

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg

**Experimentelle Untersuchungen zur Kinetik
volatiler Anästhetika bei veränderten Ventilations-
Perfusions-Verhältnissen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

(doctor medicinae habilitatus)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Dr. Dr. med. Moritz Andreas Kretschmar, D.E.S.A.
Wiesbaden
13. April 2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	III
Schlüsselwörter	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
Liste der Publikationen zur Habilitation	IX

1	EINFÜHRUNG	1
1.1	EINE KURZE GESCHICHTE DER NARKOSEGASE	1
1.2	PRÄVALENZ VON LUNGENERKRANKUNGEN	2
1.3	PHARMAKOKINETIK VOLATILER ANÄSTHETIKA	3
1.4	MICROPORE MEMBRANE INLET MASS SPECTROMETRY (MMIMS)	5
1.5	VENTILATION UND PERFUSION	5
2	ZIELE DER HABILITATIONSSCHRIFT	8
3	MATERIALIEN UND METHODEN	9
3.1	VERSUCHSTIERE	9
3.2	ANÄSTHESIOLOGISCHES VORGEHEN	9
3.3	VENTILATION	10
3.4	INSTRUMENTIERUNG DER VERSUCHSTIERE	11
3.5	INERTGASINFUSION (STUDIE I)	11
3.6	BLUTENTNAHMEN FÜR DIE MIGET	12
3.7	STUDIENPROTOKOLLE	13
3.7.1	Studienprotokoll Studie I	13
3.7.2	Studienprotokoll Studie II-IV	14
3.7.3	Studienprotokoll Studie V	16
3.8	MESSMETHODEN	17
3.8.1	Hämodynamik, Ventilation und Gasaustausch	17
3.8.2	Bestimmung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses	18
3.8.2.1	Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET)	18
3.8.2.2	Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS)	19
3.8.2.3	Posthoc Berechnung des V_A/Q -Verhältnis	20
3.8.3	Messung der Narkosegase	21
3.9	STATISTISCHE BERECHNUNGEN	21
3.9.1	Statistische Analyse der Studie I	22
3.9.2	Statistische Analyse der Studien II-V	24
3.9.2.1	Studie II-III	24
3.9.2.2	Studie III-IV	24
3.9.2.3	Studie V	26
4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	29
4.1	MASSENSPEKTROMETRIE (MMIMS) ALS MESSMETHODE FÜR DIE MIGET	29
4.1.1	Vergleich der gemessenen V_A/Q Verteilungen	29
4.1.2	Vergleich der vorhergesagten PaO_2 Werte	34
4.2	METHACHOLININDUZIERTE VERÄNDERUNG DER VENTILATIONS-PERFUSIONS-VERTEILUNG	35
4.2.1	Methacholininfusion	35
4.2.2	Methacholininhalation	38
4.3	PHARMAKOKINETIK VON DESFLURAN	41
4.3.1	Arterielle Pharmakokinetik von Desfluran bei Methacholininfusion	41
4.3.2	Arterielle und Gemischt-Venöse Pharmakokinetik von Desfluran bei Methacholininhalation	41

4.4	ARTERIELLE UND GEMISCHT-VENÖSE PHARMAKOKINETIK VON ISOFLURAN BEI METHACHOLININHALATION.....	42
4.5	VERGLEICH ZWISCHEN DESFLURAN UND ISOFLURAN.....	43
4.5.1	<i>Aufnahme und Elimination von Desfluran und Isofluran</i>	44
4.6	ARTERIELLE UND GEMISCHT VENÖSE KINETIKEN VON DESFLURAN UND SEVOFLURAN BEI DREI VERSCHIEDENEN, KÜNSTLICH INDUZIERTEN VENTILATIONS-PERFUSIONSVERHÄLTNISSEN.....	46
5	DISKUSSION	58
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	58
5.2	MMIMS UND GASCHROMATOGRAPHIE FÜR MIGET.....	59
5.2.1	<i>Vergleich der beiden Methoden</i>	59
5.2.2	<i>Vergleich mit externen Standards</i>	62
5.2.3	<i>Vor- und Nachteile der Methoden</i>	62
5.3	METACHOLININDIZIERTE V_A/Q -VERÄNDERUNGEN	64
5.4	KINETIK VON VOLATILEN ANÄSTHETIKA.....	66
5.4.1	<i>Desfluran und Isofluran unter normalen V_A/Q-Bedingungen</i>	66
5.4.2	<i>Desfluran und Isofluran bei methacholininduzierter V_A/Q-Störung</i>	67
5.5	DESFLURAN UND SEVOFLURAN UNTER GLOBAL HOHEM ODER NIEDRIGEN V_A/Q	70
5.6	LIMITATIONEN.....	75
5.6.1	<i>Studie I</i>	75
5.6.2	<i>Studien II-V</i>	76
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	79
7	LITERATUR	82
8	VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	95
9	ERKLÄRUNG	98
10	DANKSAGUNG	99

Dokumentationsblatt

Bibliographische Daten

Dr. Dr. med. Moritz Andreas Kretzschmar, D.E.S.A.:

Experimentelle Untersuchungen zur Kinetik Volatiler Anästhetika bei veränderten Ventilations-Perfusions Verhältnissen (2023)

112 Seiten, 13 Tabellen, 21 Abbildungen, 110 Quellen.

Zusammenfassung

Das Verständnis der Kinetik der Aufnahme und Elimination von Inhalationsanästhetika ist für die klinische Praxis der Anästhesie von grundlegender Bedeutung. Obwohl der Einfluss verschiedener Körperkompartimente oder biometrischer Faktoren auf die Aufnahme- und Eliminationskinetik durch zahlreiche frühere Studien gut belegt ist, wird die Rolle der Gasaustauschleistung in der Lunge weitgehend ausgeklammert.

Das Missverhältnis zwischen alveolärer Ventilation und Perfusion ist die wichtigste Determinante für einen gestörten Gasaustausch. Der Goldstandard für die Bestimmung der Ventilations/Perfusions (\dot{V}_A/\dot{Q})-Verteilung basiert auf Messungen der Elimination und Retention von infundierten Inertgasen mittels Gaschromatographie. Eine neue Technik, die auf der Mikroporenmembran-Massenspektrometrie basiert, erleichtert die Handhabung von Blut- und Gasproben und ermöglicht eine nahezu Echtzeit-Analyse dieser \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung bzw. der arteriellen und gemischtvenösen Narkosegaskonzentrationen.

In dieser Habilitationsschrift wird zunächst die Mikroporenmembran-Massenspektrometrie mit der Gaschromatographie für die Bestimmung von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen verglichen und als Methode validiert. Daraufhin wird die Mikroporenmembran-Massenspektrometrie benutzt, um die Aufnahme- und Eliminationskinetiken von Isofluran und Desfluran in einem

tierexperimentellen Asthmodell zu untersuchen. In einem weiteren Schritt erfolgt die Analyse der arteriellen und gemischt venösen Kinetiken von Desfluran und Sevofluran bei drei verschiedenen, künstlich induzierten \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen.

Die gemessenen Retentionen und Exkretionen der Inertgase, die rekonstruierten \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen sowie der Vergleich mit extern gemessenen Parametern stimmen eng zwischen Gaschromatographie und Massenspektrometrie überein. Die Massenspektrometrie ermöglicht daher eine schnellere Messung von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen, ist weniger aufwändig als die Gaschromatographie und bietet eine vergleichbare Messgenauigkeit. In Versuchsprotokollen, bei denen eine repetitive Abnahme von Blutproben notwendig ist um Mittelwerte zu bilden oder ein Verlauf durch mehrere Proben dargestellt werden soll, ist der MMIMS-Ansatz durch das kleinere Probenvolumen besser geeignet.

Inhaliertes Methacholin führt im Gegensatz zu infundiertem Methacholin bei Schweinen zu einer schweren Bronchokonstriktion und einer ausgeprägt inhomogenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung, die der Exazerbation von Asthma beim Menschen ähnelt. Die methacholininduzierte Bronchokonstriktion moduliert sowohl die Aufnahme als auch die Elimination von Desfluran und Isofluran, wobei das höher lösliche Isofluran weniger betroffen ist als das relativ unlösliche Desfluran. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen, die mit einem \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis einhergehen muss daher davon ausgegangen werden, dass weniger lösliche (modernere) Inhalationsanästhetika sich in ihrem Ein- und Auswaschverhalten stärker ändern als besser lösliche.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Desfluran und Sevofluran bei normalen, niedrigen und hohen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen lässt sich die schnellere arterielle Kinetik für Desfluran sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Elimination unter allen globalen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen gesunder Lungen feststellen. Das globale \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis für normale Lungen hat erhebliche und komplexe Auswirkungen auf die

Ein- und Auswaschkinetik von Desfluran und Sevofluran. Dem Einfluss des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} auf Aufnahme und Elimination volatiler Anästhetika in den verschiedenen Geweben scheint eine größere Bedeutung zuzukommen.

Schlüsselwörter

Anästhesie

Bronchokonstriktion

Desfluran

Hämodynamik

Isofluran

Lungenerkrankung

Massenspektrometrie

Mechanische Ventilation

Methacholin

MIGET

Pharmakokinetik

Pulmonale Perfusionsverteilung

Pulmonale Ventilationsverteilung

Schweine

Sevofluran

Tiermodell

Ventilations-Perfusions-Verhältnis

Volatile Anästhetika

Abkürzungsverzeichnis

®	Handelsname
ALI	Akute Lungenschädigung (Acute Lung Injury)
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ARDS	akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ARM	Alveoläres Rekrutierungsmanöver
AUC	Area under Curve – Fläche unter der Kurve
C_{dyn}	Dynamische Compliance
C_{stat}	Statische Compliance
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
etCO ₂	End-Tidale Kohlendioxid Konzentration
F _I O ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GC	Gaschromatographie
HF	Herzfrequenz
HI	Herzzeitindex
HPV	Hypoxisch-Pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
ID	Innerer Durchmesser
I:E	Inspirations-/Expirations-Verhältnis
IPPV	Intermittierende Überdruckbeatmung
IQR	Interquartilsabstand, P ₂₅ -P ₇₅
i.v.	intravenös
logSDQ	Quadratwurzel des 2. Moments der Perfusionsverteilung (in MIGET)
logSDV	Quadratwurzel des 2. Moments der Ventilationsverteilung (in MIGET)
LUL	Linker Unterlappen
MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer Arterieller Druck

m/e	mass/charge ratio, Masse/Ladungsverhältnis
MIGET	Multiple Inert Gas Elimination Technique
mittlererVQQ	mittlerer \dot{V}_A/\dot{Q} für die Perfusionsverteilung
mittlererVQV	mittlerer \dot{V}_A/\dot{Q} für die Ventilationsverteilung
MMIMS	Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry
MPAP	Mittlerer Pulmonalarterieller Druck
MS	Massenspektrometrie
PAK	Pulmonalarterienkatheter
p_aO_2	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
p_aCO_2	Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PAW	Atemwegsdruck
PAW_{peak}	Atemwegsspitzenndruck
PEEP	Positiver End-Expiratorischer Druck
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
Q_s/Q_t	Intrapulmonaler Shunt
RE	Retention/Exkretion
R_{tot}	Gesamtatemwegswiderstand
RSS	Remaining Sum of Squares (MIGET): Residuenquadratsumme
S_aO_2	Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut
SD	Standardabweichung
SF6	Schwefelhexafluorid
SNR	Signal to Noise Ratio – Signal/Rausch Verhältnis
SPP	Scaled partial pressure – skaliertes Partialdruck
S_pO_2	Periphere Sauerstoffsättigung
S_vO_2	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
V_T	Atemhubvolumen (Tidalvolumen)
\dot{V}_A/\dot{Q}	Ventilations-/Perfusionsverhältnis
V_D/V_T	Totraum
ZVD	Zentraler Venendruck

Liste der Publikationen zur Habilitation

Die vorliegende Habilitationsschrift umfasst die Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen zur Bestimmung von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen und der Kinetik volatiler Anästhetika bei variierten Ventilations-/Perfusionsverhältnissen. Diese Untersuchungen wurden im Hedenstierna-Laboratorium der Universität Uppsala, Schweden, und an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg durchgeführt. Die Verwendung der Publikationen und Abbildungen erfolgte mit Genehmigung der jeweiligen Verlagsanstalten Elsevier Inc., ASA Publications und American Physiological Society.

- (I) **Kretzschmar M**, Schilling T, Vogt A, Rothen HU, Borges JB, Hachenberg T, Larsson A, Baumgardner JE, and Hedenstierna G.: Multiple inert gas elimination technique by micropore membrane inlet mass spectrometry - a comparison with reference gas chromatography.
J Appl Physiol. 2013, 115(8):1107–18
- (II) Kozian A, **Kretzschmar M**, Baumgardner JE, Schreiber J, Hedenstierna G, Larsson A, Hachenberg T, and Schilling T.: Effects of methacholine infusion on desflurane pharmacokinetics in piglets.
Data Brief 2015. Dec; 5:939–47
- (III) **Kretzschmar M**, Kozian A, Baumgardner JE, Schreiber J, Hedenstierna G, Larsson A, Hachenberg T, and Schilling T.: Bronchoconstriction induced by inhaled methacholine delays desflurane uptake and elimination in a piglet model.
Respir Physiol Neurobiol. 2016; 220:88–94
- (IV) **Kretzschmar M**, Kozian A, Baumgardner JE, Borges JB, Hedenstierna G, Larsson A, Hachenberg Th, Schilling, TH.: Effect of Bronchoconstriction-induced Ventilation-Perfusion Mismatch on Uptake and Elimination of Isoflurane and Desflurane.

Anesthesiology 2017; 127(5):800–12

- (V) **Kretzschmar M**, Baumgardner JE, Kozian A, Hachenberg T, Schilling T, Hedenstierna G, Larsson A. Arterial and Mixed Venous Kinetics of Desflurane and Sevoflurane, Administered Simultaneously, at Three Different Global Ventilation to Perfusion Ratios in Piglets with Normal Lungs. *Anesthesiology* 2021; 135(6):1027–41

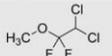
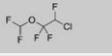
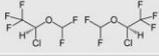
1 Einführung

1.1 Eine kurze Geschichte der Narkosegase

Innerhalb eines Zeitraums von nur vier Jahren wurden die ersten Narkosegase klinisch eingesetzt. Es waren Horace Wells, William Morton und James Simpson, welche Distickstoffmonoxid (Lachgas) (1844), Diethylether (1846) und Chloroform (1847) einführten und somit einen elementaren Beitrag zur modernen Medizin leisteten. Diese drei Narkosegase bildeten über fast ein Jahrhundert den Kern der Allgemeinanästhesie, bis in den zwanziger/dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts das Ethylen sowie das Zyklopropan eingeführt wurden, welche eine bessere Narkoseführung ermöglichten.

Alle modernen Inhalationsanästhetika zeichnen sich durch eine Halogenierung aus, und haben die vorherigen, mit Ausnahme des Distickstoffmonoxids, verdrängt. Die diversen Ätherverbindungen sowie das Zyklopropan waren hochentzündlich und Chloroform sowie weitere mit Chlor halogenierte Verbindungen zu toxisch.

