleichbaren Ergebnis (TAKASAKI et al. 1989). DEMBINSKI et al. (2000) konnten mit Hilfe der Multiple Inert Gas Elimination Technique die Verschiebung der Perfusion von Shuntarealen hin zu normoxischen Bereichen belegen. Im Gegensatz hierzu führen hohe Konzentrationen Almitrin ( $14,3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ ) zu einer Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion und somit zu einer Umverteilung der Perfusion von hyperoxischen in hypoxische Lungenareale (CHEN et al. 1987). Die eigenen Resultate stimmen mit den Erkenntnissen anderer Autoren überein.



## 5. Zusammenfassung

Die Ein-Lungen-Beatmung nimmt in der Thoraxchirurgie eine stetig wachsende Stellung ein. Dies führte dazu, dass das Interesse an der Lösung des zentralen anästhesiologischen Problems, die drohende Hypoxämie, ebenfalls stieg. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Möglichkeiten das transpulmonale Shuntvolumen während der Ein-Lungen-Beatmung zu reduzieren. Nachdem in den 80er Jahren Versuche mittels mechanischer Manipulation, wie zum Beispiel die Verwendung von Tourniquets oder die Einschwemmung eines Ballonkatheters in die Pulmonalarterie der zu operierenden Seite, unternommen wurden, gewinnen heute Methoden der pharmakologischen Beeinflussung des transpulmonalen Shuntvolumens an Bedeutung. Grundsätzlich kann dies auf zwei Wegen erreicht werden: Einerseits kann die Oxygenierung durch eine verstärkte Vasokonstriktion der nichtventilierten Seite erreicht werden, andererseits kann eine pulmonale Vasodilatation innerhalb der beatmeten Seite deren Ventilations-Perfusions-Verhältnis verbessern. Da eine intravenöse Gabe von Vasodilatoren unspezifisch die hypoxische Vasokonstriktion hemmt, müssten die Vasodilatoren selektiv in die pulmonale Strombahn der belüfteten Seite appliziert werden. Hier bietet sich die inhalative Verabreichung des Vasodilators Stickstoffmonoxid (NO) an. Infolge seiner inhalativen Applikation und der schnellen Inaktivierung durch Hämoglobin beschränkt sich der vasodilatatorische Effekt auf die ventilierten und damit oxygenierten Bereiche der Lunge. Ein weiterer möglicher Ansatz zur Beeinflussung des transpulmonalen Shuntvolumens liegt in der intravenösen Gabe von Almitrin. Almitrin agiert selektiv als Vasopressor in der pulmonalen Strombahn und ruft einen agonistischen Effekt auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion hervor. Studien an Patienten mit ARDS zeigten einen additiven Effekt bei Kombination aus inhalativer NO-Applikation und intravenöser Almitringabe. Eine ebenfalls additive Wirkung während der Ein-Lungen-Beatmung erscheint daher denkbar.

Ziel der Untersuchungen war eine optimale Dosierung einer inhalativen NO-Verabreichung, einer Almitrin-Infusion und einer Kombination beider Substanzen während der Ein-Lungen-Beatmung zu ermitteln und die Frage zu beantworten, ob sich die Oxygenierung während der Ein-Lungen-Beatmung unter der Verabreichung von Almitrin und/oder NO verbessern lässt.

Hierfür wurden Untersuchungen an 68 Schweinen der Rasse „Deutsches Landschwein“ durchgeführt. Die ersten Untersuchungen dienten der Dokumentation des Spontanverlau-

fes unter Ein-Lungen-Beatmung und der Evaluierung der optimalen Konzentrationen von NO und Almitrin. Die narkotisierten und in Rückenlage fixierten Versuchstiere wurden über ein Tracheostoma intubiert. Des Weiteren wurde über die linke Arteria carotis communis mittels chirurgischer Präparation ein arterieller Zugang etabliert und darüber ein System zur kontinuierlichen Blutgas-Analyse (Paratrend® 7+, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) eingeführt. Über eine Schleuse in der rechten Vena jugularis externa wurde ein Pulmonalkatheter (5F, Baxter Healthcare Corporation, Irvine USA) implantiert, wobei durch Kontrolle der kontinuierlich aufgezeichneten Druckkurve sichergestellt wurde, dass sich die Spitze des Katheter gerade hinter der Pulmonalklappe befand. Zuletzt wurde über einen Unterbauchschnitt die Harnblase freipräpariert und ein Ballonkatheter eingeführt.

Die erste Messung erfolgte stets unter Zwei-Lungen-Beatmung in Rückenlage. Danach wurden die Versuchstiere in Seitenlage verbracht, die unten liegende Lunge intubiert und eine Thorakotomie durchgeführt. Nach Erreichen eines „steady state“ wurde die zweite Messung vorgenommen, welche die Ausgangslage unter Ein-Lungen-Beatmung dokumentierte. Nun wurde, mit Ausnahme bei der Kontrollgruppe zur Bestimmung des Spontanverlaufes unter Ein-Lungen-Beatmung, je nach Versuchsprotokoll mit der Insufflation von NO in Konzentrationen von 4, 8, 16 und 32 ppm bzw. mit der Gabe von Almitrin in Konzentrationen von 2, 4 oder 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  begonnen und zu den festgelegten Zeitpunkten Messungen vorgenommen. Die statistische Auswertung der Daten ergab, dass 8 ppm NO und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin den größten Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes und die effektivste Reduzierung des intrapulmonalen Shuntvolumens zur Folge hatten, jedoch keinen Einfluss auf Parameter wie Herz-Zeit-Volumen, arterieller und pulmonalarterieller Mitteldruck nahmen. Aus diesem Grund wurde einer Gruppe der Versuchstiere 8 ppm NO kontinuierlich über die gesamte Versuchsdauer verabreicht sowie einer weiteren Gruppe eine Kombination von 8 ppm NO und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin. Diese Untersuchungen führten zu dem Schluss, dass die Kombination von 8 ppm NO und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin gegenüber der alleinigen Gabe von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin keinen additiven Effekt auf den pulmonalen Gasaustausch bewirkt. Der Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes fiel in beiden Gruppen jedoch deutlich ausgeprägter aus als in der Gruppe mit alleiniger Inhalation von 8 ppm NO. Des Weiteren reduzierte 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin ebenso wie die Kombination von 8 ppm NO und 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin die Durchblutung von Shunt-Arealen und erhöhte damit die Durchblutung von Arealen mit normalem Ventilations-Perfusions-

---

Verhältnis. Keine der drei medikamentösen Regime führte jedoch zu einer Veränderung in der Hämodynamik im Vergleich zu der unbeeinflussten Anpassung an die Ein-Lungen-Beatmung.



## 6. Summary

One-lung ventilation is becoming ever more important in thoracic surgery. In turn, this has meant that interest similarly intensified regarding the solution to the central anesthetic challenge, the threat of hypoxemia. There is a special focus in this respect on the possibilities of reducing the pulmonary shunt during one-lung ventilation. Following tests carried out during the 1980s using mechanical manipulation such as the use of tourniquets, for example, or the introduction of a balloon catheter into the pulmonary artery of the side to be operated, today methods of influencing the pulmonary shunt through pharmacological means are gaining in importance. Fundamentally, this can be achieved in two ways: firstly, oxygenation can be achieved through increased vasoconstriction of the non-ventilated side, or secondly pulmonary vasodilatation within the ventilated side can improve its ventilation-perfusion ratio. Since intravenous administering of vasodilators restricts hypoxic vasoconstriction in a non-specific manner, the vasodilators would have to be applied selectively into the pulmonary vascular system of the ventilated side. For this purpose there is the possibility of administering the vasodilator nitric oxide (NO) through inhalation. As a consequence of its administration through inhalation and the fast inactivation by hemoglobin, the vasodilatory effect is limited to the ventilated and thus oxygenated areas of the lung. A further possible approach to influence the pulmonary shunt lies in the intravenous administration of almitrine. Almitrine acts selectively as a vasoconstrictor in the pulmonary vascular system and elicits an agonistic effect on the hypoxic pulmonary vasoconstriction. Studies on patients with ARDS (acute respiratory distress syndrome) showed an additive effect where inhaled NO was used in combination with intravenous almitrine. A similarly additive effect therefore appears conceivable during one-lung ventilation.

The aim of the investigations was to determine the optimal dosage of inhaled NO, almitrine infusion and a combination of both substances during one-lung ventilation and to answer the question of whether oxygenation and the supply of oxygen during one-lung ventilation can be improved through the administering of almitrine and/or NO.

To that end, tests were carried out on 68 pigs of the "Deutsches Landschwein" breed. The first tests were used to record the normal resting pattern under one-lung ventilation and to evaluate the optimal concentrations of NO and almitrine. The anesthetized test animals, which were held in a supine position, were intubated with endotracheal tubes. Addition-

ally, access to the arterial system was established via the left arteria carotis communis using a preparatory surgical procedure, and via this a system was introduced for continuous blood gas analysis (Paratrend /+, Agilent Technologies, Böblingen, Germany). Via a gate in the right vena jugularis interna, a pulmonary catheter (5F, Baxter Healthcare Corporation, Irvine USA) was introduced, and by checking on the continuously recorded pressure curve it was ensured that the tip of the catheter was located immediately behind the pulmonary valve. Lastly, the bladder was accessed and a balloon catheter inserted via an incision in the lower stomach.

The first measurement was made in all instances with two-lung ventilation in a supine position. After this, the test animals were placed in a lateral position, one-lung intubated and a thoracotomy was performed. Once a "steady state" was achieved, the second measurement was carried out, recording the starting position under one-lung ventilation. Now, with the exception of the control group to determine the spontaneous pattern under one-lung ventilation, and depending on the test specifications, application of NO in concentrations of 4, 8, 16 and 32 ppm or dosage of almitrine in concentrations of 2, 4 or 16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  was commenced, and measurements were taken at the specified intervals. Statistical evaluation of the data showed that 8 ppm NO and 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine resulted in the greatest increase in oxygen tension and the most effective reduction in intrapulmonary shunt, but had no influence on parameters such as cardiac output or arterial and pulmonary arterial pressure. For this reason, a group of test animals were dosed at 8 ppm NO continuously over the entire period of the test, and a further group was given a combination of 8 ppm NO and 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine. These tests led to the conclusion that the combination of 8 ppm NO and 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine had no additive effect on pulmonary gas exchange compared to administering 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine alone. However, in both groups the increase in oxygen tension was more marked than in the group with inhalation of 8 ppm NO alone. Furthermore, both 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine and the combination of 8 ppm NO and 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  almitrine reduced the blood flow of shunt areas and thus increased the blood flow of areas with normal ventilation-perfusion ratios. However, none of the three medical regimes resulted in a change of the hemodynamics in comparison with uninfluenced adaptation to one-lung ventilation.