Tabelle 1. Wichtige Narkosegase 1844 bis heute

Jahr	Status	Name	Strukturformel	Eigenschaften	Wirkung
1844	In Verwendung	Lachgas	$\text{N}\equiv\text{N}-\overset{\ominus}{\text{O}} \leftrightarrow \overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{O}}$	Farbloses Gas mit süßem Geruch	Hypnotische und analgetische Wirkung; Schwächstes Anästhetikum
1846		Diethylether	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Farblose, flüchtige, hoch entzündliche Flüssigkeit	Häufige Nebenwirkung: Übelkeit und Erbrechen
1847		Chloroform		Farblose, Süß reichende, dichte Flüssigkeit	Hypnotische und analgetische Wirkung; Hohe Toxizität
1930		Cyclopropan		Farblose, hochentzündliches Gas, süßer Geruch	Muskelrelaxierende Wirkung; Cardio- und Hepatotoxisch, explosiv
1956		Halothan		Farblose Flüssigkeit mit süßem Geruch	Hochpotentes Anästhetikum; Disposition zur malignen Hyperthermie
1960		Methoxyfluran		Farblose, entzündliche Flüssigkeit mit fruchtigem Geruch	Hochpotentes Anästhetikum; sehr langsames An- und Abfluten
1973		Enfluran		Flüchtige, farblose Flüssigkeit mit süßlichem Geruch	Mittelschnelles An- und Abfluten; Geringe kardiovaskuläre Sicherheitsbreite
1981	In Verwendung	Isofluran		Farblose, unbrennbare Flüssigkeit mit stechendem Geruch	Atemdepressiv, bronchodilatatorisch, vasodilatatorisch, reduziert HZV
1992	In Verwendung	Desfluran		Farblose, unbrennbare Flüssigkeit mit stechendem Geruch	Schnellste An- und Abflutung aller Narkosegase, teuer
1994	In Verwendung	Sevofluran		Farblose, unbrennbare Flüssigkeit mit leicht süßlichem Geruch	An- und Abflutung langsamer als Desfluran – zur Maskeneinleitung geeignet

Die Halogenierung mit Fluor brachte die chemische Stabilität sowie eine geringere Löslichkeit mit sich, was die pharmakokinetischen Eigenschaften verbesserte. Mitte der 1950iger Jahre stand mit Halothan ein Narkosegas zur Verfügung, das gut steuerbar und nicht brennbar war. Obwohl Halothan seit den 1980iger Jahren in hochentwickelten Industrieländern durch neue Inhalationsanästhetika ersetzt wurde, bleibt es in sich entwickelnden Ländern durch geringe Herstellungskosten weiter im Einsatz. Halothan steht zusammen mit Isofluran und Distickstoffmonoxid auf der WHO Liste der unentbehrlichen Arzneimittel (1).

Um weitere geeignete chemische Verbindungen für ein besseres Anästhesiegas zu identifizieren, wurden ab 1959 bis in die 1980er Jahre über 700 Substanzen synthetisiert (2). In den klinischen Alltag übergegangen sind davon die Nummern 347 und 469, Enfluran und Isofluran, sowie Mitte der 1990er #653, Desfluran. Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran wurde in den späten 1960er Jahren von der Arbeitsgruppe unter Wallin synthetisiert (3) und 1990 klinisch zugelassen.

Der lange Zeitraum zwischen der Entdeckung von Desfluran und Sevofluran und Einführung in die anästhesiologische Praxis beruht zum einen auf der technisch anspruchsvollen Herstellung, ferner entstand durch die zunehmende Ambulantisierung im operativen Bereich ein erhöhter Bedarf an Substanzen mit sehr kurzer Wirkdauer.

1.2 Prävalenz von Lungenerkrankungen

Atemwegserkrankungen machen einen großen Teil der Morbidität und Mortalität aus und werden in den kommenden Jahren zunehmen (4, 5). Im Jahr 2017 litten weltweit fast 545 Millionen Menschen an einer chronischen Atemwegserkrankung. Das entspricht einem Anstieg von fast 40% seit 1990. Weltregionen mit hohem Einkommen wiesen die

höchste Prävalenz chronischer Atemwegserkrankungen auf. Die am weitesten verbreiteten chronischen Atemwegserkrankungen waren COPD (3,9 % der weltweiten Prävalenz) und Asthma (3,6 %). Chronische Atemwegserkrankungen waren 2017 für ca. 4 Millionen Todesfälle verantwortlich (ein Anstieg um 180 % seit 1990) (6).

Tabelle 2. Prävalenz chronisch respiratorischer Erkrankungen 1990 und 2017 (nach (6))

	Global		Hohes Einkommen	
	1990	2017	1990	2017
Alle chronisch respiratorischen Erkrankungen	7,22%	7,13%	9,72%	10,59%
COPD	3,71%	3,92%	4,41%	5,90%
Asthma	3,91%	3,57%	5,84%	5,29%
Interstitielle Lungenerkrankungen und pulmonale Sarkoidose	0,06%	0,08%	0,12%	0,20%

Hohes Einkommen: Superregion umfasst Westeuropa, südliches Lateinamerika, Nordamerika, Asien-Pazifikregion und Australasien

Für die klinische Anästhesie sind diese Lungenerkrankungen von großer Bedeutung, da bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung ein allgemein erhöhtes perioperatives Narkoserisiko zu erwarten ist. Diese Pathologien gehen oft mit einem Missverhältnis zwischen alveolärer Ventilation und pulmonaler Perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}) einher, welches die Aufnahme und Elimination von volatilen Anästhetika beeinträchtigen kann (7).

1.3 Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

Die Kinetik volatiler Anästhetika ist für Patienten mit gesunder Lunge gut bekannt. Ebenso wurde der Einfluss der verschiedenen Kompartimente (gefäßreiche Gebiete, Intestinaltrakt, Muskeln, Fettgewebe, und bestimmte Organe), Alter, Herzzeitvolumen (HZV)

oder maschineller Beatmung in früheren Studien gründlich untersucht (8–25). Die grundlegenden Erkenntnisse konnten über die Jahre validiert werden.

Zu den Faktoren, welche die alveolengängigen und nachfolgenden Blutkonzentrationen volatiler Anästhetika bestimmen, gehören das Atemminutenvolumen, das Herzzeitvolumen, die relative Löslichkeit des Wirkstoffs, die Druckgradienten zwischen Alveolen und pulmonalkapillärem Blut, die Aufnahme und Diffusion des flüchtigen Stoffes und die Umverteilung aus dem peripheren Gewebe. Die Aufnahme und Verteilung von Inhalationsanästhetika wurde in der Regel durch physiologische Modelle wie das "4C-Modell" von Eger (26) beschrieben. Diese Modelle neigen jedoch häufig dazu, die anfängliche Aufnahme zu überschätzen und die Aufnahme nach 30-45 Minuten der Anwendung zu unterschätzen (27–29). Weiterhin berücksichtigen sie nicht die Verteilung von alveolärer Ventilation und Perfusion.

Im Hinblick auf typische Komorbiditäten wird häufig auf Adipositas verwiesen, da diese die Kinetik verschiedener Anästhetika bedeutsam beeinflusst. Die Überlegenheit von volatilen Anästhetika mit geringer Löslichkeit ließ sich im Rahmen der bariatrischen Anästhesie nachweisen (30–33).

Moderne Inhalationsanästhetika wie Desfluran und Sevofluran haben eine sehr geringe Blutlöslichkeit, was zu einer schnellen Einleitung und Beendigung der Anästhesie führt; dennoch werden weltweit weiterhin Anästhetika mit höherer Blutlöslichkeit wie Isofluran, (Enfluran) oder Halothan verwendet (1).

Akute und chronische Erkrankungen der Lunge sind klinisch gut untersucht und gehen mit einer Inhomogenität von Ventilation und Perfusion in der Lunge einher (34–39). Sie führen, je nach Schwere der Ausprägung, zu einer Hypoxämie und einer Einschränkung der CO₂ Elimination. Bei pathologischen Zuständen der Lunge, wie obstruktiven oder restriktiven Erkrankungen, wird die Kinetik volatiler Anästhetika

hauptsächlich aus pharmakologischen Modellen abgeleitet, die entweder auf mechanischen oder mathematischen Annahmen beruhen (9, 12, 40).

1.4 Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS)

Die Messung des Partialdrucks der volatilen Anästhetika in Blutproben ist aus methodischen Gründen sehr schwierig. Das Verfahren erfordert typischerweise einen Gaschromatographen und eine umfangreiche und zeitaufwändige Probenvorbereitung.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine Technik auf der Grundlage der Mikroporenmembran-Massenspektrometrie entwickelt, die es ermöglicht den Partialdruck von Gasen zu messen, ohne dass eine Tonometrie des Blutes erforderlich ist (41, 42). Bei MMIMS trennt eine Polymermembran, die auf eine kleine Mikropore begrenzt ist, die Blutprobe vom Massenspektrometer und dem Hochvakuumsystem. Die Gase diffundieren durch diese Membran in das Massenspektrometer zur Analyse. Mit der entsprechenden Verstärkung des Signals können Gaskonzentrationen bis zu wenigen Teilen pro Million nachgewiesen werden.

Das massenspektrometrische Verfahren MMIMS bietet die Möglichkeit, die Menge an volatilen Stoffen in Blutproben schnell, wiederholbar und direkt zu messen. Da MMIMS eine nahezu sofortige Analyse der Proben ermöglicht und nur wenige Minuten in Anspruch nimmt, ist es möglich, Profile der Aufnahme und der Elimination volatiler Anästhetika zu erstellen.

1.5 Ventilation und Perfusion

Das Missverhältnis zwischen alveolärer Ventilation und Perfusion (\dot{V}_A/\dot{Q}) ist die wichtigste Determinante für einen beeinträchtigten

Gasaustausch. Andere Ursachen für einen gestörten Gasaustausch sind Diffusionsstörungen, isolierte alveoläre Hypoventilation und Rechts-Links-Shunt.

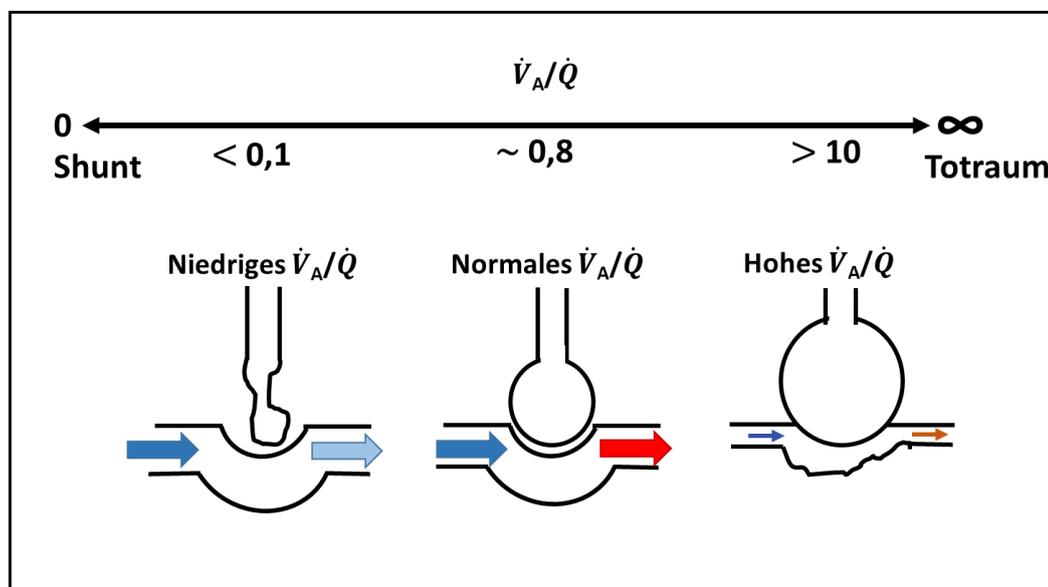


Abbildung 1. Ventilations- Perfusions Mismatch

Der Kollaps der Alveolen oder die Bildung von Atelektasen, ein alveoläres Ödem, wie es beim akuten Atemnotsyndrom auftritt und die alveoläre Konsolidierung bei einer Lungenentzündung führen durch die Perfusion nicht-ventilierter Lungenabschnitte ($\dot{V}_A/\dot{Q}=0$) zu einer erhöhten venösen Beimischung (Rechts-Links-Shunt) (43–45). Dem gegenüber liegt bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eine im Verhältnis zur Perfusion reduzierte regionale Ventilation vor, die zu Lungenregionen mit niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} ($0,001 \leq \dot{V}_A/\dot{Q} \leq 0,1$) und in geringem Umfang zu Shunt (36) führt. Obwohl diese Mechanismen der arteriellen Hypoxämie unterschiedliche therapeutische Konsequenzen haben, erlaubt eine einfache Blutgasanalyse keine Unterscheidung zwischen ihnen. Kompensationsmechanismen, wie die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion oder begleitende Anomalien, können die Wirkung der zugrundeliegenden Pathologie maskieren.

Der Goldstandard für die Messung von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen basiert auf der Messung der Eliminierung von Inertgasen. Diese gehen der Analyse nicht durch Verstoffwechslung verloren. Mit einer geeigneten Anzahl von Inertgasen (z.B. sechs: Schwefelhexafluorid (SF₆), Ethan, Cyclopropan, Enfluran, Diethylether und Aceton) kann eine Schätzung einer kontinuierlichen \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung abgeleitet werden (46–48). Die konventionelle Multiple Inertgas-Eliminierungstechnik (MIGET) basiert auf der Gas Gaschromatographie (GC), die eine Tonometrie von Blutproben mit einem Gas notwendig macht, das dann in den Chromatographen injiziert werden kann (48). Die Messung von Inertgasspannung in Blutproben ist nicht trivial, da die Vorbereitung der Blutproben für die Gaschromatographie eine zeitaufwendige Herausforderung ist, die eine akribische Sorgfalt voraussetzt. Deshalb ist die MIGET mittels GC auf wenige Forschungslaboratorien weltweit beschränkt (45, 46).

2 Ziele der Habilitationsschrift

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Studien haben das Ziel, den Einfluss von Ventilations-Perfusions-Ungleichgewichten (\dot{V}_A/\dot{Q} mismatch) auf die Kinetik volatiler Anästhetika in einem Schweinemodell zu untersuchen.

Die spezifischen Ziele der einzelnen Studien sind:

1) Die MIGET-Methode mittels MMIMS in einen direkten Vergleich mit der klassischen Gaschromatographie zu stellen und zu überprüfen, ob die MIGET-Methode mittels MMIMS mit der MIGET-Methode mittels Gaschromatographie bei verschiedenen Zuständen des \dot{V}_A/\dot{Q} -mismatch vergleichbar ist (I).

2) Die Etablierung einer stabilen Methode zur Auslösung und Aufrechterhaltung eines asthmaähnlichen \dot{V}_A/\dot{Q} -mismatch durch die Verabreichung von Methacholin im Schweinemodell (II-III).

3) Die Untersuchung der Auswirkungen eines methacholininduzierten \dot{V}_A/\dot{Q} -mismatch auf die Pharmakokinetik des schwerlöslichen Desflurans (II-IV).

4) Die Untersuchung der Auswirkungen eines methacholininduzierten \dot{V}_A/\dot{Q} -mismatch auf die Pharmakokinetik von Isofluran, welches eine höhere Blutlöslichkeit aufweist (IV).

5) Zu untersuchen, wie sich die arteriellen und gemischt venösen Kinetiken von Desfluran und Sevofluran bei drei verschiedenen, künstlich induzierten Ventilations-Perfusionsverhältnissen verhalten (V).

Die vorgestellten Studien sollen zu einem besseren Verständnis führen, wie sich die Kinetik volatiler Anästhetika bei Patienten mit Lungenerkrankungen verändert und somit zu einer Verbesserung der Versorgung vorerkrankter Patienten führen.

3 Materialien und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die experimentellen Untersuchungen erfolgten im Hedenstierna Laboratorium der Universität Uppsala, Schweden. Die Analyse der Daten wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vorgenommen.

Die vorliegenden Studien wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Nationalen Behörde für Versuchstiere in Schweden geplant und durchgeführt. Die Versuche fanden nach Prüfung und Genehmigung der Studienprotokolle durch die Tierschutzkommission der Universität Uppsala, Schweden, statt.

Insgesamt wurden in den vorgestellten fünf Studien 35 juvenile Schweine der Rasse Hampshire/Yorkshire/Schwedisches Landschwein untersucht. Die zwei bis drei Monate alten Tiere wogen $24,4 \pm 2,4$ kg und wurden von einem lokalen Züchter bezogen. Alle Versuchstiere fasteten ab dem Vorabend des Studientages, wobei sie freien Zugang zu Wasser hatten.

Versuchsdaten von sechs Schweinen der Desflurangruppe aus Studie III kamen ebenfalls in Studie IV zur Auswertung.

3.2 Anästhesiologisches Vorgehen

Das anästhesiologische Vorgehen folgte in den vorliegenden Studien einem etablierten Standard. Die Allgemeinanästhesie wurde durch eine gewichtsadaptierte intramuskuläre Injektion eines Gemisches von Xylazin ($2,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Rompun®; Bayer, Leverkusen, Deutschland), Tiletamin/Zolazepam ($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Zoletil®; Virbac, Carros, Frankreich) sowie in Studie I Atropin ($0,04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, NM Pharma, Stockholm, Schweden) eingeleitet. Der Verlust des Kornealreflex sowie des

Beugereflexes des Hinterbeins dienten zur Verifizierung einer adäquaten Anästhesietiefe. Die Tiere wurden in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert und beidseits je eine intravenöse Verweilkanüle (18G Katheter, Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland) in einer peripheren Ohrvene platziert. Die Intubation erfolgte mit einem 7,0 mm geblocktem Endotrachealtubus. In der Studie I wurde eine mediane Tracheotomie angelegt und der orale Endotrachealtubus durch einen 8,5 mm geblockten Tubus ersetzt.

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte durch die kontinuierliche Infusion von Fentanyl ($0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, Leptanal; Janssen-Cilag, Sweden) und midazolam ($0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$; Actavis Group, Hafnersfjordur, Iceland), in Studie I zusätzlich mit Ketamin ($3,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, Ketaminol vet.[®]; Intervet, Boxmeer, Niederlande) und in Studie II-V mit Propofol ($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, Diprivan[®]; Astra, Södertälje, Schweden).

Die Muskelrelaxierung wurde mit Rocuronium $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ als Bolus induziert und anschließend durch eine kontinuierliche Infusion von $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ aufrechterhalten.

Am Ende des Experiments erfolgte die Tötung der Versuchstiere durch eine intravenöse Bolusinjektion von 150 mval Kaliumchlorid.

3.3 Ventilation

Nach der Intubation wurden die Versuchstiere kontrolliert mechanisch ventiliert, entweder mit einem Servo I[®] Beatmungsgerät (Studie 1), mit einem Narkoseventilator KION[®] (Studie II-IV) oder mit einem Servo 900C Beatmungsgerät (Studie V) (alle Marquet Critical Care, Solna, Schweden). Folgende Beatmungsparameter kamen zu Anwendung: PEEP $5 \text{ cmH}_2\text{O}$, $F_{\text{I}}\text{O}_2$ 0,4 und ein Tidalvolumen (V_{T}) von $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, wobei die Beatmungsfrequenz so adjustiert wurde, um ein normalen arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p_{\text{a}}\text{CO}_2$) von 40 mmHg zu

erreichen. Das expiratorische entidale CO_2 (etCO_2), Gasfluss sowie die Atemwegsdrücke wurden am proximalen Ende des Tubus mit einem $\text{NICO}_2^\text{®}$ Capnograph (Respironics, Wallingford, CT) gemessen.

3.4 Instrumentierung der Versuchstiere

Die Instrumentierung der Versuchstiere gestaltete sich bei allen Experimenten ähnlich: Eine zusätzliche 14G periphere Venenverweilkanüle wurde an einem Vorderlauf platziert und die Halsgefäße auf der rechten Seite freigelegt, um einen arteriellen Katheter (4,0 French, Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) in die Arteria carotis zu legen. Die Platzierung eines einlumigen zentralvenösen Katheters (4,0 French, Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) sowie eines mehrlumigen Pulmonalarterienkatheters (PAK, 7,0 French, Swan-Ganz Thermodilutionskatheter, Baxter, Irvine, USA) erfolgte über die rechte Vena jugularis interna. Der PAK diente der Messung des Herzzeitvolumens und der gemischtvenösen Blutentnahme. Die Körpertemperatur wurde ebenfalls mit dem PAK gemessen und durch die Verwendung von Heizmatten reguliert.

3.5 Inertgasinfusion (Studie I)

Für einen optimalen Nachweis durch die Massenspektrometrie kamen die folgenden sechs Gase zum Einsatz: SF_6 , Krypton, Desfluran, Enfluran, Diethylether und Aceton (41). Um einen direkten Vergleich der MMIMS und GC-Methoden mit zeitgleich entnommenen Proben zu ermöglichen, wurde eine Infusion mit acht Inertgasen (SF_6 , Krypton, Ethan, Cyclopropan, Desfluran, Enfluran, Diethylether und Aceton) verwendet, wobei jeweils sechs Gase mit MMIMS und sechs mit GC gemessen wurden.

Um die Inertgasinfusion herzustellen, wurden die Luft und 140ml Flüssigkeit aus einem 1-Liter-Beutel NaCl0,9% entnommen, anschließend 100 ml einer Mischung aus SF₆ (20%), Ethan (60%) und Cyclopropan (15%) zugegeben und dieses Gas-NaCl0,9%-Lösungs-Gemisch 10 Minuten lang geschüttelt, um gelöste Luft aus der Flüssigkeit zu entfernen. Nach Entfernung des überschüssigen Gases aus dem Beutel wurden 19 ml des Gasgemischs, 200 ml reines SF₆ und 22 ml reines Kryptongas in den Infusionsbeutel gegeben und schließlich 150 µl Desfluran, 180 µl Enfluran, 500 µl Diethylether und 7,5 ml Aceton durch Flüssigkeitsinjektionen hinzugefügt. Die Infusion dieser Mischung erfolgte mit einer Basalrate von 2 ml·min⁻¹ in eine periphere Vene und fünfzehn Minuten vor jeder Messung mit einer Infusionsrate von 1/300 des Herzzeitvolumens. Vorangegangene Experimente bestätigten, dass diese Mischung und diese Infusionsrate ein angemessenes Signal-Rausch-Verhältnis für jedes Gas bei beiden Methoden bot.

3.6 Blutentnahmen für die MIGET

Die Entnahme von Blutproben für MIGET erfolgte gleichzeitig aus dem Pulmonalarterien- und dem systemisch-arteriellen Kathetern in gasdichten, ungefetteten Glasspritzen über einen 3-Wege-Hahn. Nach dem Verwurf von 5 ml Blut, um das Totraumvolumen zu überwinden und Luftblasen zu vermeiden, wurden jeweils 7ml Blut für die GC-Methode in 20 ml Spritzen gesammelt, gefolgt von jeweils 2,5-2,8 ml Blut für die MMIMS-Methode in 5 ml-Spritzen. Zur Antikoagulation waren die 20 ml Spritzen mit 0,2 ml konzentriertem Heparin (5.000 IE/ml) vorgefüllt, die 5 ml Spritzen mit 0,2 ml konzentriertem EDTA. Alle sichtbaren Gasblasen sind sofort entfernt und die Spritzen mit einem 3-Wege-Hahn verschlossen worden. Gemischte Ausatemungsgasproben (je eine für MMIMS und GC) wurden in trockenen 20 ml-Glasspritzen aus

einer beheizten (40 °C) Mischkammer (Volumen 2,5l) entnommen, die an den Auslass des Beatmungsgeräts angeschlossen war. Die gemischte Ausatemungsprobe ist simultan zur Blutentnahme abgenommen worden, nachdem 2,5l ausgeatmetes Gas durch die Mischkammer geflossen waren.

3.7 Studienprotokolle

3.7.1 Studienprotokoll Studie I

In dieser ersten Studie sind zehn Schweine untersucht worden. Um eine breite Palette von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen abzudecken, kamen drei verschiedene Protokolle zur Anwendung:

- 1) normale, gesunde Lunge mit Normo-, Hypo- und Hyperventilation, definiert als ein etCO_2 von 40, 50 oder 30 mmHg. Die Änderung des Atemminutenvolumens (AMV) erfolgte über eine Anpassung der Atemfrequenz (AF), wobei das Tidalvolumen (V_T) unverändert blieb.

- 2) Ölsäure-geschädigte Lungen mit drei verschiedenen Stufen von PEEP, initial 5 cmH₂O, gefolgt von einem hohen (10 cmH₂O) und niedrigen PEEP (1 cmH₂O) oder umgekehrt. Zuerst erhielten die Versuchstiere titriert eine intravenöse Dosis von 0,1 ml/kgKG Ölsäure (Acidum Oleicum, Göteborg, Sweden) mit dem Ziel, einen $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ -Quotient von unter 130 mmHg zu erreichen. Daraufhin wurden die MIGET Messungen bei den zuvor genannten PEEP Einstellungen vorgenommen.

- 3) separate Intubation des linken Unterlappens (LUL) mit anschließender selektiver Hyper- und Hypoventilation dieses Lappens und Hinzufügung eines gemeinsamen Gerätetraums während der LLL-Hyperventilation. Hierzu kamen zwei Trachealtuben zum Einsatz: einen 6,5 mm ID Trachealtubus wurde in der Luftröhre platziert und ein 5,0 mm ID Tubus (Gesamtlänge von insgesamt 37 cm) wurde unter

bronchoskopischer Führung (EF-B 14L; Xion Medical, Berlin, Deutschland) in den linken Hauptstammbronchus, der den LUL versorgt, eingeführt. Die beiden Trachealtuben wurden mit zwei getrennten NICO®-Kapnographen verbunden und dann durch ein durch ein Y-Stück verbunden, um einen gemeinsamen Beatmungsgerät-Einlass zu nutzen. Durch die Verwendung von Widerständen konnte die Aufteilung der Beatmung auf den LUL in den jeweiligen Trachealtuben angepasst werden. Für die LUL-Hypoventilation wurde der Widerstand in dem 5,0-mm-ID-Tubus durch Einführen von zwei gewickelten Führungsdrähten erhöht, für die LUL-Hyperventilation der 6,5-mm-ID-Tubus teilweise von außen mit einer verstellbaren Klemme geklemmt. Der Totraum des Systems wurde durch proximales Zwischenschalten eines Kunststoffschlauches mit einem Volumen von 68 ml realisiert.

Die Zuweisung zu dem jeweiligen Protokoll für jedes Tier erfolgte nach einer vorgeplanten, nicht randomisierten Reihenfolge (Abb 2).

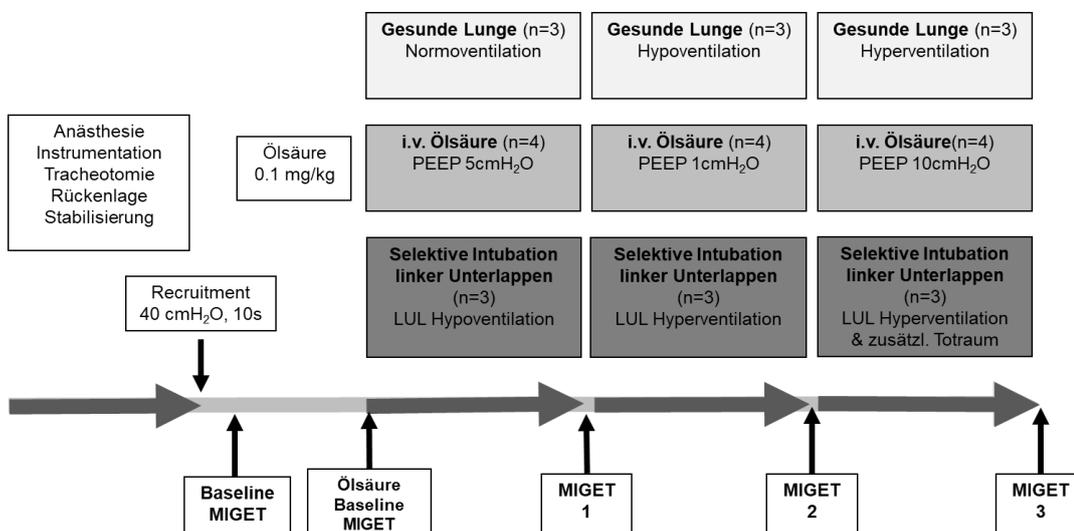


Abbildung 2. Untersuchungsablauf Studie I

3.7.2 Studienprotokoll Studie II-IV

Studien II-IV schlossen insgesamt 18 Versuchstiere ein. Nach einem alveolären Rekrutierungsmanöver (49) (40 cmH₂O für 10 s) und einer 30-

minütigen Stabilisierungsphase wurden hämodynamische Basisdaten sowie Daten zur Ventilation und zum Gasaustausch erhoben.

Gesunder Zustand: Entweder Desfluran 5 Vol% (Studien II-IV) oder Isofluran 1 Vol% (Studie IV) wurde über das KION®-Narkosegerät, das als offenes System eingestellt war, verabreicht. Der Frischgasfluss war auf mehr als das doppelte der normalen Minutenventilation eingestellt. Die Entnahme zeitgleicher arterieller (Studien II-IV) und gemischt-venöser (Studie IV) Blutproben fand nach 0, 1, 2, 5, 10, 20 und 30 Minuten sowie nach 45 und 60 Minuten für Isofluran statt. Danach wurde die Inhalation des Narkosegases unterbrochen und die Probenabnahme wiederholt.

Bronchokonstriktion: Methacholin wurde entweder infundiert (Studie II) oder intermittierend aerosolisiert (Studien III und IV), um eine konstante Verdoppelung des Ausgangs-Atemwegswiderstands für jedes Schwein während dieses Versuchsschritts aufrechtzuerhalten. Die Einwasch- und Auswaschproben wurden nach dem vorgegebenen Zeitplan wiederholt (Abb. 3).

Arterielle Blutproben wurden in EDTA-beschichteten Glasspritzen für die Analyse mittels MIGET entnommen. Zur Analyse wurden die Blutproben über die MMIMS-Sonden geleitet, und die Partialdrücke der flüchtigen Gase wurden direkt analysiert.

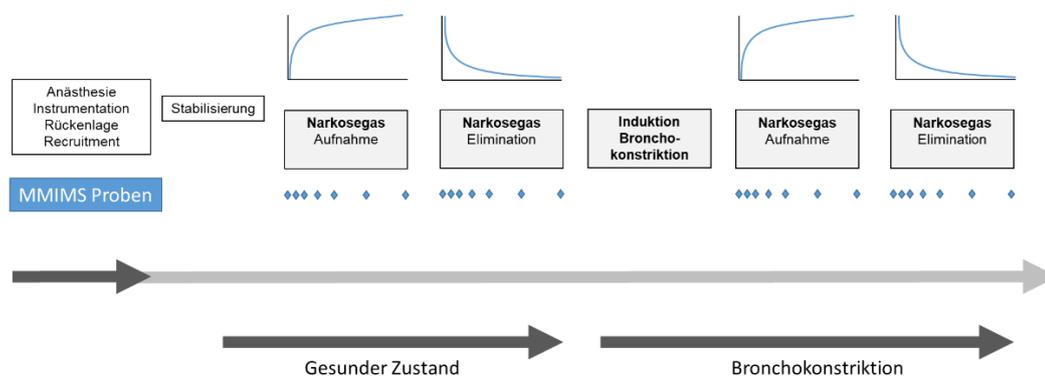


Abbildung 3. Untersuchungsablauf Studie II-V

3.7.3 Studienprotokoll Studie V

Diese Studie umfasste sieben Versuchstiere. Sevofluran und Desfluran wurden simultan über zwei Beatmungsgeräte (KION® Siemens-Elema AB, Schweden) in einem offenen System verabreicht. Dabei kamen die zwei Beatmungsgeräte und ihre individuellen Verdampfer zum Einsatz, um Frischgasströme und Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe bereitzustellen, die dann über ein drittes Beatmungsgerät [Servo 900 C ventilator (Maquet Critical Care, Sweden)] dem Tier zugeführt wurden. Sevofluran (Sevorane; Abbvie, Schweden) und Desfluran (Suprane; Baxter International, USA) wurden mit 0,3 Vol% für Sevofluran und 1 Vol% für Desfluran verabreicht. Die Beatmungseinstellung der beiden KION® Beatmungsgeräte war Spontanatmung mit gleichem Frischgasfluss. Die Inspirationsschenkel waren mit einer 2,5-l-Mischkammer verbunden, die wiederum an dem Niederdruckanschluss des Servo 900 C-Beatmungsgerätes angeschlossen war. Der gesamte Frischgasfluss wurde auf mehr als das doppelte AMV eingestellt, um die abgegebenen Gasfraktionen nahe an die inspirierten Gasfraktionen anzugleichen (0,15 Vol% für Sevofluran und 0,5 Vol% für Desfluran nach Verdünnung in der Mischkammer). Dies waren die geringstmöglichen inspirierten Fraktionen von Sevofluran und Desfluran, die ein akzeptables Signal-zu-Rausch-Verhältnis im arteriellen Blut ergab und um die kardiovaskulären und pulmonalen Auswirkungen der Narkosegasinhalation zu minimieren.