## 7. Literaturverzeichnis

Abu-Soud HM., Rousseau DL., Stuehr DJ.

Nitric oxide binding to the heme of neuronal nitric oxide synthase links its activity to changes in oxygen tension.

J. Biol. Chem. 1996; 271: 32515-32518

Aditia I., Lillehei C., Arnold JH., Thomson JE., Palazzo R., Fackler JC., Wessel DL.

Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation.

Ann. Thorac. Surg. 1994; 57: 1311-1318

Alvery DD., Zamost BG., Benumof JL.

Unilateral lung lavage: blood flow manipulation by ipsilateral pulmonary artery balloon inflation in dogs.

Anaesthesiology 1981; 55: 376-380

Alvery DD., Benumof JL., Truodale FR.

Improving oxygenation during one-lung ventilation in dogs: The effects of positive end-expiratory pressure and blood flow restriction to the nonventilated lung.

Anaesthesiology 1981; 55: 381-385

Anggard E.

Nitric oxide: mediator, murderer and medicine.

The Lancet 1994; 343: 1199-1206

Arroyo PL., Hatch-Pigott V., Mower HF., Cooney RV.

Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants.

Mutation Res. 1992; 281: 193-202

Asano K., Chee CB., Gaston B., Lilly CM., Gerard C., Drazen JM., Stamler JS.

Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation and activity in human lung epithelial cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 10089-10093

Assreuy, Cunha FQ., Liew FY., Moncada S.

Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide.

J. Pharmacol. 1993; 108: 833-837

Bagetta G., Iannone M., Del Duca C., Nistico G.

Inhibition by N-nitro-L-arginine-methyl-ester of the electrocortical arousal response in rats.

Br. J. Pharmacol. 1993; 108: 833-837

- Bardoczky GI., Szegedi L., d'Hollander AA., Moures JM., de Francquen P., Yernault JC.  
Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effects of position and  $\text{FiO}_2$ .  
*Anaesth Analg* 2000; 90: 35-40
- Barer GR., Howard P., Shaw JW.  
Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia.  
*J. Physiol.* 1970; 211: 139-155
- Barnes PJ.  
Nitric oxide and airways.  
*Eur. Respir. J.* 1993; 6: 163-165
- Bauer LM., Beckman JS., Bridges RJ., Fuller CM., Matalon S.  
Peroxynitrite inhibits sodium uptake in rat colonic membrane vesicles.  
*Biochem. Biophys. Acta.* 1992; 1104: 84-87
- Beckman JS., Beckman TW., Chen J., Marshal PA.  
Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxid.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 1620-1624
- Benumof JL., Wahrenbrock EA.  
Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures.  
*J. Appl. Physiol.* 1975; 38: 846-850
- Benumof JL., Wahrenbrock EA.  
Local effects of anesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
*Anesthesiology* 1975; 43: 525-532  
Benumof JL., Mathers JN., Wahrenbrock EA.  
Cyclic hypoxic pulmonary vasoconstriction induced by concomitant carbon dioxide changes.  
*J. Appl. Physiol.* 1976; 41: 466-469
- Benumof JL.  
Mechanism of decreased blood flow to atelectated lung.  
*J. Appl. Physiol.* 1978; 46: 1047-1048
- Benumof JL., Pirlo AF., Trousdale FR.  
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by decreased  $\text{PvO}_2$ : A new indirect mechanism.  
*J. Appl. Physiol.* 1981; 51: 871-874

Benumof JL.

One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for anesthetic management.

Anaesth. Analg. 1985; 64(8): 821-833

Benumof JL., Augustine SD., Gibbons JA.

Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one lung ventilation in patients undergoing thoracotomy.

Anesthesiology 1987; 67: 910-915

Benumof JL.

Anästhesie in der Thoraxchirurgie

Gustav Fischer; Stuttgart; New York 1991

Benzing A., Loop T., Mols G., Geiger K.

Effect of inhaled nitric oxide on venous admixture depends on cardiac output in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Acta Anaesthesiol. Scand. 1996; 40: 466-474

Bergofsky EH.

Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states.

Am. J. Med. 1974; 57: 378-94

Bigatello LM., Hurford WE., Kacmarek RM., Roberts JD., Zapol WM.

Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome.

Anesthesiology 1994; 80: 761-770

Bindslev L., Jolin-Carlsson A., Santesson J., Gottlieb I.

Hypoxic pulmonary vasoconstriction in man: effects of hyperventilation.

Acta Anaesth. Scand. 1983; 29: 547-551

Bissonnette EY., Hogaboam CM., Wallace JL., Befus AD.

Potentiation of tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide.

J. Immun. 1991; 147: 3060-3065

Bjertnaes LJ.

Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics.

Acta Anaesth. Scand. 1977; 21: 133-147

Bjertnaes LJ., Hauge A., Kriz M.

Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: effects of fentanyl following different routes of administration.

Acta. Anaesth. Scand. 1980; 24: 53-57

- Bjertnaes LJ., Mundal R., Hauge A., Nicolaysen A.  
Vascular resistance in atelectatic lungs: Effect of inhalation anesthetics.  
*Acta. Anaesth. Scand.* 1980; 24: 109-118
- Björk VO., Carlens E.  
The prevention of spread during pulmonary resection by use of double-lumen catheter.  
*J. Thoracic. Surg.* 1950; 20: 151-157
- Björk VO., Carlens E., Friberg O.  
Endobronchial anesthesia.  
*Anaesthesiology* 1953; 14: 60-72
- Blaise G., Troncy E.  
The best approach to ARDS?  
*Can. J. Anaesth.* 1998; 45(5): 393-396
- Bouche P., Lacomblez L., Leger JM., Chaunu MP., Ratinahirana H., Brunet P., Hauw JJ., Cathala HP., Laplane D.  
Peripheral neuropathies during treatment with almitrine: report of 46 cases.  
*J. Neurol.* 1989; 236(1): 29-33
- Bredt DS., Hwang PM., Glatt CE., Lowenstein C., Reed RR., Snyder SH.  
Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase.  
*Nature* 1991; 351: 714-718
- Breen PH., Schumacker PT., Hedenstierna G., Wagner PD., Wood LD.  
How does increased cardiac output increase shunt in pulmonary edema?  
*J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 1273-1280
- Buga GM., Griscavage JM., Rogers NE., Ignarro LJ.  
Negative feedback regulation of endothelial cell function by nitric oxide.  
*Circ. Res.* 1993; 73: 808-812
- Bult H., Boeckstaens GE., Pelckmans PA., Jordaens FH., Van Maercke YM., Herman AG.  
Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter.  
*Nature* 1990; 345: 346-347
- Bury T., Jeannot JP., Ansquer JC., Rademecker M.  
Dose-response and pharmacokinetic study with almitrine bismesylate after single oral administrations in COPD patients.  
*Eur. Respir. J.* 1989; 2: 49-55

- Calver A., Collier J., Green D., Vallance P.  
The effect of acute plasma volume expansion on peripheral arteriolar tone in healthy volunteers.  
*Clin. Sci.* 1992; 83: 541-547
- Campbell DB., Gordon B., Taylor A., Taylor D., Williams J.  
The biodisposition of almitrine bismesylate in man: a review.  
*Eur. J. Resp. Dis.* 1983; 64(126): 337-347
- Cannon D., Kalso EJ., Sykes MK.  
Effects of the pattern of ventilation and of an increase in cardiac output on the distribution of blood flow to a hypoxic lung lobe.  
*Br. J. Anaesth.* 1988; 60: 81-90
- Cannon III RO., Schechter AN., Panza JA., Ognibene FP., Pease-Fye ME., Waclawiw MA., Shelhamer JH., Gladwin MT.  
Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery.  
*J. Clin. Invest.* 2001; 108: 279-287
- Castaing Y., Manier G., Guenard H.  
Improvement in ventilation-perfusion relationship by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 13: 910-916
- Chen L., Miller FL., Malmkvist G., Clergue FX., Marshall C., Marshall BE.  
High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs.  
*Anaesthesiology* 1987; 67(4): 534-542
- Chen L., Miller FL., Clarke WR., Clergue FX., Marshall C., Marshall BE.  
Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs.  
*Anaesth. Analg.* 1990; 71(5): 475-483
- Cohen E., Eisenkraft JB., Thys DM., Kirschner PA., Kaplan JA.  
Oxygenation and hemodynamic changes during one-lung ventilation: effects of CPAP10, PEEP10 and CPAP10/PEEP10.  
*J. Cardiothoracic Anaesth.* 1988; 2: 34-40
- Cohen E.  
One lung ventilation: prospective from an interested observer.  
*Minerva Anaesthesiol* 1999; 65: 275-283

Comhair SAA., Thomassen MJ., Erzurum SC.

Differential induction of extracellular glutathione peroxidase and nitric oxide synthase 2 in airways of healthy individuals exposed to 100% O<sub>2</sub> or cigarette smoke.  
Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2000; 23: 350-355

Cutaia M., Rounds S.

Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiologic significance, mechanism and clinical relevance.  
Chest 1990; 97: 706-718

Dalibon N., Liu N., Moutafis M., Gaillard S.

Treatment of hypoxaemia during one-lung ventilation with almitrine.  
The Lancet 2002; 359: 1347-1348

Danzker DR., Brook CJ., Dehart P., Lynch JP., Weg JG.

Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1979; 120: 1039-1052

Dellinger RP., Zimmermann JL., Taylor RW.

Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. Inhaled nitric oxide in ARDS study group.  
Crit. Care Med. 1998; 26: 15-23

Dembinski R., Max M., Lopez F., Kuhlen R., Sünner M., Roissant R.

Effect of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury.  
Intensive Care Med. 2000; 26: 221-228

Dessai KM., Sessa WC., Vane JR.

Involvement of nitric oxide in the reflex relation of the stomach to accommodate food or fluid.  
Nature 1991; 351: 477-479

Detar R., Gellai M.

Oxygen and isolated vascular smooth muscle from the main pulmonary artery of the rabbit.  
Am. J. Physiol. 1971; 221: 1791-1794

Detar R., Bohr DF.

Contractile responses of isolated vascular smooth muscle during prolonged exposure to anoxia.  
Am. J. Physiol. 1972; 222: 1269-1277

Dillon WC., Hampl V., Shultz PJ., Rubins JB., Archer SL.