Die Untersuchungen erfolgten bei jedem Tier unter drei \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingungen in nicht-randomisierter Reihenfolge (normal, niedrig, hoch) ohne Verblindung.

Für die normale \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingung (Kontrollzustand) wurde ein normales AMV eingestellt und das HZV als normwertig belassen. Die Entnahme arterieller und gemischt-venöser Blutproben erfolgte simultan nach 0, 1, 2, 5, 10, 20, 30 und 45 Minuten (Einwaschphase).

Danach wurde die Verabreichung der Narkosegase beendet und die Probenahme wiederholt (Auswaschphase).

Niedrige Ventilation/hohes HZV: Nach Beendigung der ersten Auswaschphase und nach einer 15-minütigen Stabilisierungsphase wurde eine kontinuierliche Infusion von Dobutamin titriert mit dem Ziel, das Herzzeitvolumen zu verdoppeln. Als dieses Ziel erreicht war (Mittelwert $5,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), wurde das AMV durch Anpassung der Atemfrequenz auf 40% des Kontrollzustands gesenkt, wobei das Tidalvolumen konstant blieb und die Ein- und Auswaschsequenz wiederholt. Die Dobutamin-Infusion wurde beendet und das AMV normalisiert.

Hohe Ventilation/niedriges HZV: Nach einer weiteren Stabilisierungsphase von etwa 30 Minuten, wurde ein Fogarty-Katheter (8-French; Edwards Lifesciences Nordic AB, Schweden) transfemoral in den rechten Vorhof eingebracht und dort mit dem Ziel der Reduzierung des HZV um 30% entfaltet. Das AMV wurde durch Anpassung der Atemfrequenz um 40% erhöht, das Tidalvolumen konstant gehalten und die Ein- und Auswaschungssequenz erneut wiederholt.

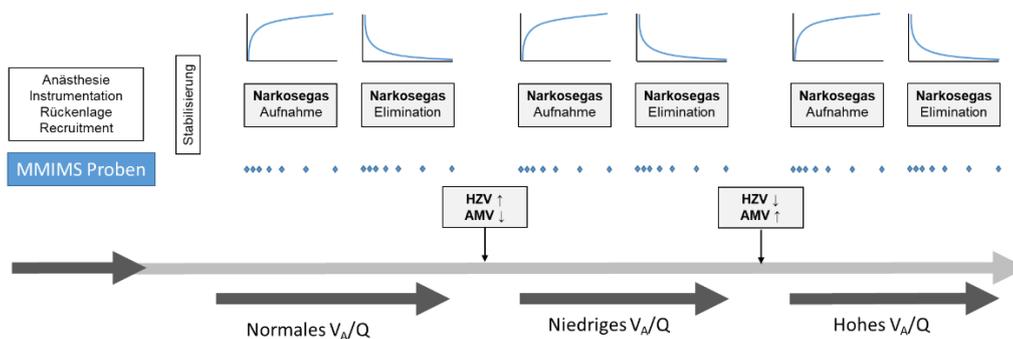


Abbildung 4. Untersuchungsablauf Studie V

3.8 Messmethoden

3.8.1 Hämodynamik, Ventilation und Gasaustausch

Folgende hämodynamische und respiratorische Variablen wurden bei allen Versuchstieren erfasst: Herzzeitvolumen (HZV), Herzindex (HI),

Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP). Die Nutzung der im Ventilator integrierten Messfunktionen erlaubte die Aufzeichnung der Atemwegsdrücke (P_{AW} peak, P_{AW} plateau, P_{AW} mean, PEEP), des Tidalvolumens (V_T), des Atemminutenvolumens (AMV) sowie der statischen (C_{stat}) und dynamischen (C_{dyn}) Lungencompliance.

Arterielle und gemischtvenöse Blutproben wurden intermittierend zu den definierten Messzeitpunkten entnommen. Die Blutgasanalyse erfolgte unmittelbar nach der blasenfreien Blutentnahme mit Standard-Blutgaselektroden, die speziell für die Analyse von Schweineblut kalibriert wurden (ABL 500 und OSM3; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

Das Blutgasgerät wurde durch interne Routinen kalibriert (ein Punkt jede Stunde und zwei Punkte alle 4 Stunden) und zusätzlich vor den Messungen des Tages.

Systemischer Gefäßwiderstand (SVR), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) und die venöse Beimischung (intrapulmonaler Shunt, Q_s/Q_t) konnten mit Hilfe von Standardformeln berechnet werden.

Zur Überwachung der Urinausscheidung wurde ein suprapubischer Harnkatheter implantiert.

3.8.2 Bestimmung des Ventilations/Perfusions-Verhältnisses

3.8.2.1 Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET)

Das MIGET-Verfahren basiert auf der Berechnung der Retention und Eliminierung von sechs Gasen, die eine lineare Beziehung zwischen Partialdruck und Konzentration im Blut aufweisen (und somit dem Henry'schen Gesetz gehorchen). Die Unterschiede in der Art und Weise, wie die Lunge diese Gase unterschiedlicher Löslichkeit zurückhält oder

eliminiert werden analysiert, um eine kompatible Verteilung der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnisse über 50 virtuelle Kompartimente zu bestimmen (46).

Sechs inerte Gase werden in NaCl 0.9% Lösung gegeben und mit konstanter Rate in eine periphere Vene infundiert. Bei der konventionellen MIGET, die mittels Gaschromatographie durchgeführt wird, kommen in der Regel folgende Gase zur Anwendung (in der Reihenfolge von geringer bis hoher Löslichkeit) Schwefelhexafluorid (SF₆), Ethan, Cyclopropan, Enfluran (oder eine Substitution mit Halothan), Diethylether und Aceton.

Um eine \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung zu erhalten, werden zeitgleich Proben von gemischtvenösem Blut (Zufuhr von Gasen in die Lunge), systemischem arteriellem Blut (in der Lunge in der Blutphase zurückgehaltene Gase) und gemischtem ausgeatmetem Gas (Gase, die in der Gasphase aus der Lunge ausgeschieden werden) genommen und die Partialdrücke der Inertgase mit einem Gaschromatographen (GC) (Elektroneneinfang für SF₆, Flammenionisation für die anderen fünf Gase) bestimmt (48, 50). Die Eingabe der gemessenen Partialdrücke erfolgt in die MIGET-Software von Wagner et al. (51). Diese Software besteht aus zwei nacheinander ablaufenden Programmen. Das erste Programm übernimmt alle Eingabedaten, berechnet die Retentions- und Exkretionswerte für die Probe und erstellt eine Eingabedatei für das zweite Programm, das aus diesen Daten die Methode der kleinsten Quadrate für die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen durchführt. Es berechnet auch den arteriellen pO₂ und pCO₂, die sich aus der anhand der Inertgase geschätzten \dot{V}_A/\dot{Q} -Ungleichheit ergeben würden.

3.8.2.2 Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS)

Die Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS) bietet eine Kombination aus schneller Reaktionszeit und minimaler Abhängigkeit

des Signals von der Löslichkeit eines Inertgases in einer wässrigen Probe (42).

Das System enthält eine Polymermembran mit Mikroporen, die die Blutprobe vom Massenspektrometer und dem Hochvakuumssystem trennt. Die Gase diffundieren durch diese Membran in das Massenspektrometer zur Analyse. Da eine Tonometrie nicht erforderlich ist, werden die nativen Blutproben über die MMIMS-Sonden geleitet, und die Partialdrücke der Gase direkt durch Messung des Ionenstroms des Masse/Ladungs-Verhältnisses für das jeweilige Gas analysiert. Hierzu leitet das System jede Probe über eine Einlasssonde mit mikroporöser Membran, misst das aktuelle Signal des Massenspektrometers, identifiziert das Plateausignal und bildet den Mittelwert dieses Signals (41, 42, 52, 53).

In vorliegender Studie wurden arterielle und gemischt-venöse Blutproben in mit EDTA beschichteten Glasspritzen entnommen (FORTUNA®OPTIMA®, 5 ml, Luer-Lock, Poulten & Graf GmbH, Wertheim, Deutschland) und mittels Micropore Membrane Inlet Mass Spektrometry (MIGET by MMIMS System, Oscillogy®, Folsom, PA, USA) analysiert.

3.8.2.3 Posthoc Berechnung des \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis

In Studie V wurde für jeden \dot{V}_A/\dot{Q} -Zustand (normal, niedrig, hoch) vor der Verabreichung des Inhalationsnarkotikums Daten für die Post-hoc-Bestimmung des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} Verhältnisses erhoben. Das HZV wurde in zweifacher Ausführung gemessen und der Mittelwert gebildet. Für die Post-hoc-Analyse der Ventilation kamen fünfzehn volumetrische Kapnometrie-Wellenformen aus 2 Minuten gespeicherter NICO₂-Daten, mit Ausschluss von Wellenformen mit offensichtlichen Artefakten, zur Auswahl. Die vom NICO₂-System für jeden Atemzug dargestellte alveoläre Minutenventilation, wurde über diese 15 Atemzüge gemittelt.

Das NICO₂-System berechnet die alveoläre Minutenventilation als ausgeatmetes Minutenvolumen abzüglich des anatomischen und des Geräte-Totraums nach der Fowler-Methode (54). Die gemittelte alveoläre Minutenventilation wurde anschließend durch das gemittelte Herzzeitvolumen geteilt, um das \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis für jeden Zustand bei jedem Versuchstier zu berechnen.

3.8.3 Messung der Narkosegase

Die endexpiratorischen Konzentrationen der volatilen Anästhetika wurden kontinuierlich mit einem Infrarot-Analysegerät (Capnomac Ultima; Datex Ohmeda, Finnland) überwacht, das nach den Standards des Herstellers kalibriert wurde.

Die Messung der Partialdrücke der volatilen Anästhetika im Blut geschah direkt mit dem MMIMS System. Für Isofluran wurden die Ionenströme des Masse/Ladungsverhältnisses (mass/charge ratio: m/e) bei m/e=51, für Desfluran bei m/e=101 und für Sevofluran bei m/e=131 gemessen. In Studie V wurde das Desfluransignal auf Grund spektraler Überlagerung durch Sevofluran im m/e=101 Gipfel korrigiert.

3.9 Statistische Berechnungen

Die Durchführung der nichtlinearen Regressionsanalyse der MMIMS-Daten fand mit *Sigmaplot* Version 11 bzw 13 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) statt.

Die statistischen Auswertungen der Daten erfolgten mittels des *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 22 bzw 23 für Windows®, IBM Corporation, Armonk, New York, USA), bzw ebenfalls *Sigmaplot V13*.

Keine Daten gingen während der Versuche verloren oder wurden bei der statistischen Analyse ausgeschlossen. Für alle Verfahren galt $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

3.9.1 Statistische Analyse der Studie I

Die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen des GC wurden direkt mit den \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen der MMIMS für jede einzelne Messung bei jedem Tier mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für zwei Stichproben (55) verglichen, wobei jede gepaarte Messung als unabhängige Beobachtung behandelt wurde (d.h. ohne Berücksichtigung intra- und interindividueller Unterschiede). \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen wurden auch durch Berechnungen der Momente der Verteilungen verglichen (mittlerer \dot{V}_A/\dot{Q} für die Beatmungsverteilung, oder mittlerer VQV und mittlerer \dot{V}_A/\dot{Q} für die Perfusionsverteilung, oder mittlerer VQQ; logSDV und logSDQ; und Schiefe (skewness)). Für qualitative Vergleiche zwischen den GC- und MMIMS-Daten erfolgten die Momentberechnungen in der üblichen Weise, die alle Kompartimente mit Ausnahme von Totraum und Shunt einschließen (56, 57). Quantitative Vergleiche der Modi wurden für die neun Datensätze bei normalen Schweinen entweder mit einem gepaarten t-Test (wenn die Verteilungen normal waren und weder die Größe noch die Varianz der gepaarten Unterschiede vom gepaarten Durchschnitt abhingen) (58) oder andernfalls mit einem Vorzeichentest durchgeführt.

Der Vergleich der Mittelwerte der Ventilations- und Perfusionsverteilungen mit dem insgesamt gemessenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis für normale Lungen erfolgte mit der Bland-Altman-Analyse (58). Zunächst wurde der durch die MMIMS und den GC für jede Versuchsbedingung ermittelte Totraum gemittelt, und dieser Totraumwert wurde von der Minutenventilation für jede Bedingung subtrahiert, um die alveoläre Ventilation zu schätzen. Anschließend

wurde der durch die MMIMS und den GC für jede Bedingung ermittelte Shunt gemittelt und vom gemessenen Herzzeitvolumen subtrahiert. Das gesamte \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis für das normale Kompartiment errechnete sich dann aus dem Verhältnis von alveolärer Ventilation zu effektiver Perfusion. Anschließend wurde ein geometrisches Mittel (47) des mittleren \dot{V}_A/\dot{Q} für die Ventilation und des mittleren \dot{V}_A/\dot{Q} für die Perfusion für MMIMS und GC für jede Bedingung berechnet. Schließlich fand ein Vergleich dieser geometrischen Mittelwerte für MMIMS oder GC mit dem aus der Minutenventilation und dem Herzzeitvolumen berechneten Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q} statt.

Die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen wurden zur Vorhersage des paO_2 mit Hilfe von zuvor beschriebenen Algorithmen verwendet (59–61). Für MIGET mittels GC sind die Berechnungen im Ausdruck des standardmäßig verwendeten Fortran-Programms enthalten, wie in früheren Studien beschrieben (62, 63), mit Standardeingaben für Hämoglobin, P50 und durch Zweipunkttonometrie ermittelte PCO_2 -Werte. Für MIGET mittels MMIMS dienten Labview[®]-Routinen der Berechnung, die auf denselben Algorithmen mit einigen geringfügigen Aktualisierungen basieren. Die Algorithmen verwendeten dieselben Kelman-Routinen (59, 60) für die O_2 - und CO_2 -Dissoziationskurven und dieselben Gleichungen für den alveolären Gasaustausch, die auch den Stickstoffaustausch einschließen (61). Die MMIMS-Routinen beruhen jedoch auf: (a) einem auf dem Basenexzess basierenden Ansatz (64) zur Bestimmung der CO_2 -Pufferlinie anstelle des CO_2 -Ansatzes mit Zwei-Punkt-Tonometrie (65); (b) dem aus der Thermodilution gemessene Herzzeitvolumen anstelle eines gewichteten Durchschnittswerts aus Fick-Bilanzen für die Inertgase; und (c) einem schweinespezifischen Wert für Hämoglobin p50 (66). Die Vergleiche zwischen vorhergesagtem und gemessenem paO_2 wurden dann mittels Bland-Altman-Analyse durchgeführt (58).

3.9.2 Statistische Analyse der Studien II-V

Die Darstellung der Daten erfolgt bei Normalverteilung als Mittelwerte und Standardabweichungen (kardiopulmonale und Beatmungsvariablen) nach Prüfung mit dem Shapiro-Wilk-W-Test. Die nichtlineare Regressionsanalyse der MMIMS-Daten wurde mit Sigmaplot® durchgeführt. Die Kurven werden als Mittelwerte der Datenpunkte mit Standardabweichungen (Studie II-V), oder als Mittelwerte mit 99% Konfidenzintervall (Studie V) dargestellt.

Die Analyse der Kardiopulmonalen- und Ventilationsdaten (normalverteilte Daten) erfolgte durch eine einfaktorische Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (ANOVA) mit post-hoc Bonferroni-Korrektur.

3.9.2.1 Studie II-III.

Die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen wurden nach Berechnung der Verteilungsmomente (mittlerer \dot{V}_A/\dot{Q} , mittlerer VQV, mittlerer VQQ, logSDV, logSDQ und Schiefe) mit dem nichtparametrischen Friedman-Test und dem Wilcoxon-Test für ausgeglichene Paare verglichen (55).

3.9.2.2 Studie III-IV

Die nichtlineare Regressionsanalyse der MMIMS-Daten erfolgte mit Sigmaplot Version 11 (Systat Software Inc., USA). Die Kurven sind als Mittelwerte der einzelnen Datenpunkte mit SD dargestellt. In einem ersten Schritt wurden die individuellen Daten für jedes einzelne Schwein berechnet. Dazu wurde das End-Plateau-Signal der jeweiligen arteriellen Einwaschkurve jedes Versuchstieres vor der Methacholinvernebelung als Referenzwert (=1,0) festgelegt. Die während der Bronchokonstriktion gewonnenen arteriellen und gemischt-venösen Daten wurden auf dieses Signal skaliert und an eine Doppelexponentialfunktion (wobei $a + c = 1$) angepasst:

Einwaschphase: $y = f(t) = a(1 - e^{-bt}) + c(1 - e^{-dt})$

Auswaschphase: $y = f(t) = a(e^{-bt}) + c(e^{-dt})$

Zur Berechnung der Aufnahme und Elimination der volatilen Anästhetika wurde die gemessene (trockene) endtidale Partialkonzentration (in Vol%) für die flüchtigen Anästhetika in den Partialdruck (Millimeter Quecksilbersäule) umgerechnet und für Wasserdampf bei der jeweiligen Körpertemperatur korrigiert. Die Korrektur für Wasserdampf wurde wie folgt vorgenommen (67):

$$P_{tH_2O} = 3,10594 + 0,59886 \cdot t - 0,00561 \cdot t^2 + 0,00058 \cdot t^3 \text{ (mmHg)}$$

Unter der Annahme, dass der endtidale Partialdruck ungefähr dem arteriellen Partialdruck am Ende der Einwaschphase der volatilen Anästhetika vor der Methacholininhalation entspricht, wurde das arterielle Massenspektrometriesignal am Ende der Einwaschphase ohne Methacholin auf den korrigierten endtidalen Partialdruck der flüchtigen Anästhetika kalibriert. Der daraus resultierende Kalibrierungsfaktor (mmHg pro μA) wurde dann auf die rohen Massenspektrometer-Ionenströme der arteriellen und gemischtvenösen Proben angewendet, um die Partialdrücke der flüchtigen Anästhetika in den jeweiligen Blutproben abzuleiten. Die Gasaufnahme wurde analog zu Peyton (68), nachdem der Ostwald-Koeffizient für das jeweilige Anästhetikum bei Schweinen (20) angewandt wurde, wie folgt berechnet:

$$\text{Gasaufnahme} = (p_aAn - p_{mv}An) \cdot \lambda \cdot Q \text{ (ml volatiles Gas pro Minute)}$$

wobei p_aAn den arteriellen und $p_{mv}An$ den gemischt-venösen Partialdruck des jeweiligen Narkosegases darstellt, λ den Ostwald-Koeffizienten, und Q das HZV.

Um die sequentiellen Veränderungen des relativen Massenspektrometriesignals (das dem Partialdruck der volatilen Anästhetika im Blut entspricht) in jeder Gruppe zu vergleichen, kam ein allgemeines lineares Modell mit wiederholten Messungen (Typ III Quadratsummen) zur Anwendung. Die anschließenden Vergleiche zwischen den Gruppen wurden als zweifaktorielle Varianzanalyse mit den unabhängigen Variablen „Gruppe“ und „Zeit“ durchgeführt. Für Post-hoc-Mehrfachvergleiche diente das Bonferroni-Verfahren, das auf alle paarweisen Vergleiche angewendet wurde.

Die Fläche unter den Ein- und Auswaschkurven wurde vor und während der methacholininduzierten Bronchokonstriktion für die Anästhesiegasaufnahme und -elimination berechnet und die gruppierten Werte mit einem zweiseitigen t-Test verglichen. Der Vergleich der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen für jede einzelne Messung bei jedem Tier erfolgte direkt mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für zwei Stichproben, wobei jede gepaarte Messung als unabhängige Beobachtung (d.h., ohne Berücksichtigung der intraindividuellen und inter-individuellen Unterschiede) behandelt wurde.

3.9.2.3 Studie V

Für jedes einzelne Tier und jede der drei \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen wurden die arteriellen (P_{art}) und gemischtvenösen (P_{mv}) Massenspektrometersignale auf das arterielle Signal am Ende der 45-minütigen Verabreichung von Desfluran und Sevofluran skaliert. Für jede \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung wurden die skalierten Signale zu jedem Zeitpunkt über die sieben Tiere gemittelt und das 99%ige Konfidenzintervall unter Verwendung der studentschen t-Verteilung bestimmt, und als Mittelwert und Konfidenzintervall für jeden Zeitpunkt und jede \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung dargestellt. Die Mittelwerte für die Einwasch- und die Auswaschphase wurden ebenfalls dargestellt, um die Vergleiche der

Auswirkungen der \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingung auf die Kinetik und Vergleiche zwischen der Kinetik von Desfluran und Sevofluran aufzuzeigen.

Für jedes Gas, jedes Individuum und jede \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingung, wurden die Unterschiede in den skalierten Partialdrücken zwischen zwei Zeitpunkten berechnet, um die Formen der Ein- und Auswaschkurven zu charakterisieren. Bei der Einwaschphase wurde die schnelle Phase durch die skalierte Partialdruckdifferenz (scaled partial pressure, SPP) zwischen 5 min und 0 min (SPP5-SPP0) charakterisiert. Die langsame Phase der Einwaschphase wurde durch die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 30 min und 5 min (SPP30-SPP5) beschrieben. Für die Eliminierung wurde die schnelle Phase des Auswaschens durch die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 0 min und 5 min (SPP0-SPP5) bezeichnet, die langsame Phase durch die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 5 min und 30 min (SPP5-SPP30).

Die Sekundäranalyse der skalierten Partialdruckunterschiede wurde mittels einer Zwei-Wege-ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt (Sigmaplot® Version 13). Einzelne Analysen wurden für jede Phase des Ein- oder Auswaschens (schnelle Phase und langsame Phase), für die Aufnahme und Elimination, und für arterielle und gemischt-venöse Messungen durchgeführt. Die Datensätze wurden zunächst auf Normalität mit dem Shapiro-Wilk Test überprüft und auf gleiche Varianz (Brown-Forsythe) getestet; alle Datensätze bestanden beide Tests. Daraufhin wurde eine Zwei-Wege ANOVA (erster Faktor Gas mit zwei Stufen; zweiter Faktor \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung, mit drei Stufen) für wiederholte Messungen (sieben Schweine) durchgeführt, und wenn signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) festgestellt wurden, wurden alle paarweise Mehrfachvergleiche post hoc durchgeführt (Holm-Sidak-Methode).

Für jedes Gas und jede \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung wurden die Unterschiede zwischen P_{art} und P_{mv} zu jedem Zeitpunkt berechnet. Die Flächen unter

den Kurven ($P_{\text{art}}-P_{\text{mv}}$) gegen die Zeit wurden mit der Trapezregel berechnet, und die Flächen durch eine Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen analysiert. Wenn signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) festgestellt wurden, erfolgten alle paarweisen Mehrfachvergleiche post hoc (Holm-Sidak-Methode).

Die skalierten arteriellen Partialdruckdaten wurden analysiert, indem die t90- und t10-Werte verglichen wurden. Für jedes Tier, jedes Gas, und jede \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung wurden Datenpunkte für skalierte arterielle Signale während der Einwaschphase mit geraden Liniensegmenten verbunden, dann wurde aus dieser Kurve der Zeitpunkt bestimmt, an dem das skalierte Signal 0,90 (t90) erreicht.

Ebenso wurden die Datenpunkte für die skalierten arteriellen Signale während der Auswaschphase verbunden, und aus dieser Kurve wurde dann der Zeitpunkt bestimmt, an dem das skalierte Signal 0,10 (t10) erreichte. Unterschiede in den Mittelwerten zwischen Desfluran und Sevofluran, sowie zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen, wurden durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen bestimmt.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1 Massenspektrometrie (MMIMS) als Messmethode für die MIGET

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Protokolle an gesunden, an Ölsäureexponierten und den Tieren mit separater Ventilation des LUL zusammengefasst, da die Auswirkungen der experimentellen Behandlungen beide Methoden gleichermaßen betreffen.

Alle individuellen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen beider Techniken sind in der digitalen Beilage des Journal of Applied Physiology (53) dargestellt.

4.1.1 Vergleich der gemessenen \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilungen

In Abbildung 5 sind repräsentative Vergleiche der Retentions-/Exkretionskurven (RE) und der zugehörigen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen für ein Versuchstier mit normaler Lunge bei normaler Beatmung, Hypoventilation und Hyperventilation dargestellt.

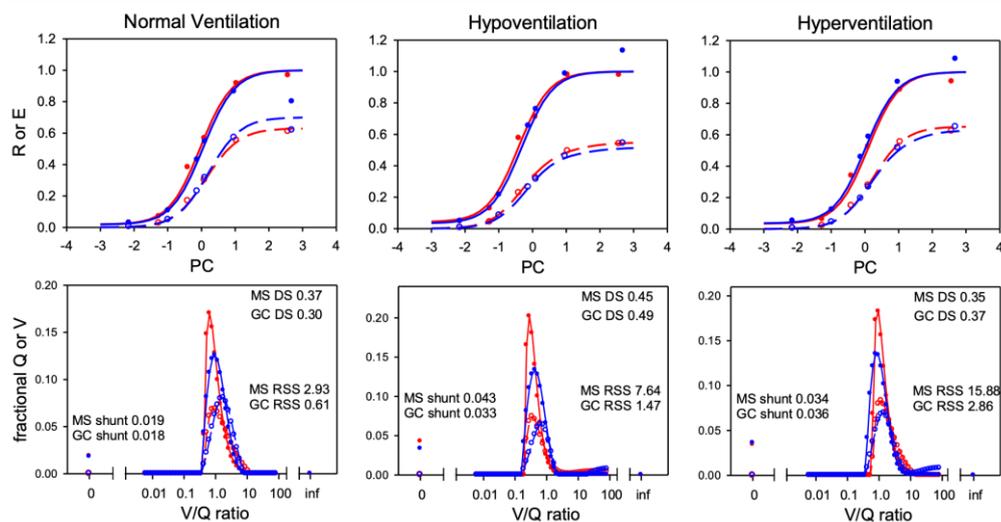


Abbildung 5. Retentions-Exkretionskurven und \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung Normale Lungen Retentions-Exkretionskurven oben und \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung unten für ein Versuchstier mit normalen, gesunden Lungen bei Normoventilation (links), Hypoventilation (Mitte), und Hyperventilation (rechts). Die Ergebnisse der MIGET mit GC sind blau, die der MIGET mit MMIMS rot dargestellt. Bei den RE Kurven sind gefüllte Kreise/Linien die Retentionswerte, offene Kreise/gestrichelte Linien die Exkretionswerte. Die X-Achse stellt den Ostwaldkoeffizienten als 10er Potenz dar.

Repräsentative Ergebnisse für ein Versuchstier mit ölsäuregeschädigter Lunge bei drei verschiedenen PEEP-Werten sind in Abbildung 6 dargestellt.

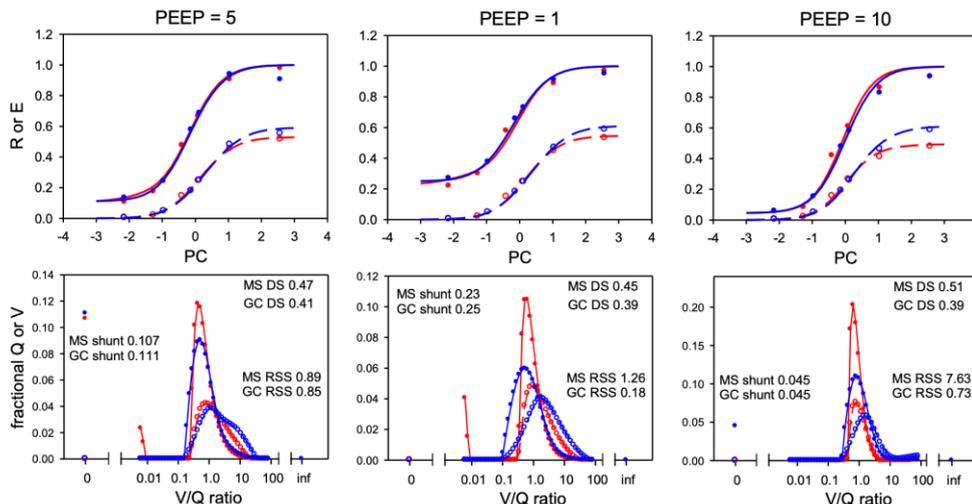


Abbildung 6. Retentions-Exkretionskurven und \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung für ein Versuchstier mit ölsäuregeschädigter Lunge bei drei verschiedenen PEEP Einstellungen. Symbolerklärungen in Abb 4.

Die Ergebnisse für ein Versuchstier mit selektiver LUL-Intubation sind in Abbildung 7 dargestellt.

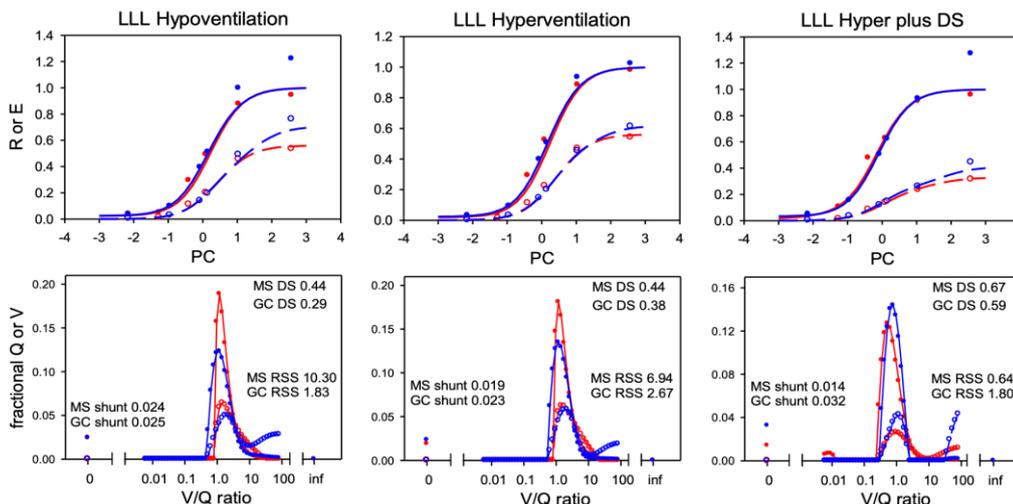


Abbildung 7. Retentions-Exkretionskurven und \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung für ein Versuchstier mit selektiver LUL-Intubation, bei selektiver Hypo- und Hyperventilation des LUL, und mit zusätzlichem Totraum. Symbolerklärungen in Abb 4.

Für jedes Experiment wurden die Perfusionsverteilungen miteinander verglichen, und die Ventilationsverteilungen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für zwei Stichproben miteinander verglichen.

Die mittleren \dot{V}_A/\dot{Q} -, logSD- und Skew- (Schiefe)-Werte, die auf herkömmliche Weise unter Einbeziehung aller 48 nicht-Shunt- und nicht-Totraum-Kompartimente berechnet wurden, sind in den Tabellen 3-5 aufgeführt. Für die Untergruppe der neun Experimente an Schweinen mit normaler Lunge (Tabelle 3) gab es keine Unterschiede zwischen den GC- und MMIMS-Ergebnissen für den mittleren \dot{V}_A/\dot{Q} der Ventilations- oder Perfusionsverteilungen (mittlere gepaarte Differenz, immer in der Reihenfolge MS-GC, für die Ventilationsverteilungen von 0,19, mittlere gepaarte Differenz für die Perfusionsverteilungen von 0,07; p 0,22 bzw. 0,39, gepaarte t-Tests).