Origin of breath nitric oxide in humans.  
Chest 1996; 110: 930-938

- Ding ZP., Scheeren TWI., Arndt JO.  
Effects of pulmonary blood volume on vascular reactivity in the lung.  
*Intensive Care Med.* 1999; 25: 1413-1420
- Domino KB., Wetstein L., Glasser SA., Lindgren L., Marshall C., Harken A.,  
Marshall BE.  
Influence of mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) on blood flow to atelectatec lung.  
*Anaesthesiology* 1983; 59: 428-434
- Domino KB., Chen L., Alexander CM., Williams JJ., Marshall C., Marshall BE.  
Time course and response of sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction in the  
dog.  
*Anaesthesiology* 1984; 60: 562-566
- Dunn PF.  
Physiology of the laterat decubitus position and one-lung ventilation.  
*Int. Anaesth. Clinc.* 2000; 38: 25-53
- Duroux P.  
Klinisch-pharmakologische Untersuchungen mit Almitrindimesylat.  
in: Chronische respiratorische Insuffizienz.  
Hrsg.: Matthys H., Fabel H.  
Medizin Verlag München 1985
- Evans JW., Wagner PD.  
Limits on Va/Q distributions from analysis of experimental inert gas elimination.  
*J. Appl. Physiol.* 1977; 42(6): 889-898
- Fagan KA., Tyler RC., Sato K., Fouty BW., Morris KG., Huang PL., McMurtry IF., Rodman  
DM.  
Relative contributions of endothelial, inducible and neuronal NOS to tone in the  
murine pulmonary circulation.  
*Am. J. Physiol.* 1999; 277: L427-428
- Fahri LE., Yokoyama T.  
Effects of ventilation-perfusion inequality on elimination of inert gases.  
*Respir. Physiol.* 1967a; 3: 1-11
- Fahri LE.  
Elimination of inert gas by the lung.  
*Respir. Physiol.* 1967b; 3: 12-20
- Feelisch M., te Poel M., Zamora R., Deussen A., Moncada S.  
Understanding the controversy over the identity of EDRF.  
*Nature* 1994; 368: 62-65

Finley TN.

The determination of uneven pulmonary blood flow from the arterial oxygen tension during nitrogen washout.

J. Clin. Invest. 1961; 40: 1727-1734

Finsterer U.

Lungenfunktion.

In: Peter K., Frey L., Hobbhahn J.

Anästhesiologie

Stuttgart; Enke, 1989: 124-131

Fiser WP., Friday CD., Read RC.

Changes in arterial oxygenation and pulmonary shunt during thoracotomy with endobronchial anesthesia.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1982; 83: 523-531

Forsgren P., Jakobson S., Modig J.

True shunt in relation to venous admixture in an experimental porcine model of early ARDS.

Acta Anaesthesiol. Scand. 1989; 33: 621-628

Fortune JB., Wagner PD.

Effects of common dead space on inert gas exchange in mathematical models of the lung.

J. Appl. Physiol. 1979; 47: 896-906

Fowler KT., Read J.

Effect of alveolar hypoxia on the distribution of pulmonary blood flow.

J. Appl. Physiol. 1963; 18: 244-250

Fradj K., Samain E., Delefosse D., Farah E., Marty J.

Placebo-controlled study of inhaled nitric oxide to treat hypoxaemia during one-lung ventilation.

Brit. J. Anaesth. 1999; 82(2): 208-212

Freden F., Cigarini I., Mannting F., Hagberg A., Lemaire F., Hedenstierna G.

Dependence of shunt on cardiac output in unilobar oleic acid edema. Distribution of ventilation and perfusion.

Intensive Care Med. 1993; 19: 185-190

Freden F., Wei SZ., Berglund JE., Frostell C., Hedenstierna G.

Nitric oxide modulation of pulmonary blood flow distribution in lobar hypoxia.

Anaesthesiology 1995; 82: 1216-1225

- Freden F., Berglund JE., Reber A., Hogman M., Hedenstierna G.  
Inhalation of nitric oxide synthase inhibitor to a hypoxic or collapsed lung lobe in anesthetized pigs: effects on pulmonary blood flow distribution.  
*Br. J. Anaesth.* 1996; 77: 413-418
- Freden F., Berglund JE., Hedenstierna G.  
Pulmonary blood flow distributions in lobar hypoxia.  
*Scand. Cardiovasc. J.* 1999; 33: 215-221
- Frostell C., Faratacci MD., Wain JC., Jones R., Zapol WM.  
Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
*Circulation* 1991; 83: 2038-2047
- Furchgott RF., Zawadzki JV.  
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscles by acetylcholine.  
*Nature* 1980; 288: 373-376
- Gallart L., Lu Q., Puybasset L., Umamaheswara Rao GS., Coriat P., Rouby JJ. And the Almitrine Study Group  
Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome.  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1770-1777
- Garat C., Jayr C., Eddahibi S., Laffon M., Meignan M., Adnot S.  
Effects of inhaled nitric oxide or inhibition of endogenous nitric oxide formation on hyperoxic lung injury.  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1957-1964
- Gardaz JP., McFarlane PA., Madgwick RG., Ryder WA., Sykes MK.  
Effect of dopamine, increased cardiac output and increased pulmonary artery pressure on hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
*Br. J. Anaesth.* 1983; 55: 238-239
- Gasnault J., Moore N., Arnaud F., Rondot P.  
Peripheral neuropathies during hypoxaemic obstructive airways disease.  
*Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 1987; 23(11): 199-206
- Gaudy JH., Sigard JF., Gateau O.  
Ventilatory effects of almitrine bismesylate in dogs breathing normoxic, hyperoxic and hypoxic mixtures.  
*Acta. Anaesthesiol. Scand* 1990; 34: 90-94
- Georgopoulos D., Walker S., Anthonisen R.  
Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia.  
*J. Appl. Physiol.* 1989; 67: 1157-1163

- Gerlach H., Pappert D., Lewandowski K., Rossaint R., Falke KJ.  
Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 443-449
- Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Falke KJ.  
Time-course and dose response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 499-502
- Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Knorr M., Falke KJ.  
Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *The Lancet* 1994; 343: 518-519
- Germann P., Ziesche R., Leitner C., Roeder G., Urak G., Sladen R.  
Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114: 29-35
- Gherardi R., Benvenuti C., Lejong JL., Louarn F., Perrier M., Schaeffer A., Degos JD.  
Peripheral Neuropathy in patients treated with almitrine bismesylate. *The Lancet* 1985; June: 1247-1250
- Gibson QH., Roughron FJW.  
The kinetics of equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep hemoglobin. *J. Physiol. (London)* 1957; 136: 507-526
- Gillart T., Bazin JE., Cosserant B., Guelon D., Aigouy L., Mansoor O., Schoeffler P.  
Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can. J. Anaesth.* 1998; 45(5): 402-409
- Glaser SA., Domino KB., Lindgren L., Parcella P., Marshall C., Marshall BE.  
Pulmonary blood pressure and flow during atelectasis in the dog. *Anaesthesiology* 1983; 58: 225-231
- Gottschall EB., Fernyak S., Wuertemberger G., Voelkel AF.  
Almitrine mimics hypoxic vasoconstriction in isolated rat lungs. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: H383-H391
- Gow AJ., Luchsinger BP., Pawloski JR., Single DJ., Stamler JS.  
The oxyhemoglobin reaction of nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 9027-9032
- Greenberg B., Rhoden K., Barnes RJ.  
Endothelium-dependent relaxation of human pulmonary arteries. *Am. J. Physiol.* 1987; 252: H434-H438

- Groh J., Kuhnle GEH., Ney L., Sckell A., Goetz AE.  
Einfluß von Beatmung, Thorakotomie und Ein-Lungen-Ventilation auf die intrapulmonale Perfusionsverteilung.  
*Anaesthesist* 1995; 44: 319-327
- Guth DJ., Mavis RD.  
Biochemical assessment of acute nitrogen dioxide toxicity in rat lung.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 81: 128-138
- Haas F., Bergofsky EH.  
Role of the mast cell in the pulmonary pressure response to hypoxia.  
*J. Clin. Invest.* 1972; 51: 3154-3162
- Haddad LY., Crow JP., Yaozu Y., Beckman J., Matalon S.  
Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A (SP-A).  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: A549 (Abstract)
- Harder DR., Madden JA., Dawson C.  
A membrane electrical mechanism for hypoxic vasoconstriction of small pulmonary arteries from cat.  
*Chest* 1985a; 88: 233S-235S
- Harder DR., Madden JA., Dawson C.  
Hypoxic induction of  $Ca^{2+}$ -dependent action potentials in small pulmonary arteries of the cat.  
*J. Appl. Physiol.* 1985b; 59: 1389-1393
- Harris RJ., Kavuru MS., Rice TW., Kirby T.  
The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy.  
*Chest* 1995; 108: 828-841
- Harvey RM., Enson Y., Betti R., Lewis ML.  
Further observations on the effect of hydrogen ion on the pulmonary circulation.  
*Circulation* 1967; 35: 1019-1027
- Hambraeus-Jonzon K., Chen L., Freden F., Wiklund P., Hedenstierna G.  
Pulmonary vasoconstriction during regional nitric oxide inhalation.  
*Anesthesiology* 2001; 95: 102-112
- Hauge A.  
Conditions governing the pressure response to ventilation hypoxia in isolated perfused rat lungs.  
*Acta Physiol. Scand.* 1968; 72: 33-44

Hedenstierna G., Reber A.

Manipulating pulmonary blood flow during one-lung anesthesia.  
Acta. Anaesthesiol. Scand. 1996; 40(1): 2-4

Heister, R.

Lexikon medizinisch-wissenschaftlicher Abkürzungen.  
Stuttgart; New York; Schattauer 3. Auflage; 1993

Henry Y., Lepoivre M., Drapier JC., Ducrocq C., Boucher JL., Guissani A.

EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles.  
FASEB J. 1993; 7: 1124-1134

Herve P., Musset D., Simonneau G.

Almitrine decreases the distensibility of the large pulmonary arteries in man.  
Chest 1989; 96: 572-577

Hibbs JJ., Taintor RR., Vavrin Z., Rachlin EM.

Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988; 157: 87-94

Hiesmayr MJ., Neugebauer T., Laßnigg T., Steltzer H., Haider W., Gilly H.

Performance of proportional and continuous nitric oxide delivery systems during pressure and volume-controlled ventilation.  
Br. J. Anaesth. 1998; 81: 544-552

Hogman M., Frostell C., Arnberg H., Sandhagen B.

Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit.  
Acta. Physiol. Scand. 1994; 151: 125-129

Hopkins SR., Johnson EC., Richardson RS., Wagner H., De Rosa M., Wagner PD.

Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas.  
Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1997; 156(2Pt1): 484-491

Hoppin jr. FG., Green ID., Mead J.

Distribution of pleural surface pressure.  
J. Appl. Physiol. 1969; 27: 863-873

Hughes JMB.

Lung gas tension and active regulation of ventilation/perfusion ratios in health and disease.  
Br. J. Dis. Chest 1975; 69: 153-170

Hughes JMB., Allison DJ., Goatcher A., Tripathi A.