Tabelle 3. Momente der \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung für CG und MMIMS bei normalen Lungen 48 Kompartimente ohne Shunt und Totraum. Mittelwerte \pm SD, MS stellt die MMIMS dar, GC den Gaschromatographen. MeanVQV ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Ventilationsverteilung, meanVQQ ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Perfusionssverteilung. LogSDV und logSDQ sind die logarithmische Standardabweichung der Ventilations- und Perfusionsverteilung. skewV and skewQ sind die Schiefe der Verteilungen.

	Normoventilation	Hypoventilation	Hyperventilation
MSmeanVQV	1.4 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2	2.3 \pm 0.5
GCmeanVQV	1.3 \pm 0.3	0.9 \pm 0.1	1.9 \pm 0.1
MSmeanVQQ	0.9 \pm 0.1	0.6 \pm 0.2	1.4 \pm 0.3
GCmeanVQQ	0.9 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1
MSlogSDV	0.3 \pm 0.1	0.6 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1
GClogSDV	0.6 \pm 0.1	0.9 \pm 0.6	0.9 \pm 0.2
MSlogSDQ	0.4 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1
GClogSDQ	0.5 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1
MSskewV	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.8	0.0 \pm 0.0
GCskewV	0.1 \pm 0.3	2.3 \pm 3.3	1.4 \pm 0.8
MSskewQ	-0.1 \pm 0.4	0.1 \pm 0.0	-0.1 \pm 0.2
GCskewQ	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1

Sowohl für logSDV als auch für logSDQ ermittelte die MMIMS-Methode schmalere Verteilungen (mittlere gepaarte Differenz für logSDV von 0,39, mittlere gepaarte Differenz für logSDQ von 0,17; $p=0,002$ bzw. 0,02, Vorzeichentest). Die Skew-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Methoden (mittlere gepaarte Differenz für skewV, 0,80; mittlere gepaarte Differenz für skewQ, 0,16; $p=0,50$ bzw. 0,09; Vorzeichentest). Die quantitativen Vergleiche der Modi schlossen die ölsäuregeschädigten Gruppen und die LLL-Beatmungsgruppen nicht ein, da die Verteilungen für diese Experimente erheblich von einem einzigen, normalen Modus abwichen. Die quantitative Bedeutung der Modi, die aus diesen nicht-normalen Verteilungen berechnet wurden, ist daher in Bezug auf Position, Streuung oder Form nicht interpretierbar.

Tabelle 4. Momente der \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung für CG und MMIMS bei ölsäuregeschädigten Lungen

48 Kompartimente ohne Shunt und Totraum. Mittelwerte \pm SD, MS stellt die MMIMS dar, GC den Gaschromatographen. MeanVQV ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Ventilationsverteilung, meanVQQ ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Perfusionssverteilung. LogSDV und logSDQ sind die logarithmische Standardabweichung der Ventilations- und Perfusionsverteilung. skewV and skewQ sind die Schiefe der Verteilungen.

	PEEP5	PEEP1	PEEP10
MSmeanVQV	1.7 \pm 0.4	2.2 \pm 0.6	1.4 \pm 0.3
GCmeanVQV	2.1 \pm 0.7	2.7 \pm 1.1	2.3 \pm 0.3
MSmeanVQQ	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3
GCmeanVQQ	0.9 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	1.1 \pm 0.4
MSlogSDV	0.4 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2
GClogSDV	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4
MSlogSDQ	0.6 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	0.3 \pm 0.0
GClogSDQ	0.8 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.6 \pm 0.1
MSskewV	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.4 \pm 0.5
GCskewV	0.3 \pm 0.5	0.1 \pm 0.5	2.2 \pm 1.1
MSskewQ	-0.7 \pm 0.8	-1.9 \pm 0.5	0.1 \pm 0.0
GCskewQ	0.4 \pm 0.2	-1.1 \pm 2.6	0.3 \pm 0.2

Tabelle 5. Momente der \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung für CG und MMIMS bei selektiver LUL Ventilation und zusätzlichem Totraum

48 Kompartimente ohne Shunt und Totraum. Mittelwerte \pm SD, MS stellt die MMIMS dar, GC den Gaschromatographen. MeanVQV ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Ventilationsverteilung, meanVQQ ist das mittlere \dot{V}_A/\dot{Q} der Perfusionssverteilung. LogSDV und logSDQ sind die logarithmische Standardabweichung der Ventilations- und Perfusionsverteilung. skewV and skewQ sind die Schiefe der Verteilungen.

	LULhypo	LULhyper	Hyper+DS
MSmeanVQV	2.3 \pm 0.3	2.4 \pm 0.4	2.3 \pm 0.4
GCmeanVQV	3.4 \pm 1.6	3.3 \pm 0.6	4.0 \pm 0.9
MSmeanVQQ	1.5 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	0.7 \pm 0.0
GCmeanVQQ	1.3 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3	0.8 \pm 0.1
MSlogSDV	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1
GClogSDV	1.2 \pm 0.4	1.1 \pm 0.1	1.9 \pm 0.1
MSlogSDQ	0.4 \pm 0.0	0.4 \pm 0.0	0.5 \pm 0.2
GClogSDQ	0.6 \pm 0.1	0.7 \pm 0.0	0.6 \pm 0.1
MSskewV	0.0 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2
GCskewV	1.6 \pm 1.2	2.2 \pm 0.6	3.5 \pm 1.6
MSskewQ	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	-0.1 \pm 0.6
GCskewQ	0.4 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.2

Ein Vergleich der gesamten \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnisse für die Versuchstiere mit normaler Lunge ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Regressionsanalyse zeigte keine lineare Abhängigkeit der Differenz vom Durchschnitt und die anschließend durchgeführten gepaarten t-Tests bestätigten, dass die kleinen Abweichungen (0,13 für GC, 0,038 für MMIMS) nicht signifikant

von Null abweichen ($p=0,24$ bzw. $0,06$). Bei den Bland-Altman-Diagrammen sind die y-Daten das geometrische Mittel von \dot{V}_A/\dot{Q} für die Ventilations- und Perfusionsverteilungen abzüglich des aus der Minutenventilation und dem Herzzeitvolumen berechneten \dot{V}_A/\dot{Q} (nach Korrektur für Totraum und Shunt). Die gestrichelte Linie markiert eine Differenz von Null, die mittlere Linie stellt die mittlere Differenz oder Verzerrung dar, und die obere und untere Linie stellen den Mittelwert $\pm 1,96$ SD dar (SD von $0,30$ für GC, $0,051$ für MMIMS)

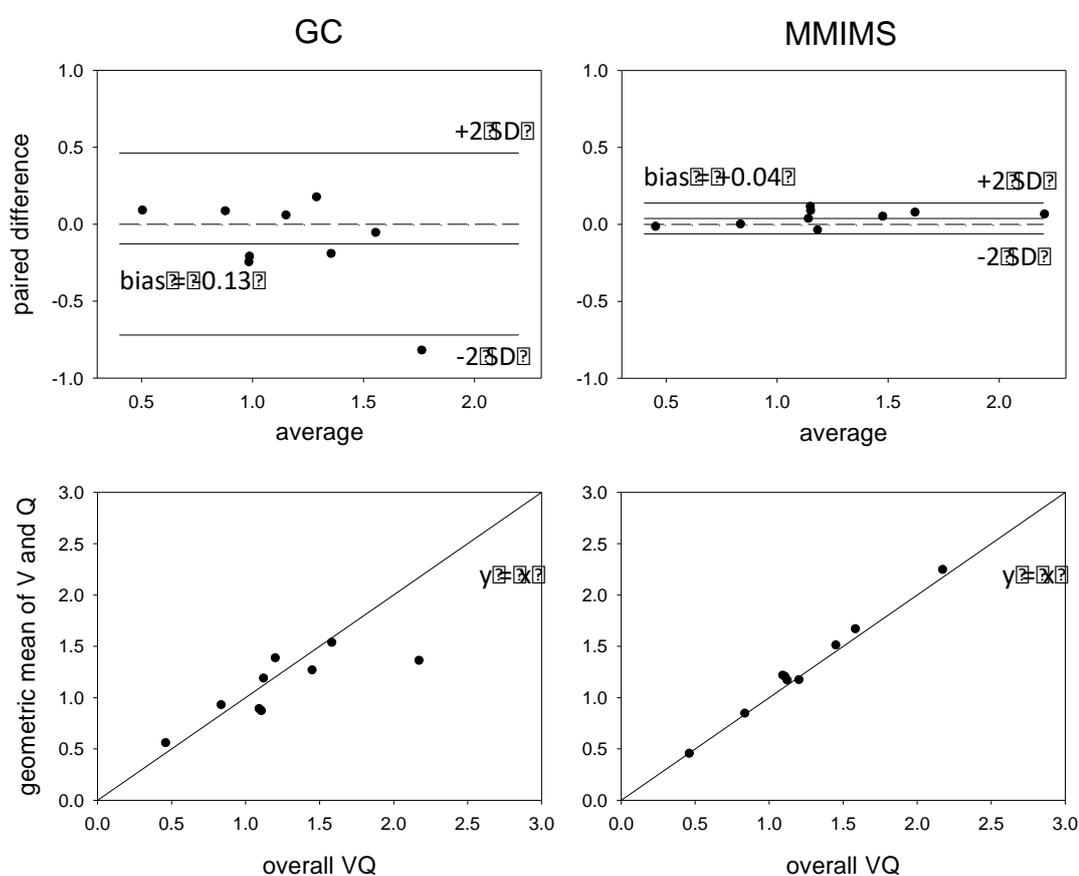


Abbildung 8. Vergleich des ermittelten Haupt- \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnisses (geometrisches Mittel) mit dem berechneten Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q} (Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q}) durch Bland-Altman-Diagramme (oben) und durch x-y-Streudiagramme im Vergleich mit der Identitätslinie (unten).

4.1.2 Vergleich der vorhergesagten PaO_2 Werte

Der aus den \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen für die GC- und MMIMS-Methoden vorhergesagte PaO_2 wird in Abbildung 9 mittels Bland-Altman-Analyse

mit dem gemessenen PaO_2 verglichen. Die Regressionsanalyse bestätigte keine lineare Abhängigkeit der Differenz vom Durchschnitt. Die Abweichung für beide Methoden (12,0 für GC, 4,6 für MMIMS) war signifikant von Null verschieden ($p=10^{-5}$ bzw. 0,030, gepaarter t-Test).

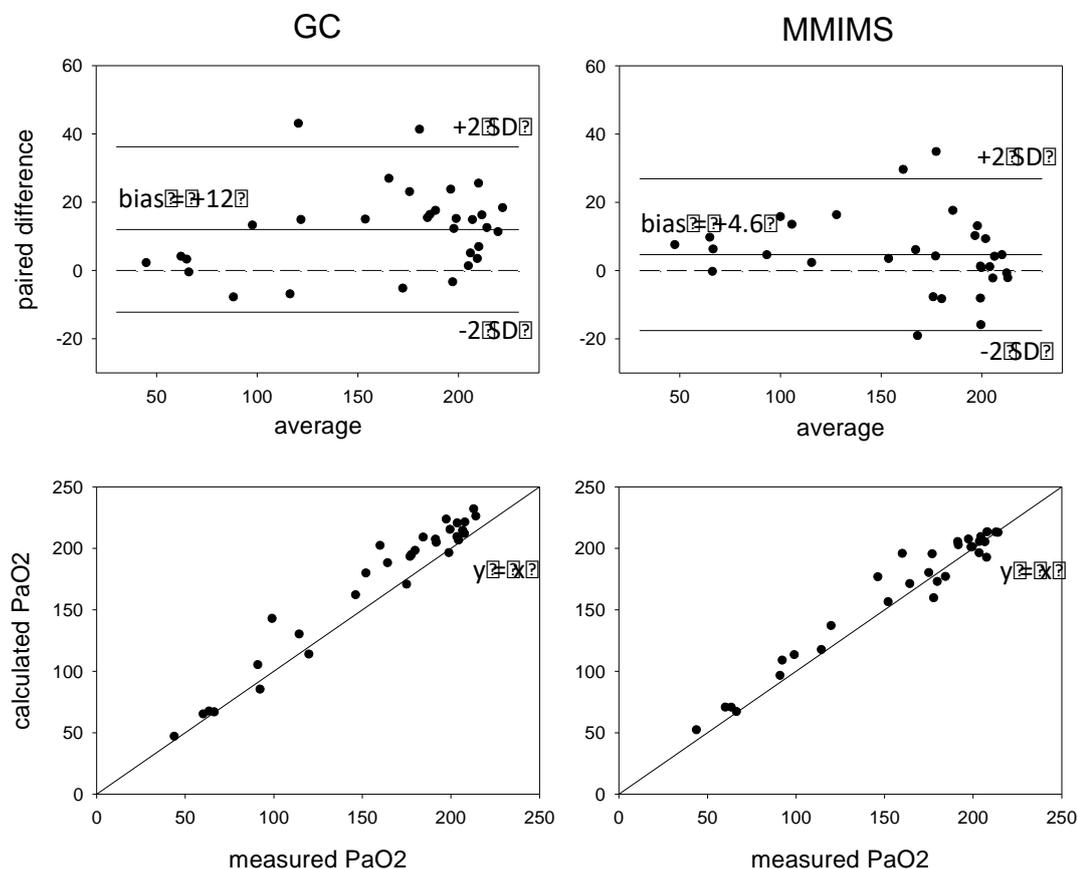


Abbildung 9. Vergleiche des mit GC (links) oder MMIMS (rechts) berechneten PaO_2 mit dem gemessenen PaO_2 durch Bland-Altman-Diagramme (oben) und x-y-Streudiagramme gegen die Identitätslinie (unten).

4.2 Methacholininduzierte Veränderung der Ventilations-Perfusions-Verteilung

4.2.1 Methacholininfusion

CO , MPAP, systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand sowie die arterielle Oxygenierung blieben im Vergleich zu den Ausgangsmessungen bei gesunden Versuchstieren während des ersten Versuchsschritts konstant. Das Einwaschen von Desfluran bis zu 1 MAC

hatte keinen Einfluss auf die allgemeine Hämodynamik, die Atemmechanik, die Ventilation oder den globalen Gasaustausch (Tabelle 6).

Durch Infusion verabreichtes Methacholin hatte signifikante Auswirkungen auf die Atemmechanik und den Gasaustausch. Das Herzzeitvolumen wurde nicht beeinflusst. Es trat eine periphere Vasodilatation auf, die sich in einem niedrigeren MAP und einem verringerten SVR zeigte. Der Gesamtwiderstand der Atemwege (R_{tot}) stieg um das Dreifache und der Atemwegsdruck (PAW_{peak}) verdoppelte sich nahezu ($p < 0,05$). Darüber hinaus führte die Methacholininfusion zu einem Rückgang des paO_2/F_{iO_2} -Verhältnisses ($p < 0,05$). Diese Effekte von Methacholin wurden durch die Desfluranaufnahme bis zu 1 MAC während der zweiten Ein- und Auswaschphase nicht beeinflusst (Tabelle 6).