Influence of alveolar hypoxia on pulmonary vasomotor response to almitrin in the dog.  
Clin. Sci. 1986; 70: 555-564

- Ide H., Nakano H., Ogasa T., Osanai S., Kikuchi K., Iwamoto J.  
Regulation of pulmonary circulation by alveolar oxygen tension via airway nitric oxide.  
J. Appl. Physiol. 1999; 87: 1629-1636
- Ignarro LJ., Buga GM., Wood KS., Byrns RE.  
Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 9265-9269
- Ignarro LJ.  
Endothelium-derived nitric oxide: action and properties.  
FASEB J. 1989; 3: 31-36
- Inomata S., Nishikawa T., Saito S., Kihara S.  
„Best“ PEEP during one-lung ventilation.  
Br. J. Anaesth. 1997; 78: 754-756
- Ishibe Y., Gui X., Uno H., Shiokawa Y., Umaed T., Suekane K.  
Effect of sevoflurane on pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung.  
Anaesthesiology 1993; 79: 1348-1353
- Izengar R., Stuehr DJ., Marletta MA.  
Macrophage synthesis of nitrite, nitrate and N-nitrosamines: precursors and role of the respiratory burst.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 6369-6373
- Jarvis KA., Steffey EP., Tyler WS., Willits N., Woliner M.  
Pulmonary blood flow distribution in anesthetized ponies.  
J. Appl. Physiol. 1992; 72: 1173-1178
- Johanson I., Benumof JL.  
Reduction of hypoxia-induced pulmonary artery hypertension by vasodilator drugs.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1979; 119: 375
- Johns RA., Linden JM., Peach MJ.  
Endothelium dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia.  
Circ. Res. 1989; 65: 1508-1515
- Jolliet P., Bulpa P., Ritz M., Ricou B., Lopez J., Chevrolet JC.  
Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome.  
Crit. Care. Med. 1997; 25(5): 786-794
- Kato M., Staub NC.  
Response of small pulmonary arteries to unilobular hypoxia and hypercapnia.  
Circ. Res. 1966; 19: 426-440

- Kaufman HS., Shermak MA., May CA., Pitt HA., Lillemoe KD.  
Nitric oxide inhibits resting sphincter of oddi activity.  
Am. J. Surg. 1993; 165: 74-80
- Kellow NH., Scott AD., White SA., Feneck RO.,  
Comparison of the effects of propofol and isoflurane anesthesia on right ventricular  
Function and shunt fraction during thoracic surgery.  
Br. J. Anaesth. 1995; 75: 578-582
- Kelman GR., Nunn JF., Prys-Roberts C., Greenbaum R.  
The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study.  
Br. J. Anaesth. 1967; 39: 450-458
- Kerr JH., Crampton Smith A., Prys-Roberts C., Meloche R.  
Observations during endobronchial anesthesia: Ventilation and carbon dioxide  
clearance.  
Br. J. Anaesth. 1973; 45: 159-167
- Kerr JH., Smith AC., Prys-Roberts C., Meloche R., Foex P.  
Observations during endobronchial anesthesia. Oxygenation.  
Br. J. Anaesth. 1974; 46: 84-92
- Kety S.  
The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.  
Pharmacol. Rev. 1951; 3: 1-41
- Khanam T., Branthwaite MA.  
Arterial oxygenation during one-lung anesthesia (1): a study in man.  
Anaesthesia 1973; 28: 132-138
- Kinsella JP., Walsh WF., Bose CL., Gerstmann DR., Labella JJ., Sardesai S., Walsh-Sukys  
MC., McCaffrey MJ., Cornfield DN., Bhutani VK., Cutter G., Baier M., Abman SH.  
Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory  
failure: a randomised controlled trial.  
The Lancet 1999; 354: 1061-1065
- Kobzik L., Bredt DS., Lowenstein CJ., Drazen J., Gaston B., Sugarbaker D.,  
Stamler JS.  
Nitric oxide synthase in the human rat lung: Immunocytochemical and histochemical  
localization.  
Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1993; 9: 371-377
- Kuo PC., Schroeder RA.  
The emerging multifaceted roles of nitric oxide.  
Ann. Surg. 1995; 221: 220-235

Lenfant C.

Measurement of ventilations-perfusion distribution with alveolar-arterial differences.  
J. Appl. Physiol. 1963; 18: 1090-1094

Lerebours G., Senant J., Moore N., Arnaud F., David P., Ozenne G., Nouvet G.

Evolution of peripheral nerve function in hypoxaemic COPD patients taking almitrine bismesylate: a prospective long-term study.  
Bull. Eur. Physiopath. Resp. 1987; 23(11): 203-206

Liljestrand G.

Chemical control of distribution of pulmonary blood flow.  
Acta Physiol. Scand. 1958; 44: 216-240

Loer SA., Sheeren TW., Tarnow J.,

Desflurane inhibits pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs.  
Anaesthesiology 1995; 83: 552-556

Lu Q., Mourgeon E., Law-Koune JD., Roche S., Vezinet C., Abdennour L., Vicaut E., Puybasset L., Diaby M., Coriat P., Rouby JJ.

Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome.  
Anaesthesiology 1995; 83: 929-943

Lundig M., Fernandes A.

Arterial oxygen tension and acid-base status during thoracic anesthesia with special reference to the effect of total collapse of one lung obtained by using double-lumen tubes.  
Acta Anaesth. Scand. 1967; 11: 43-55

Lundin S., Mang H., Smithies M. and the European Study Group for inhaled nitric oxide.  
Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Preliminary results of a European multicenter study.

Intensive Care Med. 1997; 23: S2

Lundin S., Mang H., Smithies M.; Stenqvist O., Frostell C. for the European Study Group for inhaled nitric oxide.

Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicenter study.  
Intensive Care Med. 1999; 25: 911-919

Lynch PJ., Mhyre JG., Dantzker DR.

Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt.  
J. Appl. Physiol. 1979; 46: 315-321

Madden JA., Dawson CA., Harder DR.

Hypoxia induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat.  
J. Appl. Physiol. 1985; 59: 113-118

Malik AB., Kidd BSL.

Independent effect of change in H<sup>+</sup> and CO<sub>2</sub> concentrations on hypoxic pulmonary vasoconstriction.

J. Appl. Physiol. 1973; 34: 318-324

Malmkvist G.

Maintenance of oxygenation during one-lung ventilation. Effect of intermittent reinflation of the collapsed lung with oxygen.

Anaesth. Analg. 1989; 68: 763-766

Man SFP., William DJ., Amy GC., Man GCW., Lien DC.

Sequential changes in canine pulmonary epithelial cell functions after nitrogen dioxide.

Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 199-205

Marin JLB., Carruthers B., Chakrabarti MK., Sykes MK..

Preservation of the hypoxic pulmonary vasoconstrictor mechanism during methoxyflurane anesthesia in the dog.

Br. J. Anaesth. 1979; 51: 99-105

Marletta MA.

Nitric oxide synthase structure and mechanism.

J. Biol. Chem. 1993; 268: 1231-1234

Marsden PA., Schappen KT., Chen HS., Flowers M., Sundell CL., Wilcox JN., Lamas S., Michel T.

Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase.

FEBS Letters 1992; 307: 287-293

Marshall BE., Marshall C.

Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction.

J. Appl. Physiol. 1980; 49: 189-196

Marshall BE., Marshall C., Benumof JL., Saidan LJ.

Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs effects of lung segment size and oxygentension.

J. Appl. Physiol. 1981; 51: 1543-1551

Marshall BE., Clarke WB., Costerino AT., Miller F., Marshall C.

The dose-response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Respir. Physiol. 1994; 96: 231-247

Mathers J., Benumof JL., Wahrenbrock EA.

General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Anaesthesiology 1977; 46: 111-114

- Mathru M., Dries DJ., Kanuri D., Blakeman B., Rao T.  
Effect of cardiac output on gas exchange in one-lung anesthesia.  
Chest 1990; 97: 1121-1124
- McIntyre RC., Moore F., Moore E., Piedalue F., Haenel J., Fullerton D.  
Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome.  
J. Trauma 1995; 39: 418-425
- McIntyre RC., Pulidon EJ., Bensard DD., Shames BD., Abraham E.  
Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome.  
Crit. Care Med. 2000; 28 (9): 3314-3331
- McLeod CM., Thomas RW., Bartley EA., Parkhurst GW., Bachand jr. RT.  
Effects and handling of almitrine bismesylate in healthy subjects.  
Eur. J. Resp. Dis. 1983; 64(126): 275-289
- McMurtry IF., Rodman DM., Yamaguchi T., O'Brien RF.  
Pulmonary vascular reactivity.  
Chest 1988; 93: 88S-93S
- Melot C., Naieje R., Rotschild T., Mertens P., Mols P., Hallemans R.  
Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD.  
Chest 1983; 83: 528-533
- Melot C., Dechamps P., Hallemans R.  
Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by low dose almitrine bismesylate in normal humans.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139: 111-119
- Melson MN., Flatebo T., Nicolaysen G.  
Hypoxia and hyperoxia both transiently affect distribution of pulmonary perfusion but not ventilation in awake sheep.  
Acta Physiol. Scand. 1999; 166: 151-158
- Michael JR., Barton RG., Saffle JR.  
Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: Effect on oxygenation in ARDS.  
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1372-1380
- Milic-Emili j., Henderson JAM., Dolovich MB.  
Regional distribution of inspired gas in the lung.  
J. Appl. Physiol. 1966; 21: 749
- Moncada S., Palmer RMJ., Higgs EA.  
Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology.  
Pharmacol. Rev. 1991; 43: 109-142

Moncada S., Higgs A.

The L-arginine-nitric oxide pathway.  
N. Engl. J. Med. 1993; 2002-2012

Moutafis M., Liu N., Dalibon N., Kuhlman G., Ducros L., Castelain MH., Fischler M.

The effects of inhaled nitric oxide and its combination with intravenous almitrine on PaO<sub>2</sub> during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopic procedures.  
Anesth. Analg. 1997; 85: 1130-1135

Moutafis M., Dalibon N., Colchen A., Fischler M.

Improving oxygenation during Bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion.  
Anaesth. Analg. 1999; 89: 302-304

Moutafis M., Dalibon N., Liu N., Kuhlman G., Fischler M.

The effects of intravenous almitrine on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation.  
Anaesth. Analg. 2002; 94: 830-834

Naeje R., Lejeune P., Vachiere JL., Leeman M., Melot C., Hallemans R., Delcroix R., Bimiouille S.

Restored hypoxic pulmonary vasoconstriction by peripheral chemoreceptor agonists in dogs.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 789-795

Nakanishi S., Hiramoto T., Ahmed N., Nishimoto Y.

Almitrin enhances in low dose the reactivity of pulmonary vessels to hypoxia.  
Respir. Physiol. 1988; 74: 139-150

Nathan C.

Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells.  
FASEB J. 1992; 6: 3051-3064

Newman RW., Finer GE., Downs JE.

Routine use of the Carlens double-lumen endobronchial catheter: an experimental and clinical study.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1961; 42: 327-339

Newsome EA., Ott BB.

Lung volume reduction: surgical treatment for emphysema.  
Am. J. Crit. Care 1997; 6: 423-427

Nguyen T., Brunson D., Crospi CL., Penman BW., Wishnok JS., Tannenbaum SR.

DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 3030-3034

- Nilson E., Slater EM., Greenberg J.  
The cost of the quit lung: fluctuations in PaO<sub>2</sub>, when the Carlens tube is used in pulmonary surgery.  
*Acta Anaesth. Scand.* 1965; 9: 49-55
- Noehren TH.  
Pulmonary clearance of inert gases with particular reference to ethyl ether.  
*J. Appl. Physiol.* 1962; 17: 795-798
- Noble WH., Kay JC., Fisher JA.  
The effect of pCO<sub>2</sub> on hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
*Canad. Anaesth. Soc. J.* 1981; 28: 422-429
- Nowak D., Brüch M., Arnaud F., Fabel H., Kiessling D., Nolte D., Overlack A., Rolke M., Ulmer WT., Worth H., Wywiol A., Zimmermann I., Magnussen H.  
Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre prevalence study.  
*Lung* 1990; 168: 43-51
- Nunn JF.  
Applied respiratory physiology.  
Butterworths, London, Boston, 2000; 181-187
- Nussler AK., Biliar TR.  
Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase.  
*J. Leukoc. Biol.* 1993; 54: 171-178
- Ogasa T., Nakano H., Yamamoto Y., Sasaki N., Osani S., Akiba Y., Kikuchi K., Iwamoto J.  
Flow-mediated release of nitric oxide in isolated, perfused rabbit lungs.  
*J. Appl. Physiol.* 2001; 91: 363-370
- Ogura H., Coiffi WG., Offner PJ.,  
Effect of inhaled NO on pulmonary function following sepsis in a swine model.  
*Surgery* 1994; 116: 313-321
- Ogura H., Saitoh D., Johnson AA.  
The effect of inhaled NO on pulmonary ventilation-perfusion matching following smoke inhalation injury.  
*J. Trauma* 1994; 37: 891-898
- Okamoto K., Hamaguchi M., Kukita I., Kikuta K., Sato T.  
Efficacy of inhaled nitric oxide in children with ARDS.  
*Chest* 1998; 114: 827-833

- Palmer RM., Ferrige AG., Moncada S.  
Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.  
Nature 1987; 327: 524-526
- Papazian L., Bregeon F., Gaillat F., Thirion X., Roch A. Cortes E., Fulachier V., Saux P., Jammes Y., Auffray JP.  
Inhaled NO and almitrine bismesylate in patients with acute respiratory distress syndrome: effect of noradrenalin.  
Eur. Respir. J. 1999; 14: 1283-1289
- Pappin JC.  
The current practice of endobronchial intubation.  
Anaesthesia 1979; 34: 57-64
- Payen DM., Muret J., Beloucif S., Gatecel C., Kermarrec N., Guinard N., Matoe J.  
Inhaled nitric oxide, almitrine infusion, or their coadministration as a treatment of severe hypoxemic focal lung lesions.  
Anaesthesiology 1998; 89: 1157-1165
- Payen DM., Muret J.  
Nitric oxide and almitrine: the definitive answer for hypoxemia.  
Anaesthesiology 1999; 12: 37-42
- Pease RD., Benumof JL.  
PAO<sub>2</sub> and PvO<sub>2</sub> interaction on hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
J. Appl. Physiol. 1982; 53: 134-139
- Permutt S., Bramberger-Barnea B., Bane HN.  
Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall.  
Med. Thorac 1962; 19: 239
- Piiper J., Koepchen HP.  
Atmung  
in: Gauer, Kramer, Jung (Hg):  
Physiologie des Menschen, Bd. 6  
München, 1975
- Powell FL., Wagner PD.  
Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion in non-alveolar lungs.  
Respir. Physiol. 1982; 48: 219-232
- Powles ACP., Tuxen DV., Mahood CB., Pugsley SO., Campbell EJM.  
The effect of intravenously administered almitrine, a peripheral chemoreceptor agonist, on patients with chronic air-flow obstruction.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 127: 284-289

- Puybasset L., Rouby JJ., Mourgeon E., Steward TE., Cluzel P., Arthaud M., Poete P., Bodin L., Korinek AM., Viars P.  
Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves.  
*Intensive Care Med.* 1994; 20: 319-327
- Quinlan TR., Li D., Laubach VE., Shesly EG., Zhou N., Johns RA.  
ENOS-deficient mice show reduced pulmonary vascular proliferation and remodeling to chronic hypoxia.  
*Am. J. Physiol.* 2000; 279: L641-650
- Ranga V., Kleinerman J., Ip MPC., Collins AM.  
The effect of nitrogen dioxide on tracheal uptake and transport of horseradish peroxidase in the guinea pig.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 483-490
- Ravichandran LV., Johns RA., Rengasami A.  
Direct and reversible inhibition of endothelial nitric oxide synthase by nitric oxide.  
*Am. J. Appl. Physiol.* 1995; 268: H2216-2225
- Rees DI., Gaines GY.  
One-lung anesthesia – a comparison of pulmonary gas exchange during anesthesia with ketamine or enflurane.  
*Anaesth. Analg.* 1984; 63: 521-525
- Reyes A., Roca J., Rodriguez-Roisin R., Torres A., Ussetti P., Wagner PD.  
Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1062-1067
- Rich GF., Lawson SM., Johns RA., Daugherty MO., Uncles DR.  
Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary vascular resistance without impairing oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing cardiac surgery.  
*Anaesthesiology* 1994; 80: 57-62
- Riley RL., Cournand A.  
„Ideal“ alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationship during pulmonary gas exchange.  
*J. Appl. Physiol.* 1949; 1: 825-847
- Riley RL., Cournand A.  
Analysis of factors affecting partial pressure of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs: Theory.  
*J. Appl. Physiol.* 1951; 4: 77-101

Rimar S., Gillis CN.

Selective pulmonary vasodilatation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation.

Circulation 1993; 88: 2884-2887

Robertshaw FL.

Low resistance double-lumen endobronchial tubus.

Br. J. Anaesth. 1962; 34: 576-579

Roch A., Papazian L., Bregeon F., Gainnier M., Michelet P., Thirion X., Saux P., Thomas P., Jammes Y., Auffray JP.

High or low dose of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine.

Intensive Care Med. 2001; 27: 1737-1743

Rochester DF., Browne RA., Wichern WA., Fritts HW.

Comparison of alveolar and arterial concentrations of <sup>85</sup>Kr and <sup>133</sup>Xe infused intravenously in man.

J. Appl. Physiol. 1967; 22(3): 423-430

Rodman DM., Yamaguchi T., Hasunuma K., O'Brien RF., McMurtry IF.

Effects of hypoxia in rat pulmonary artery: endothelium-dependent relaxation.

Am. J. Physiol. 1990; 258: L207-L214

Rogers SN., Benumof JL.

Halothane and isoflurane do not impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracotomy.

Anaesth. Analg. 1985; 64: 946-954

Romaldini H., Rodriguez-Roisin R., Wagner PD., West JB.

Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog.

Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128(2): 288-293

Rossaint R., Falke KJ., Lopez F., Salma K., Pison U., Zapol WM.

Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.

N. Engl. J. Med. 1993; 328: 399-405

Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H., Pappert D., Lewandowski K., Steudel W., Falke K.

Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome.

Chest 1995; 107: 1107-1115

Rudolph AM., Yuan S.

Response of the pulmonary vascular to hypoxia and H<sup>+</sup>-ion concentration changes.

J. Clin. Invest: 1966; 45: 399-411

- Russell PC., Emery CJ., Nicholl J., Barer GR., Howard P.  
Interactions between hypoxic and almitrine-induced vasoconstriction in the rat lung.  
*Clinical Science* 1992; 82: 265-272
- Rutishauser, W., Hirzel HO.  
Zyanose in Differentialdiagnose innerer Krankheiten  
Siegenthaler W.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1988
- Saadjian AY., Philip-Jöet FF., Barret A., Levy S., Arnaud AG.  
Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease.  
*Eur. Respir. J.* 1994; 7: 862-868
- Saidman LJ., Tronsdale FR.  
Isoflurane does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction.  
*Anaesthesiology* 1982; 57: Abstract 472
- Schermuly R.  
Determinanten des Gasaustausches. Untersuchungen am Modell der isolierten und artifiziell perfundierten und ventilerten Kaninchenlunge.  
Dissertation, Universität Giessen, 1996
- Schlichtig R., Pinsky MR.  
Defining the hypoxic threshold.  
*Crit. Care Med.* 1991; 19: 147-149
- Schmidt HH., Gagne GD., Nakane M., Pollock JS., Miller MF., Murad F.  
Mapping of neural nitric oxide synthase in the rat suggest frequent co-localization with NADPH diaphorase but not with soluble guanylat cyclase and novel paraneural functions for nitrinergic signal transduction.  
*J. Histochem. Cytochem.* 1992; 40: 1439-1456
- Schwarzkopf K., Klein U., Schreiber T., Preußler NP., Bloos F., Helfritsch H., Sauer F., Karzai W.  
Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen.  
*Anaesth. Analg.* 2001; 92: 842-847
- Seanlon TS., Benumof JL., Wahrenbrock FA., Nelson WL.  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the ratio of hypoxic lung to perfused normoxic lung.  
*Anaesthesiology* 1978; 49: 177-181
- Servier Deutschland GmbH  
Fachinformation  
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Aulendorf 1996

Sessa WC.

The nitric oxide synthase family of proteins.  
J. Vasc. Res. 1994; 31: 131-143

Sheehan DW., Klocke RA., Farhi L.

Pulmonary hypoxic vasoconstriction: How strong? How fast?  
Respir. Physiol. 1992; 87: 357-372

Simonneau G., Meignan M., Denjean A., Raffestin B., Harf A., Prost JF.

Cardiopulmonary effects of a single oral dose of almitrine at rest and on exercise in patients with hypoxic chronic airflow obstruction.  
Chest 1986; 89(2): 174-179

Sommerer A., Kaisers U., Dembinski R.

Dose-dependent effects of almitrine on hemodynamics and gas exchange in an animal model of acute lung injury.  
Intensive Care Med. 2000; 26: 434-441

Spörri H., Wittke G.

Atmung  
In: Scheunert, A. & Trautmann, A.  
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie 1987  
Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg, 303-357

Stamler JS., Loh E., Roddy MA., Currie KE., Creager MA.

Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans.  
Circulation 1994; 89: 2035-2040

Stamler JS., Singel DJ., Loscalzo J.

Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms.  
Science 1992; 258: 1898-1902

Stamler JS., Singel DJ.; Loscalzo J.

Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms.  
Science 1993; 258: 1898-1902

Stamler JS., Jia L., Eu JP., McMahon TJ., Demchenko IT., Bonaventura J., Gernert K., Piantadosi CA.

Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient.  
Science 1997; 276(5321): 2034-2037

Stanley NN., Galloway JM., Gordon B., Pauly N.

Increased respiratory chemosensitivity induced by infusing almitrine intravenously in healthy men.  
Thorax 1983; 38: 200-204

Staub NC.

Site of hypoxic vasoconstriction.  
Chest 1985; 88: 240S-245S

Stavchanski S., Doluisio JT., Macleod CM., Szalkowski MB., Bachand RT., Heilmann R.,  
Sebree TB., Geary RS.

Single oral dose proportionality pharmacokinetics of almitrine bismesylate in humans.  
Biopharm. Drug. Dispos. 1989; 10: 229-237

Stavert DM., Lehnert BE.

Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled  
at relatively high concentrations for brief periods.  
Inhal. Toxicol. 1990; 2: 53-67

Studel W., Ichinose F., Huang PL., Hurford WE., Jones RC., Bevan JA., Fishman MC.,  
Zapol WM.

Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the  
endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene.  
Circ. Res. 1997; 81: 34-41

Studel W., Hurford WM., Zapol WM.

Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications.  
Anaesthesiology 2000; 91: 1090-1121

Sylvester JT., Harabin AL., Peake MD., Frank RS.

Vasodilator and constrictor responses to hypoxia in isolated pig lungs.  
J. Appl. Physiol. 1980; 49: 820-825

Takasaki M., Oh-Oka T., Saito Y., Kosaka Y.

Low dose almitrine bismesylate improves pulmonary gas exchange during canine  
one-lung hypoxia.  
Crit. Care Med. 1989; 17: 661-665

Tarhan S., Lundborg RO.

Carlens endobronchial catheter versus regular endobronchial tube during thoracic  
surgery: a comparison of blood gas tension and pulmonary shunting.  
Canad. Anaesth. Soc. J. 1971; 18: 594-599

The International Society for Heart and Lung Transplantation.

Sixteenth annual data report.  
<http://www.ishlt.org/registry.html>

Thews G.

Lungenatmung.

In: Schmidt RF, Thews G.

Physiologie des Menschen, 23 Aufl.

Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo

Springer, 1987: 574-610

Torda TA., McCulloch CH., O'Brien HD., Wright JS., Horton DA.

Pulmonary venous admixture during onelung anesthesia. The effect of inhaled oxygen tension and respiration rate.

Anaesthesia 1974; 29: 272-279

Tremper KK., Konchigeri HN., Cullen BF., Kapur PA., Thangathurai D., Percival C.

Transcutaneous monitoring of oxygen tension during one lung anesthesia.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1984; 88: 22-25

Troncy E., Collet JP., Shapiro S.

Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1483-1488

Tsuchiya M., Tokai H., Takehara Y., Haraguchi Y, Asada A., Utsumi K., Inque M.

Interrelation between oxygen tension and nitric oxide in the respiratory system.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1257-1261

Tweney J.

Almitrine bismesylate: current status.

Bull. Eur. Physiopath. Resp. 1987; 23(11): 153-163

Van Aken H., Lawin P.

Der Einfluß des Herzzeitvolumens auf die arterielle Oxygenation.

Anästh. Intensivther. Notfallmed. 1981; 16: 239-241

Vejlstrup NG., O'Neill M., Nagyova B., Dorrington KL.

Time course of hypoxic pulmonary vasoconstriction: A rabbit model of regional hypoxia.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 216-221

Vidon N., Chaussade S., Jeannot JP., Huchet B., Franchisseur C., Bernier JJ.

Almitrine bismesylate disposition in the human digestive tract.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989; 37: 487-491

Voelkel NF.

State of atr: Mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 133: 1186-1195

- Voisin C., Howard P., Ansquer JC.  
Almitrine bismesylate: A long-term placebo-controlled double-blind study in coarctation international multicentre study group.  
Bull. Eur. Physiopath. Resp. 1987; 23(11): 167-182
- Von Euler US., Liljestrand G.  
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.  
Acta Physiol. Scand. 1946; 12: 301-320
- Wagner PD., Laravuso RB., Uhl RR., West JB.  
Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>.  
J. Clin. Invest. 1974a; 54: 54-68
- Wagner PD., Saltzman HA., West JB.  
Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: Theory.  
J. Appl. Physiol. 1974b; 36(5): 588-599
- Wagner PD., Naumann PF., Laravuso RB.  
Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography.  
J. Appl. Physiol. 1974c; 36(5): 600-605
- Wagner PD., Laravuso RB., Goldzimmer E., Naumann PF., West JB.  
Distributions of ventilation-perfusion ratios in dogs with normal and abnormal lungs.  
J. Appl. Physiol. 1975; 38(6): 1099-1109
- Wagner PD., West JB.  
In West JB. (Ed): Pulmonary gas exchange.  
Academic Press, New York 1980; 233-259
- Wagner PD.  
Ventilation/perfusion relationships.  
Clinical Physiology 1981; 1: 437-451
- Wagner PD., Lopez FA.  
Gas chromatography techniques in respiratory physiology.  
Respir. Physiol. 1984; P403: 1-24
- Wagner PD., Schaffartzik W., Prediletto R., Knight DR.  
Relationship among cardiac output, shunt and inspired O<sub>2</sub> concentration.  
J. Appl. Physiol. 1991; 71: 2191-2197
- Walrath D., König R., Ernst C., Brückner H., Grimmiger F., Seeger W.  
Ventilation-perfusion relationships in isolated blood-free perfused rabbit lungs.  
J. Appl. Physiol. 1992; 72: 374-382

- Watanabe S., Noguchi E., Yamada S., Hamada N., Kano T.  
Sequential of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation.  
*Anaesth. Analg.* 2000; 90: 28-34
- Weinreich AJ., Silvey G., Lumb PD  
Continuos ketamin infusion for one-lung anesthesia.  
*Can. J. Anaesthesia* 1980; 27: 485-490
- Weir EK., Archer SL.  
The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels.  
*FASEB J.* 1995; 9: 183-189
- Weitzenberg E., Rudehill A., Alving K.  
Nitric oxide inhalation selectively attenuates pulmonary and arterial hypoxemia in porcine endotoxin shock.  
*Acta Physiol. Scand.* 1991; 143: 451-452
- Werner O., Malmkvist G., Beckman A., Stahle S., Nordstrom L.  
Gas exchange and hemodynamics during thoracotomy.  
*Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 1343-1349
- West JB.  
Regional differences in gas exchange in the lung of erect man.  
*J. Appl. Physiol.* 1962; 17: 893-898
- West JB., Dollery CT., Naimark A.  
Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressure.  
*J. Appl. Physiol.* 1964; 19(4): 713-724
- West JB.  
Blood flow to the lung and gas exchange.  
*Anaesthesiology* 1974; 41: 124
- West JB.  
Ventilation-perfusion relationships.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 919-943
- West JB.  
Respiratory Physiology  
The essentials Blackwell Scientific Publications  
Oxford 1979
- Wiener CM., Sylvester JT.  
Effects of glucose on hypoxic vasoconstriction in isolated ferret lungs.  
*J. Appl. Physiol.* 1991; 70: 439-446

- Wilson WC., Kapelanski DP., Benumof JL., Newhart JW., Johnson FW., Channik RN.  
Inhaled nitric oxide (40 ppm) during one-lung ventilation, in the lateral decubitus position, does not decrease pulmonary vascular resistance or improve oxygenation in normal patients.  
*J. Cardiothoracic Vasc. Anesth.* 1997; 11: 172-176
- Wright CD., Mülsch A., Busse R., Osswald H.  
Generation of nitric oxide by humans neutrophils.  
*Bioch. Biophys. Res. Commun.* 1989; 160(2): 813-819
- Wulff KE., Aulin I.  
The regional lung function in the lateral decubitus position during anesthesia and operation.  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 1972; 16: 195-205
- Wysocki M., Delclaux C., Roupie E., Langeron O., Liu N., Herman B., Lemaire F., Brochard L.  
Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome.  
*Int. Care Med.* 1994; 20: 254-259
- Xie Q., Cho HJ., Calaycay J., Mumford RA., Swiderek KM., Lee TD., Ding A., Troso T., Nathan C.  
Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages.  
*Science* 1992; 256: 225-228
- Yamaguchi T., Rodman DM., O'Brien RF., McMurtry IF.  
Modulation of pulmonary artery contraction by endothelium-derived relaxing factor.  
*Eur. J. Pharmacol.* 1989; 161: 259-262
- Yokoyama T., Fahri LE.  
Study of ventilation-perfusion ratio distribution in the anesthetized dog by multiple inert gas washout.  
*Respir. Physiol.* 1967; 3: 166-176
- Zaugg M., Lucchinetti E., Zalunardo MP., Zumstein S., Spahn DR., Pasch T., Zollinger A.  
Substantial changes in arterial blood gases during thoracoscopic surgery can be missed by conventional intermittend blood gas analyses.  
*Anaesth. Analg.* 1998; 87: 647-653
- Zaune U., Knarr C., Kruselmann M., Pauli MH., Boeden G., Martin E.  
Value and accuracy of dual oximetry during pulmonary resections.  
*J. Cardiothoracic Anaesth.* 1990; 4: 441-452

Zeitlin GL., Short DH., Ryder GH.

An assesment of the Robertshaw double-lumen tubus.