Tabelle 6. Hämodynamische und Ventilationsdaten bei Versuchstieren vor und nach Methacholininfusion

Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. T1: Basisdaten Gesunde Lunge; T2: Ende der Desfluran Einwaschphase; T3 Ende der Desfluran Auswaschphase; T4: Basisdaten nach Methacholininfusion; T5: Ende der Desfluran Einwaschphase; T6 Ende der Desfluran Auswaschphase; * = $p < 0.05$ im Vergleich zu T1

	Gesunde Lunge (Kontrolle)			Methacholininfusion		
	Ausgangs- werte	DES Auf- nahme	DES Elimi- nation	Ausgangs- werte	DES Auf- nahme	DES Elimi- nation
AMV(l/min)	5,33 \pm 0,25	5,5 \pm 0,4	5,5 \pm 0,2	5,76 \pm 0,4	6,12 \pm 0,43	5,63 \pm 0,22
etCO ₂ (mmHg)	43 \pm 1	45 \pm 4	45 \pm 4	42 \pm 2	41 \pm 4	41 \pm 4
V _T (ml)	260 \pm 8	277 \pm 20	273 \pm 11	263 \pm 8	283 \pm 9	256 \pm 9
PAW _{peak} (cmH ₂ O)	18,9 \pm 0,1	18,3 \pm 0,2	18,7 \pm 0,1	30 \pm 3,7*	27,7 \pm 1,4*	30,9 \pm 4,3*
PAW _{mean} (cmH ₂ O)	9,5 \pm 0,1	9,4 \pm 0,1	9,6 \pm 0,1	12,0 \pm 0,9*	11,5 \pm 0,4*	11,9 \pm 0,9*
R _{tot} (cmH ₂ O/l/s)	6,6 \pm 0,2	5,9 \pm 0,3	5,7 \pm 0,4	20,1 \pm 2,4*	16,8 \pm 0,9*	19,7 \pm 4,3*
paO ₂ (mmHg)	172 \pm 12	189 \pm 6	194 \pm 0	103 \pm 59*	95 \pm 39*	87 \pm 36*
paCO ₂ (mmHg)	43 \pm 4	48 \pm 4	48 \pm 1	48 \pm 2	50 \pm 5	49 \pm 4
SaO ₂ (%)	100 \pm 0	99 \pm 1	99 \pm 1	98 \pm 1,5	94 \pm 8*	91 \pm 7*
pvO ₂ (mmHg)	43 \pm 1	41 \pm 1	43 \pm 4	37 \pm 2*	35 \pm 3*	37 \pm 1*
pvCO ₂ (mmHg)	52 \pm 1	54 \pm 5	56 \pm 1	61 \pm 3*	61 \pm 6*	60 \pm 7*
HF(1/s)	113 \pm 7	110 \pm 3	100 \pm 1	103 \pm 17	105 \pm 26	115 \pm 18
MAP(mmHg)	86 \pm 8	79 \pm 12	65 \pm 1	61 \pm 7*	57 \pm 5*	67 \pm 6
MPAP(mmHg)	21 \pm 1	21 \pm 2	20 \pm 1	23 \pm 2	24 \pm 2	26 \pm 2*
ZVD(mmHg)	6 \pm 1	6 \pm 1	7 \pm 1	7 \pm 1	10 \pm 2*	10 \pm 3*
HZV(l/min)	4,3 \pm 0,2	3,9 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	3,6 \pm 0,5	3,9 \pm 1,2	4,2 \pm 0,5
PVR(dyn*s/cm ⁵)	284 \pm 10	328 \pm 55	313 \pm 13	386 \pm 26*	312 \pm 71	333 \pm 89
SVR(dyn*s/cm ⁵)	1484 \pm 61	1497 \pm 308	1287 \pm 30	1197 \pm 160*	987 \pm 201*	1090 \pm 169*

Die Auswertung der MIGET Daten zeigt, dass die Infusion von Methacholin keinen Einfluss auf die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung hat. Lediglich die Shuntfraktion nahm zu. Die Daten sind in Tabelle 7 und Abbildung 10 dargestellt.

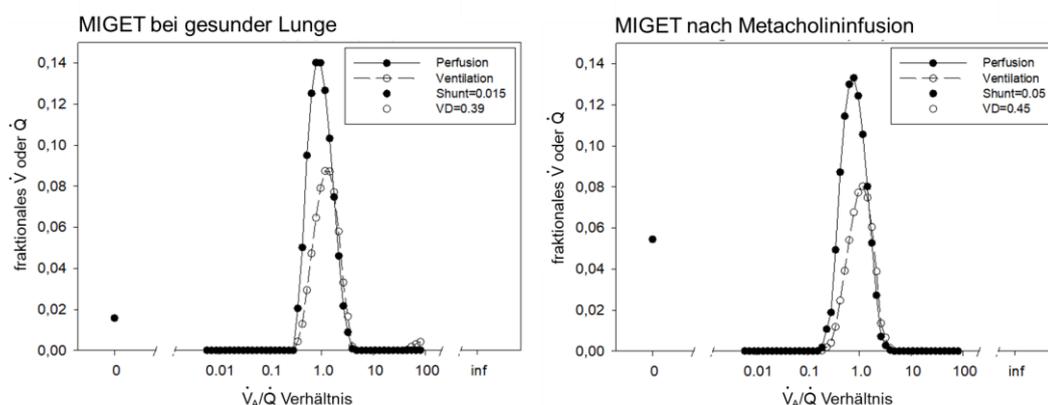


Abbildung 10. Fraktionale Ventilation und Perfusion, vor und nach Methacholininfusion, aufgetragen über die verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} Verhältnisse. Die Daten repräsentieren die gemittelten Daten der Momente der Ventilations- und Perfusionsverteilung aller Versuchstiere.

Tabelle 7. MIGET Parameter bei Versuchstieren mit gesunden Lungen und nach Methacholininfusion. Daten sind als Median und Interquartilabstand dargestellt; * $p < 0,05$ im Vergleich zur gesunden Lunge.

	Gesunde Lunge	Methacholininfusion
Alveoläre Ventilation		
%V im niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q}	0 (0)	0 (0)
%V im normalen \dot{V}_A/\dot{Q}	57,3 (16,1)	54,5 (3,5)
%V im hohem \dot{V}_A/\dot{Q}	4,7 (7,2)	0 (0)
V_D/V_T (%)	38 (9)	45,4 (3,5)
mittleres V_A	1,5 (0,32)	1,03 (0,02)
Pulmonale Perfusion		
Shunt (%)	1,6 (0,7)	4,8 (3,2) *
%Q im niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q}	0 (0)	0 (0)
%Q im normalen \dot{V}_A/\dot{Q}	97,7 (0,8)	95,3 (3,2)
%Q im hohen \dot{V}_A/\dot{Q}	0,2 (0,6)	0 (0)
mittleres Q	1,02 (0,36)	0,79 (0,05)
Globale Parameter		
log SDQ	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
log SDV	1 (0,5)	0,5 (0,1)
Genauigkeit		
RSS	2,7 (1)	1,3 (1)

4.2.2 Methacholininhalation

Hämodynamik, alveoläre Ventilation und Gasaustausch waren bei den Versuchstieren nach inhalativer Verabreichung von Methacholin beeinflusst (Tabelle 8). Der MPAP stieg an, während das HZV und der systemische Gefäßwiderstand konstant blieben. Der pulmonale

Gefäßwiderstand verdoppelte sich fast durch die Methacholininhalation. Der Gesamatemwegswiderstand erhöhte sich um das Fünffache, der maximale Atemwegsdruck mindestens verdoppelt und der Gasaustausch war stark beeinträchtigt. Diese durch die Methacholininhalation verursachten Veränderungen wurden durch 1 MAC Desfluran nicht beeinflusst.

Tabelle 8. Hämodynamische und Ventilationsdaten bei Versuchstieren vor und nach Methacholininhalation

Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. T1: Basisdaten Gesunde Lunge; T2: Ende der Desfluran Einwaschphase; T3 Ende der Desfluran Auswaschphase; T4: Basisdaten nach Methacholininhalation; T5: Ende der Desfluran Einwaschphase; T6 Ende der Desfluran Auswaschphase; * = $p < 0.05$ im Vergleich zu T1

	Gesunde Lunge (Kontrolle)			Methacholininhalation		
	Ausgangs- werte	DES Auf- nahme	DES Elimi- nation	Ausgangs- werte	DES Auf- nahme	DES Elimi- nation
AMV(l/min)	6.1 \pm 0.71	6.23 \pm 0.53	5.82 \pm 0.53	6.06 \pm 0.45	6.52 \pm 0.46	6.18 \pm 0.33
etCO ₂ (mmHg)	37 \pm 4	35 \pm 3	35 \pm 4	41 \pm 8	46 \pm 9*	50 \pm 7*
V _T (ml)	251 \pm 18	259 \pm 18	244 \pm 13	244 \pm 12	261 \pm 16	239 \pm 17
PAW _{peak} (cmH ₂ O)	15.5 \pm 1.1	15.1 \pm 1.4	16.2 \pm 1.7	32.6 \pm 4.6*	35.7 \pm 2.2*	37.7 \pm 4.1*
PAW _{mean} (cmH ₂ O)	8.3 \pm 0.4	8.3 \pm 0.4	8.4 \pm 0.5	10.4 \pm 2.5*	12.0 \pm 1.8*	12.3 \pm 2.2*
R _{tot} (cmH ₂ O/l/s)	5.6 \pm 0.9	4.9 \pm 0.6	5.9 \pm 0.8	25.1 \pm 5.1*	26.4 \pm 4.0*	29.4 \pm 6.6*
paO ₂ (mmHg)	210 \pm 16	204 \pm 15	209 \pm 19	74 \pm 19*	71 \pm 19*	70 \pm 18*
paCO ₂ (mmHg)	40 \pm 4	36 \pm 2	38 \pm 2	53 \pm 10*	61 \pm 10*	61 \pm 8*
SaO ₂ (%)	100 \pm 1	100 \pm 1	100 \pm 0	89 \pm 7*	90 \pm 7*	91 \pm 6*
pvO ₂ (mmHg)	43 \pm 2	42 \pm 4	42 \pm 2	34 \pm 4*	34 \pm 6*	37 \pm 6*
pvCO ₂ (mmHg)	47 \pm 4	45 \pm 4	46 \pm 4	61 \pm 6*	68 \pm 7*	67 \pm 4*
HF(1/s)	118 \pm 21	111 \pm 11	107 \pm 16	110 \pm 24	109 \pm 18	115 \pm 24
MAP(mmHg)	96 \pm 21	75 \pm 22	90 \pm 18	90 \pm 20	79 \pm 13	91 \pm 19
MPAP(mmHg)	19 \pm 3	17 \pm 2	18 \pm 3	29 \pm 7*	31 \pm 4*	31 \pm 4*
ZVD(mmHg)	6 \pm 2	7 \pm 1	7 \pm 2	9 \pm 2	10 \pm 2	9 \pm 3
HZV(l/min)	4.0 \pm 0.8	3.9 \pm 0.4	3.7 \pm 0.8	3.8 \pm 0.8	3.6 \pm 0.8	4.0 \pm 0.8
PVR(dyn*s/cm ⁵)	282 \pm 88	275 \pm 31	276 \pm 75	476 \pm 152*	506 \pm 89*	486 \pm 136 *
SVR(dyn*s/cm ⁵)	1868 \pm 621	1653 \pm 744	1887 \pm 737	1745 \pm 335	1561 \pm 284	1617 \pm 265

Die Methacholininhalation verstärkte das \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis, was sich in einer Verschiebung der mittleren Ventilation zu Regionen mit höherem \dot{V}_A/\dot{Q} und der mittleren Perfusion zu Regionen mit niedrigerem \dot{V}_A/\dot{Q} zeigte (Abbildung 11 und Tabelle 9). Die Totraumventilation (V_D/V_T) nahm während der Methacholininhalation ab, während der pulmonale Shunt anstieg.

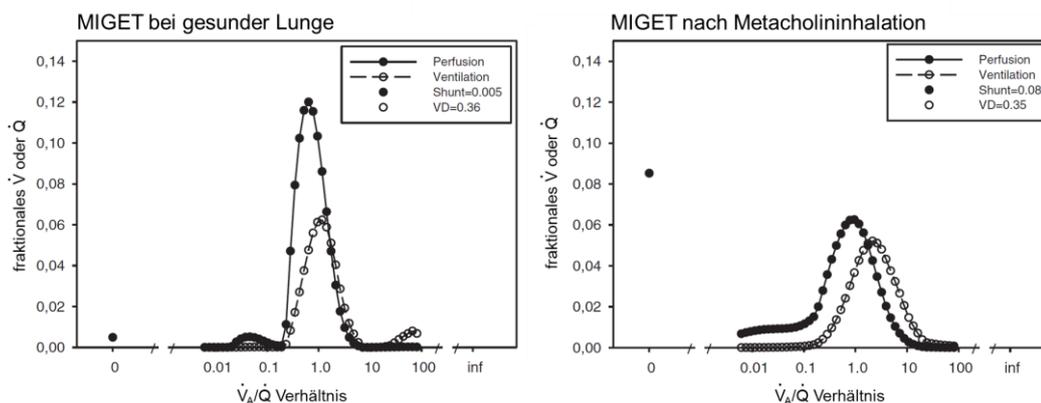


Abbildung 11. Fraktionale Ventilation und Perfusion vor und nach Methacholininhalation, aufgetragen über die verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} Verhältnisse. Die Daten repräsentieren die gemittelten Daten der Momente der Ventilations- und Perfusionsverteilung aller Versuchstiere.

Tabelle 9. MIGET Parameter bei Versuchstieren mit gesunden Lungen und nach Methacholininhalation. Daten sind als Median und Interquartilabstand dargestellt; * $p < 0,05$ im Vergleich zur gesunden Lunge.

	Gesunde Lunge	Methacholininhalation
Alveoläre Ventilation		
%V im niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q}	0 (0)	0.2 (0.4)*
%V im normalen \dot{V}_A/\dot{Q}	56.5 (9.4)	59.3 (3.5)
%V im hohem \dot{V}_A/\dot{Q}	2.3 (3.6)	2.5 (6)
V_D/V_T (%)	40 (9.8)	36.2 (11.1)*
mittleres V_A	1.31 (0.4)	2.05 (1.42)*
Pulmonale Perfusion		
Shunt (%)	0.8 (0.3)	5.8 (8.9)*
%Q im niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q}	0 (1.5)	7.6 (15.2)*
%Q im normalen \dot{V}_A/\dot{Q}	99.1 (2)	76.4 (17.8)*
%Q im hohen \dot{V}_A/\dot{Q}	0 (0.1)	0.2 (1)
mittleres Q	0.73 (0.09)	0.44 (0.21)
Globale Parameter		
log SDQ	0.6 (0.1)	1.3 (0.6)*
log SDV	1 (0.3)	0.9 (0.2)
Genauigkeit		
RSS	1.2 (0.4)	0.2 (0.2)

4.3 Pharmakokinetik von Desfluran

4.3.1 Arterielle Pharmakokinetik von Desfluran bei Methacholininfusion

Die Infusion von Methacholin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Desfluran. Der zeitliche Verlauf arteriellen Desfluran im Blut ist in Abbildung 12 dargestellt.

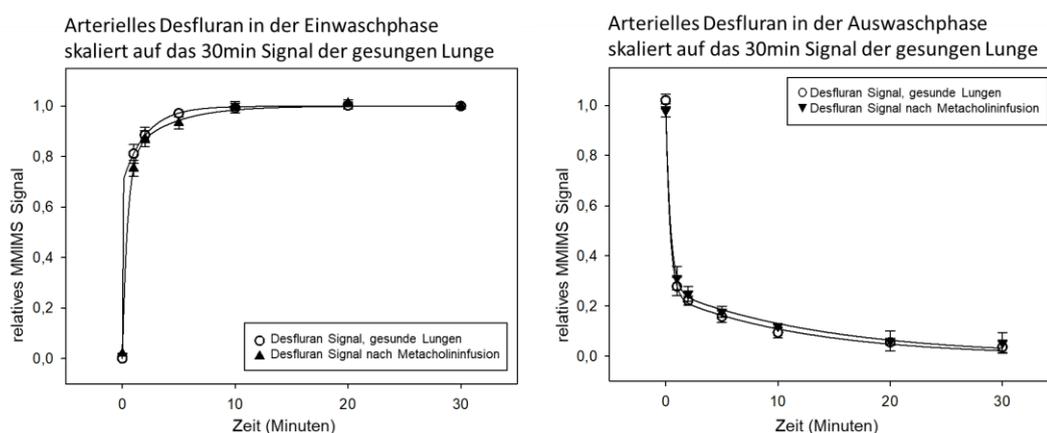


Abbildung 12. Arteriell Desfluran in der Ein- und Auswaschphase bei gesunden und Methacholin-geschädigten Lungen
Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung, skaliert auf das Plateau-Signal der gesunden Lunge

4.3.2 Arterielle und Gemischt-Venöse Pharmakokinetik von Desfluran bei Methacholininhalation

Der arterielle und gemischt-venöse Partialdruckverlauf von Desfluran konnte durch eine doppelte Exponentialfunktion beschrieben werden. Ohne Methacholin erreichte der arterielle Desfluranpartialdruck während der Einwaschphase nach 4,4 Minuten 90% des Plateaus (p90), in der Auswaschphase waren 90% (p10) nach 5,7 min aus dem Kreislauf eliminiert (Abb. 13). Während der methacholininduzierten Bronchokonstriktion verzögerten sich die Aufnahme in, und Elimination aus dem Blut. So wurden für 5 Vol% Desfluran 90% der Aufnahme oder Elimination aus dem Blut (p90, p10) nach 14,8 oder 14,9 Minuten

erreicht. Die Zeit bis zum Erreichen von 50 % des maximalen arteriellen Partialdrucks erhöhte sich von 0,5 auf 1,3 Minuten.