Br. J. Anaesth. 1965; 37: 858-860

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
CO	Cardiac Output, Herzzeitvolumen
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
cNOS	Konstitutive NO-Synthetase
DNA	Desoxyribonucleinacid
ECD	Elektronenfangdetektoren
EKG	Elektrokardiogramm
ELB	Ein-Lungen-Beatmung
eNOS	Epitheliale NO-Synthetase
FID	Flammenionisationsdetektoren
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
GLM	Generalized Linear Model
HPV	Hypoxische Pulmonale Vasokonstriktion
HR	Heart-Rate, Herzfrequenz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
iNOS	Induzierbare NO-Synthetase
λ	Oswald'scher Verteilungskoeffizient
MANOVA	Varianzanalyse für Meßwiederholungen
mg kg <sup>-1</sup>	Milligramm pro Kilogramm
MIGET	Multiple Inert Gas Elimination Technique
mNOS	Makrophagen NO-Synthetase
µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	Mikrogramm pro Kilogramm pro Minute
NO	Nitric Oxide, Stickstoffmonoxid
NO <sub>2</sub>	Stickstoffdioxid
NOS	NO-Synthetase
nNOS	Neuronale NO-Synthetase
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P <sub>A</sub>	Alveolärer Partialdruck

$P_a$	Endkapillärer (arterieller) Partialdruck
ppm	Parts Per Million
$P_v$	Gemischtvenöser Partialdruck
$\dot{Q}_c$	Kapilläre Perfusion
RSS	Remaining Sum of Squares, verbleibende Summe der Quadrate
$SF_6$	Sulfurhexafluorid
Tab.	Tabelle
$\dot{V}_A$	Alveoläre Ventilation
$\dot{V}_A / \dot{Q}_c$	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
ZLB	Zwei-Lungen-Beatmung

## 9. Anhang

### 9.1. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** (S. 52) Blutgase und Hämodynamik nach dem Wechsel von Zwei-Lungen-Beatmung zu Ein-Lungen-Beatmung im zeitlichen Verlauf.
- Tabelle 2** (S. 54) Blutgase und Hämodynamik vor und während NO-Insufflation unter Ein-Lungen-Beatmung.
- Tabelle 3** (S. 55) Ventilations-Perfusions-Verhältnisse vor NO-Insufflation und unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO.
- Tabelle 4** (S. 61) Übersicht über Blutgase und Hämodynamik unter der Gabe von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8.
- Tabelle 5** (S. 65) Ventilations-Perfusions-Verhältnis während der Zufuhr von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin.
- Tabelle 6** (S. 67) Vergleich der Blutgase und Hämodynamik zwischen der Kontrollgruppe, der Inhalation von 8 ppm NO, der Gabe von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der Kombination beider Substanzen unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8.
- Tabelle 7** (S. 73) Übersicht über die Ventilations-Perfusions-Verhältnisse nach Gabe von 8 ppm NO, 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe während ELB.

### 9.2. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** (S. 6) Schematische Darstellung des anatomischen Shunts (NUNN 2000).
- Abbildung 2** (S. 10) Schematische Darstellung der regionalen hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV).
- Abbildung 3** (S. 16) Schematische Darstellung der Verteilung des Blutflusses in der Lunge in aufrechter Position (WEST 1979).
- Abbildung 4** (S. 18) Schematische Darstellung der Schwerkraftwirkung auf die pulmonale Blutflussverteilung in Seitenlage.

- Abbildung 5** (S. 23) Strukturformel des Stickstoffmonoxid.
- Abbildung 6** (S. 25) Strukturformel des Almitrinbismesylat.
- Abbildung 7** (S. 42) Ventilations-Perfusions-Verteilung der 50 imaginären Kompartimente.
- Abbildung 8** (S. 51) Spontanverlauf des  $\text{PaO}_2$  unter Ein-Lungen-Beatmung und einem  $\text{FiO}_2$  von 0,8.
- Abbildung 9** (S. 53) Kontinuierliche Aufzeichnung der Blutgaswerte während der randomisierten Inhalation von 4, 8, 16 und 32 ppm NO.
- Abbildung 10** (S. 54) Prozentualer Anstieg des  $\text{PaO}_2$  unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO während ELB.
- Abbildung 11** (S. 56) Prozentualer Anteil des Shuntvolumens an der Gesamtperfusion der Lunge ohne NO und unter 4, 8, 16 und 32 ppm NO.
- Abbildung 12** (S. 58) Zeitlicher Verlauf des  $\text{PaO}_2$  unter 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin im Vergleich zur Kontrollgruppe unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8.
- Abbildung 13a** (S. 59) Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter Zwei-Lungen-Beatmung.
- Abbildung 13b** (S. 60) Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu Beginn der Ein-Lungen-Beatmung.
- Abbildung 13c** (S.61) Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung.
- Abbildung 14a** (S. 62) Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter der kontinuierlichen Zufuhr von 2  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin.
- Abbildung 14b** (S. 63) Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter kontinuierlichen Zufuhr von 4  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin für 120 Minuten.
- Abbildung 14c** (S. 64) Ventilations-Perfusions-Verhältnisse unter der kontinuierlichen Zufuhr von 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin.
- Abbildung 15** (S. 66) Zeitlicher Verlauf des prozentualen Shuntvolumens an der Gesamtperfusion im Vergleich von 2, 4 und 16  $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin unter ELB und  $\text{FiO}_2$  von 0,8.

- Abbildung 16** (S. 68) Verlauf des PaO<sub>2</sub> unter Ein-Lungen-Beatmung während der Gabe von 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin, 8 ppm NO und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Abbildung 17a** (S. 69) Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung. In der Kontrollgruppe waren inhomogene Perfusionsverhältnisse mit einer breiten Streuung um den Mittelwert zu beobachten.
- Abbildung 17b** (S. 70) Unter der Inhalation von 8 ppm NO reduzierte sich der intrapulmonale Shunt bei ansonsten weitgehend unveränderten Ventilations-Perfusions-Verhältnissen während ELB.
- Abbildung 17c** (S. 71) Die kontinuierliche Zufuhr von 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin über 150 Minuten resultierte in einer deutlichen Reduktion des intrapulmonalen Shuntvolumens während ELB.
- Abbildung 17d** (S. 72) Die zusätzliche Inhalation von 8 ppm NO erbrachte gegenüber der isolierten Infusion von 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin keine Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse während ELB.
- Abbildung 18** (S. 74) Vergleich des Shunt-Verhaltens im zeitlichen Verlauf zwischen der Kontrollgruppe, 8 ppm NO, 2 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> Almitrin und der Kombination beider Substanzen während ELB.

### 9.3 Tabellen zu den Abb. 13a-c, 14a-c und 17a-d

#### 9.3.1 Werte der Abb. 13a: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter ZLB

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	0,000	26	0,282	0,360
2	0,000	0,000	27	0,272	0,284
3	0,000	0,000	28	0,255	0,218
4	0,000	0,000	29	0,239	0,167
5	0,000	0,000	30	0,228	0,130
6	0,000	0,000	31	0,222	0,103
7	0,000	0,000	32	0,218	0,083
8	0,000	0,000	33	0,207	0,064
9	0,000	0,000	34	0,179	0,045
10	0,000	0,000	35	0,127	0,026
11	0,000	0,000	36	0,047	0,008
12	0,000	0,000	37	0,000	0,000
13	0,000	0,000	38	0,000	0,000
14	0,000	0,000	39	0,000	0,000
15	0,003	0,035	40	0,000	0,000
16	0,021	0,200	41	0,000	0,000
17	0,043	0,342	42	0,000	0,000
18	0,071	0,456	43	0,000	0,000
19	0,102	0,540	44	0,000	0,000
20	0,138	0,593	45	0,000	0,000
21	0,174	0,614	46	0,000	0,000
22	0,211	0,606	47	0,000	0,000
23	0,243	0,571	48	0,000	0,000
24	0,267	0,513	49	0,000	0,000
25	0,281	0,440	50	4,767	0,000

Shunt: 0,0 %

Totraum: 55,4 %

### 9.3.2 Werte der Abb. 13b: Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu Beginn der ELB

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	2,599	26	0,207	0,284
2	0,000	0,000	27	0,239	0,265
3	0,000	0,000	28	0,279	0,250
4	0,000	0,000	29	0,322	0,238
5	0,000	0,000	30	0,359	0,224
6	0,000	0,000	31	0,380	0,205
7	0,000	0,000	32	0,374	0,177
8	0,000	0,000	33	0,330	0,142
9	0,000	0,000	34	0,243	0,103
10	0,000	0,000	35	0,112	0,062
11	0,000	0,000	36	0,000	0,023
12	0,001	0,011	37	0,000	0,000
13	0,004	0,079	38	0,000	0,000
14	0,010	0,148	39	0,000	0,000
15	0,018	0,212	40	0,000	0,000
16	0,028	0,270	41	0,000	0,000
17	0,040	0,138	42	0,000	0,000
18	0,055	0,353	43	0,000	0,000
19	0,071	0,375	44	0,000	0,000
20	0,089	0,382	45	0,000	0,000
21	0,107	0,376	46	0,000	0,000
22	0,125	0,359	47	0,000	0,000
23	0,143	0,336	48	0,000	0,000
24	0,161	0,309	49	0,000	0,000
25	0,181	0,285	50	4,609	0,000

Shunt: 32,1 %

Totraum: 54,3 %

### 9.3.3 Werte der Abb. 13c: Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der ELB

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	1,855	26	0,250	0,319
2	0,000	0,000	27	0,292	0,305
3	0,000	0,000	28	0,337	0,288
4	0,000	0,000	29	0,377	0,263
5	0,000	0,000	30	0,402	0,229
6	0,000	0,000	31	0,402	0,187
7	0,000	0,000	32	0,366	0,139
8	0,000	0,000	33	0,288	0,090
9	0,000	0,000	34	0,165	0,042
10	0,000	0,000	35	0,000	0,000
11	0,000	0,000	36	0,000	0,000
12	0,001	0,013	37	0,000	0,000
13	0,004	0,078	38	0,000	0,000
14	0,010	0,143	39	0,000	0,000
15	0,017	0,205	40	0,000	0,000
16	0,027	0,260	41	0,000	0,000
17	0,039	0,306	42	0,000	0,000
18	0,053	0,342	43	0,000	0,000
19	0,069	0,365	44	0,000	0,000
20	0,088	0,377	45	0,000	0,000
21	0,108	0,379	46	0,000	0,000
22	0,130	0,373	47	0,000	0,000
23	0,154	0,361	48	0,000	0,000
24	0,181	0,367	49	0,000	0,000
25	0,213	0,333	50	4,624	0,000

Shunt: 24,4 %

Totraum: 53,8 %

**9.3.4 Werte der Abb. 14a: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Zufuhr von  $2 \mu\text{kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über 120 Minuten**

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	0,0626	26	0,201	0,257
2	0,000	0,000	27	0,135	0,141
3	0,000	0,000	28	0,069	0,059
4	0,000	0,000	29	0,018	0,013
5	0,000	0,000	30	0,000	0,000
6	0,000	0,000	31	0,000	0,000
7	0,000	0,000	32	0,019	0,007
8	0,000	0,000	33	0,044	0,014
9	0,000	0,000	34	0,055	0,014
10	0,000	0,000	35	0,041	0,009
11	0,000	0,000	36	0,000	0,000
12	0,000	0,000	37	0,000	0,000
13	0,000	0,000	38	0,000	0,000
14	0,000	0,000	39	0,000	0,000
15	0,005	0,059	40	0,000	0,000
16	0,029	0,284	41	0,000	0,000
17	0,061	0,479	42	0,000	0,000
18	0,098	0,633	43	0,000	0,000
19	0,141	0,741	44	0,000	0,000
20	0,185	0,796	45	0,000	0,000
21	0,227	0,798	46	0,000	0,000
22	0,261	0,750	47	0,000	0,000
23	0,281	0,658	48	0,000	0,000
24	0,279	0,534	49	0,000	0,000
25	0,252	0,394	50	50648	0,000

Shunt: 0,9 %

Totraum: 60,2 %

**9.3.5 Werte der Abb. 14b: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Zufuhr  
von  $4 \mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin**

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	1,59	26	0,052	0,067
2	0,000	0,000	27	0,072	0,075
3	0,000	0,000	28	0,115	0,093
4	0,000	0,000	29	0,180	0,125
5	0,000	0,000	30	0,255	0,145
6	0,000	0,000	31	0,324	0,151
7	0,000	0,000	32	0,370	0,141
8	0,000	0,000	33	0,377	0,117
9	0,000	0,000	34	0,336	0,085
10	0,000	0,000	35	0,241	0,049
11	0,000	0,000	36	0,093	0,016
12	0,001	0,020	37	0,000	0,000
13	0,006	0,098	38	0,000	0,000
14	0,012	0,173	39	0,000	0,000
15	0,020	0,239	40	0,000	0,000
16	0,030	0,293	41	0,000	0,000
17	0,042	0,331	42	0,000	0,000
18	0,054	0,348	43	0,000	0,000
19	0,065	0,344	44	0,000	0,000
20	0,074	0,320	45	0,000	0,000
21	0,079	0,278	46	0,000	0,000
22	0,078	0,224	47	0,000	0,000
23	0,071	0,167	48	0,000	0,000
24	0,061	0,116	49	0,000	0,000
25	0,051	0,80	50	2,549	0,000

Shunt: 28,0 %

Totraum: 45,4 %

### 9.3.6 Werte der Abb. 14c: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Zufuhr von $16 \mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$ Almitrin

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	1,124	26	0,044	0,051
2	0,000	0,000	27	0,058	0,060
3	0,000	0,000	28	0,094	0,080
4	0,000	0,000	29	0,155	0,108
5	0,000	0,000	30	0,235	0,134
6	0,000	0,000	31	0,319	0,149
7	0,000	0,000	32	0,387	0,147
8	0,000	0,000	33	0,417	0,129
9	0,000	0,000	34	0,392	0,099
10	0,000	0,000	35	0,304	0,063
11	0,000	0,002	36	0,151	0,026
12	0,002	0,042	37	0,000	0,000
13	0,005	0,082	38	0,000	0,000
14	0,008	0,122	39	0,000	0,000
15	0,013	0,159	40	0,000	0,000
16	0,020	0,189	41	0,000	0,000
17	0,027	0,212	42	0,000	0,000
18	0,035	0,224	43	0,000	0,000
19	0,043	0,226	44	0,000	0,000
20	0,050	0,215	45	0,000	0,000
21	0,055	0,194	46	0,000	0,000
22	0,057	0,164	47	0,000	0,000
23	0,055	0,129	48	0,000	0,000
24	0,050	0,095	49	0,000	0,000
25	0,044	0,069	50	2,580	0,000

Shunt: 26,1 %

Totraum: 46,1 %

**9.3.7 Werte der Abb. 17a: Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten  
nach Beginn der ELB**

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	1,855	26	0,250	0,319
2	0,000	0,000	27	0,292	0,305
3	0,000	0,000	28	0,337	0,288
4	0,000	0,000	29	0,377	0,263
5	0,000	0,000	30	0,402	0,229
6	0,000	0,000	31	0,402	0,187
7	0,000	0,000	32	0,366	0,139
8	0,000	0,000	33	0,288	0,090
9	0,000	0,000	34	0,165	0,042
10	0,000	0,000	35	0,000	0,000
11	0,000	0,000	36	0,000	0,000
12	0,001	0,013	37	0,000	0,000
13	0,004	0,078	38	0,000	0,000
14	0,010	0,143	39	0,000	0,000
15	0,017	0,205	40	0,000	0,000
16	0,027	0,260	41	0,000	0,000
17	0,039	0,306	42	0,000	0,000
18	0,053	0,342	43	0,000	0,000
19	0,069	0,365	44	0,000	0,000
20	0,088	0,377	45	0,000	0,000
21	0,108	0,379	46	0,000	0,000
22	0,130	0,373	47	0,000	0,000
23	0,154	0,361	48	0,000	0,000
24	0,181	0,367	49	0,000	0,000
25	0,213	0,333	50	4,624	0,000

Shunt: 24,4 %

Totraum: 53,8 %

### 9.3.8 Werte der Abb. 17b: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Inhalation von 8 ppm NO

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	0,660	26	0,121	0,155
2	0,000	0,000	27	0,140	0,146
3	0,000	0,000	28	0,169	0,144
4	0,000	0,000	29	0,209	0,146
5	0,000	0,000	30	0,256	0,146
6	0,000	0,000	31	0,304	0,141
7	0,000	0,000	32	0,342	0,130
8	0,000	0,000	33	0,361	0,112
9	0,000	0,000	34	0,354	0,090
10	0,000	0,000	35	0,317	0,066
11	0,000	0,000	36	0,251	0,042
12	0,002	0,038	37	0,156	0,022
13	0,005	0,083	38	0,039	0,004
14	0,009	0,128	39	0,000	0,000
15	0,014	0,170	40	0,000	0,000
16	0,021	0,206	41	0,000	0,000
17	0,030	0,234	42	0,000	0,000
18	0,039	0,253	43	0,000	0,000
19	0,050	0,263	44	0,000	0,000
20	0,061	0,262	45	0,000	0,000
21	0,072	0,252	46	0,000	0,000
22	0,082	0,235	47	0,000	0,000
23	0,091	0,214	48	0,000	0,000
24	0,099	0,191	49	0,000	0,000
25	0,109	0,170	50	2,736	0,000

Shunt: 14,0 %

Totraum: 42,5 %

**9.3.9 Werte der Abb. 17c: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Zufuhr  
von  $2 \mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über 150 Minuten**

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	0,453	26	0,182	0,233
2	0,000	0,000	27	0,154	0,161
3	0,000	0,000	28	0,137	0,117
4	0,000	0,000	29	0,144	0,100
5	0,000	0,000	30	0,184	0,105
6	0,000	0,000	31	0,251	0,117
7	0,000	0,000	32	0,330	0,126
8	0,000	0,000	33	0,398	0,123
9	0,000	0,000	34	0,431	0,109
10	0,000	0,000	35	0,415	0,086
11	0,000	0,000	36	0,339	0,057
12	0,000	0,000	37	0,205	0,028
13	0,000	0,000	38	0,017	0,002
14	0,000	0,000	39	0,000	0,000
15	0,000	0,000	40	0,000	0,000
16	0,008	0,075	41	0,000	0,000
17	0,032	0,255	42	0,000	0,000
18	0,062	0,400	43	0,000	0,000
19	0,096	0,505	44	0,000	0,000
20	0,132	0,566	45	0,000	0,000
21	0,166	0,583	46	0,000	0,000
22	0,195	0,559	47	0,000	0,000
23	0,213	0,500	48	0,000	0,000
24	0,218	0,417	49	0,000	0,000
25	0,206	0,323	50	3,865	0,000

Shunt: 7,5 %

Totraum: 46,1 %

**9.3.10 Werte der Abb. 17d: Ventilations-Perfusions-Verhältnis unter der Kombination von 2  $\mu\text{kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und 8 ppm NO**

Kompartiment	Ventilation	Perfusion	Kompartiment	Ventilation	Perfusion
1	0,000	0,377	26	0,209	0,267
2	0,000	0,000	27	0,205	0,214
3	0,000	0,000	28	0,203	0,173
4	0,000	0,000	29	0,210	0,146
5	0,000	0,000	30	0,227	0,129
6	0,000	0,000	31	0,252	0,117
7	0,000	0,000	32	0,277	0,105
8	0,000	0,000	33	0,293	0,091
9	0,000	0,000	34	0,291	0,074
10	0,000	0,000	35	0,264	0,055
11	0,000	0,000	36	0,208	0,035
12	0,000	0,000	37	0,124	0,017
13	0,000	0,000	38	0,015	0,002
14	0,000	0,000	39	0,000	0,000
15	0,010	0,121	40	0,000	0,000
16	0,024	0,234	41	0,000	0,000
17	0,042	0,333	42	0,000	0,000
18	0,064	0,411	43	0,000	0,000
19	0,089	0,466	44	0,000	0,000
20	0,115	0,495	45	0,000	0,000
21	0,142	0,499	46	0,000	0,000
22	0,168	0,481	47	0,000	0,000
23	0,188	0,442	48	0,000	0,000
24	0,203	0,388	49	0,000	0,000
25	0,209	0,327	50	3,960	0,000

Shunt: 6,3 %

Totraum: 49,6 %



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann danke ich für die Überlassung des Themas und seiner freundlichen Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. H. L. Sasse bedanken, der mir immer mit wertvollem Rat bei der Erstellung der schriftlichen Arbeit zur Seite stand.

Herrn Priv. Doz. Dr. J. Sticher danke ich für seinen Enthusiasmus, die nie endende Motivation und seine tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen sowie der schriftlichen Arbeit. Ohne ihn wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Bonath, Leiter der Abteilung Allgemeine und Experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Veterinärklinik, und seinen Mitarbeitern für die Bereitstellung eines Operationssaales zur Durchführung der experimentellen Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. M. Reinacher, Leiter des Instituts für Veterinärpathologie, und seinen Mitarbeitern danke ich für die pathologischen Untersuchungen.

Herr Prof. Dr. W. Seeger, Direktor der Medizinischen Klinik II, ermöglichte an seinem Institut die Untersuchung der Proben für das Ventilations-Perfusions-Verhältnis auf die sich die vorliegende Arbeit stützt. Außerdem danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. D. Walmrath, Herrn Dr. R. Schermuly und Herrn J. Bier für die wertvolle Unterstützung in Rat und Tat sowie für die Aufbereitung und Analyse der Proben.

Mein besonderer Dank gilt den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, Herrn Dr. Stefan Scholz, Herrn Olav Böning und Herrn Gerald Häufler. Ihnen danke ich für ihren Einsatz, ihre Geduld und die von ihnen geschaffene wundervolle Arbeitsatmosphäre.

Für die abschließende Bearbeitung dieser Arbeit möchte ich Herrn Ralf-Michael Wagner danken.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Familie, meinem Mann Christoph Bickel und meinen Freunden für ihre seelische und moralische Unterstützung, die mir in den letzten Jahren sehr bei meiner persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung geholfen haben.

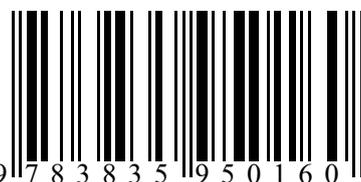


édition scientifique  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
GLEIBERGER WEG 4  
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5016-9



9 783835 195016 0