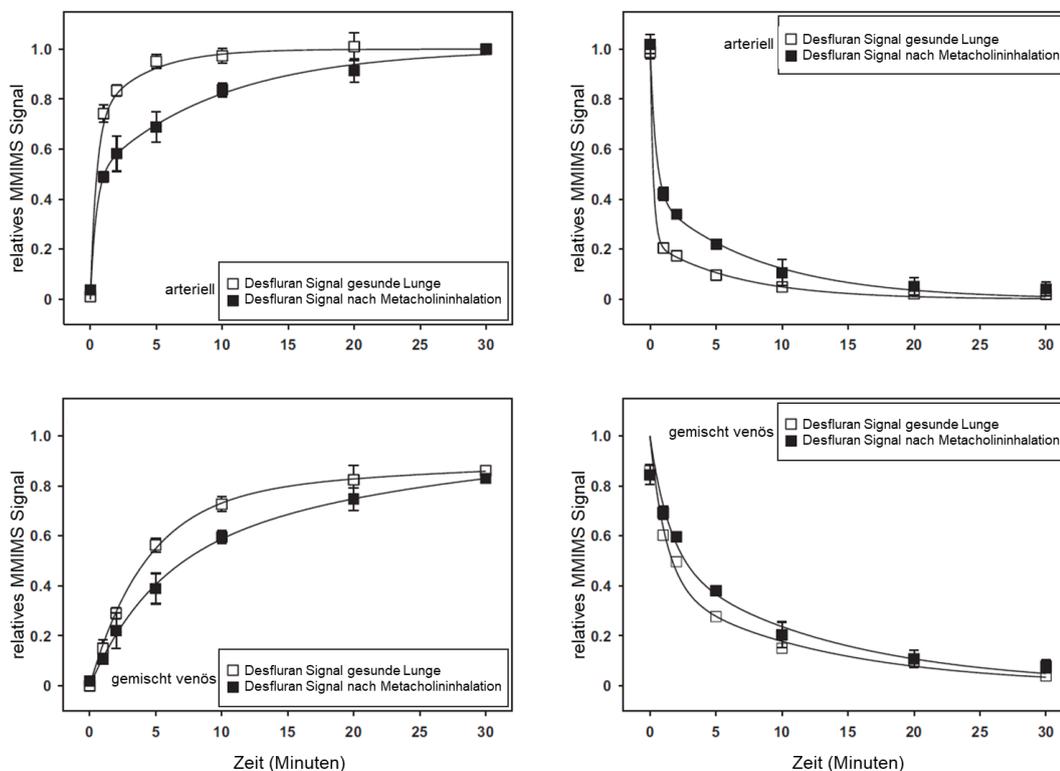


Abbildung 13. Arteriell des Desfluran in der Ein- und Auswaschphase, ermittelt mit der Micropore-Membrane-Inlet-Massenspektrometrie (MMIMS). Ein- (oben links) und Auswaschphase (oben rechts) von arteriellem, und Ein- (unten links) und Auswaschphase (unten rechts) von gemischt-venösem Blut vor und während der MCh-Vernebelung. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung aller Versuchstiere nach Skalierung der MMIMS-Signale im einzelnen Tier auf das arterielle Plateau nach 30 min dargestellt.

4.4 Arterielle und Gemischt-Venöse Pharmakokinetik von Isofluran bei Methacholininhalation

Der arterielle und gemischt-venöse Partialdruckverlauf von Isofluran konnte ebenfalls durch eine doppelte Exponentialfunktion beschrieben werden. Ohne Methacholin erreichte der arterielle Isofluranpartialdruck während der Einwaschphase nach 16,4 min 90 % des Plateaus (p90), in der Auswaschphase waren 90 % (p10) nach 27,8 min aus dem Kreislauf eliminiert (Abb. 14). Während der

methacholininduzierten Bronchokonstriktion, verzögerten sich ebenfalls die Aufnahme in, und die Elimination aus dem Blut. So wurden für 1 Vol% Isofluran 90% der Aufnahme bzw. Elimination aus dem Blut (p90 bzw p10) nach 35 bzw. 44 Minuten erreicht. Die Zeit bis zum Erreichen von 50% des maximalen arteriellen Partialdrucks erhöhte sich nicht (1,4 vs. 1,7 Minuten).

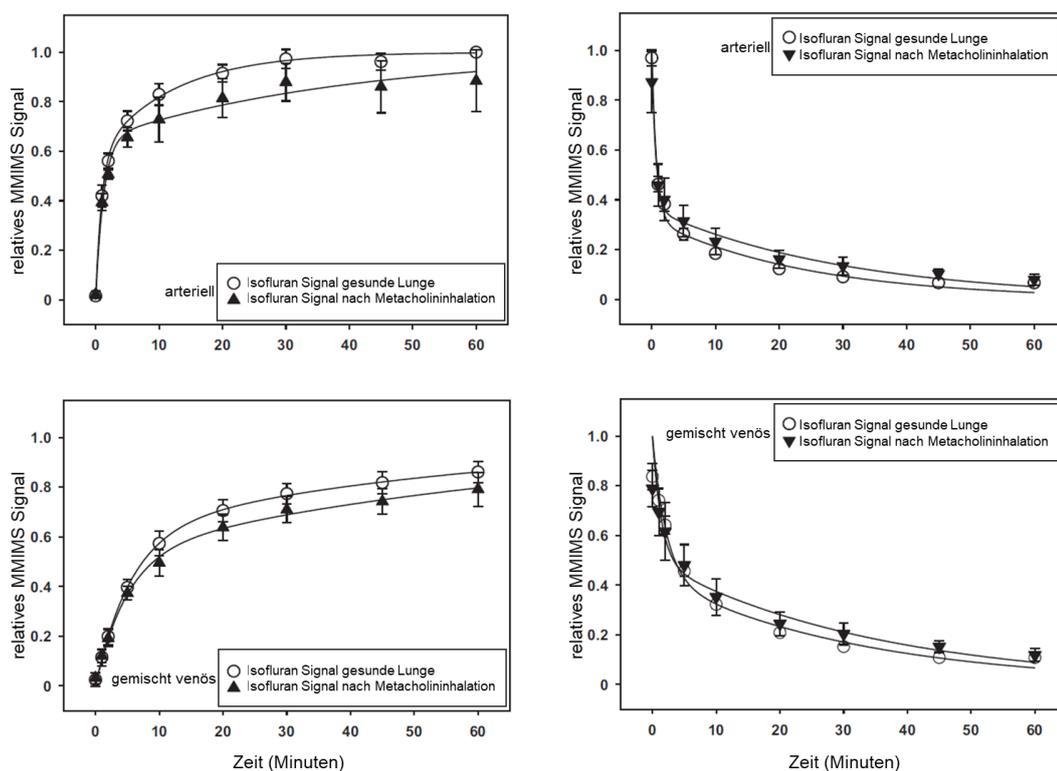


Abbildung 14. Arteriell und gemischt-venös Isofluran in der Ein- und Auswaschphase, ermittelt mit der Micropore-Membrane-Inlet-Massenspektrometrie (MMIMS). Ein- (oben links) und Auswaschphase (oben rechts) von arteriellem, und Ein- (unten links) und Auswaschphase (unten rechts) von gemischt-venösem Blut vor und während der MCh-Vernebelung. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung aller Versuchstiere nach Skalierung der MMIMS-Signale im einzelnen Tier auf das arterielle Plateau nach 60 min dargestellt.

4.5 Vergleich zwischen Desfluran und Isofluran

Ohne Methacholin erreichte Desfluran 90% des der arteriellen Plateaus (p90) 3,7-mal schneller als Isofluran, die Elimination aus dem arteriellen Blut war für Desfluran 4,9-mal schneller. Während der

methacholininduzierten Bronchokonstriktion verzögerten sich die Aufnahme und Ausscheidung beider volatiler Anästhetika, jedoch deutlicher bei Desfluran. So wurde der p90-Wert für Desfluran nur noch 2,4-mal schneller als Isofluran erreicht und der p10-Wert 3-mal schneller. Die Zeit bis zum Erreichen von 50 % des maximalen arteriellen Partialdruckes erhöhte sich durch Methacholin nur bei Desfluran (Tabelle 10).

Tabelle 10. Zeitspanne bis zum Erreichen von 50 % und 90 % der maximalen arteriellen Partialdrücke während der Einwasch- (p50, p90) und Auswaschphase (p50, p10). Des: Desfluran, Iso: Isofluran; Daten sind Mittelwert \pm Standardabweichung in Minuten; * Unterschiede zum entsprechenden gesunden Zustand an ($p < 0,05$); # Unterschiede zwischen der Isofluran- und der Desfluran-Gruppe ($p < 0,05$)

	Einwaschphase				Auswaschphase			
	Gesunde Lunge (Kontrolle)		Methacholin-inhalation		Gesunde Lunge (Kontrolle)		Methacholin-inhalation	
	Des	Iso	Des	Iso	Des	Iso	Des	Iso
p50 (Min)	0.5 \pm 0.3 #	1.4 \pm 0.3	1.3 \pm 0.3 *	1.7 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1 #	0.9 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1 *	1.4 \pm 0.4
p90 (Min)	4.4 \pm 1.6 #	16.4 \pm 7.0	14.8 \pm 3.0 *#	35.0 \pm 10,8 *	5.7 \pm 1.8 #	27.8 \pm 2.0	14.9 \pm 6.4 *#	43.6 \pm 8.5 *

4.5.1 Aufnahme und Elimination von Desfluran und Isofluran

Die Aufnahme von Desfluran (Abb. 15, links oben) erreichte nach einer Minute ihren Höhepunkt mit $1,87 \pm 0,24 \text{ ml(Dampf) \cdot kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und mit $0,90 \pm 0,25 \text{ ml(Dampf) \cdot kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ während der methacholininduzierten Bronchokonstriktion lediglich 48 % des gesunden Zustandes ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu erreichte Isofluran (Abb. 15 rechts oben) seinen Spitzenwert nach 2 Minuten mit $0,36 \pm 0,09 \text{ ml(Dampf) \cdot kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ bei gesunden Versuchstieren gegenüber $0,28 \pm 0,06 \text{ ml(Dampf) \cdot kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ während Methacholininhalation ($p = 0,11$).

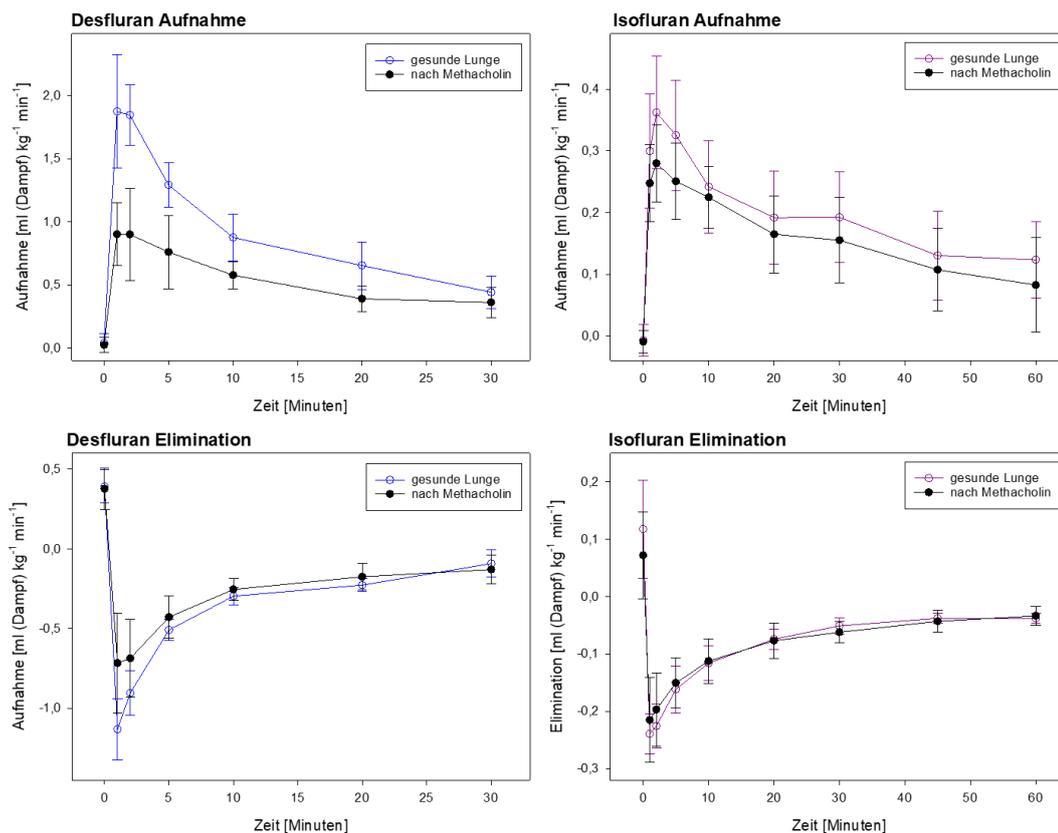


Abbildung 15. Berechnete absolute Aufnahme und Elimination von Desfluran und Isofluran.

Die Aufnahme (obere Paneele) und die Eliminierung (untere Paneele) aus dem arteriellen Blut vor und nach der Methacholinvernebelung. Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Die Datenpunkte entsprechen Milliliter Anästhetikum (Dampf) pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute.

Die Elimination war nach einer Minute für beide Anästhetika am größten, und zwar $1,13 \pm 0,19$ ml (gesund) versus $0,72 \pm 0,31$ ml(Dampf)·kg⁻¹·min⁻¹ (Methacholin, $p < 0,01$) für Desfluran (Abb. 15, links unten) und $0,24 \pm 0,04$ (gesund) versus $0,22 \pm 0,07$ ml(Dampf)·kg⁻¹·min⁻¹ (Methacholin, $p = 0,45$) für Isofluran (Abb. 15, rechts unten). Somit wurde die Eliminierung durch Methacholin in der Desfluran-Gruppe auf 64 % ($p < 0,01$) des gesunden Zustandes reduziert. Isofluran zeigte mit noch 92% des gesunden Zustandes keinen Unterschied.

Der Unterschied in der Gesamtaufnahme und -elimination für Isofluran (berechnet als Fläche unter der Kurve) war vor und während der methacholininduzierten Bronchokonstriktion nicht verändert. Bei

Desfluran war sie während der Aufnahme 25 ± 4 vs. 15 ± 3 ml(Dampf)·kg⁻¹ ($p < 0,001$) und während der Ausscheidung 9 ± 1 vs. 8 ± 3 ml (Dampf)·kg⁻¹.

4.6 Arterielle und gemischt venöse Kinetiken von Desfluran und Sevofluran bei drei verschiedenen, künstlich induzierten Ventilations-Perfusionsverhältnissen

Die Hämodynamik, Atmungsmechanik und Gasaustausch waren während der Aufnahme und Eliminierung von gleichzeitig verabreichtem Desfluran und Sevofluran stabil und wurden nicht systematisch von den wechselnden Konzentrationen der inhalierten Gase beeinflusst. Verglichen mit dem normalem \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand, erhöhte die Verabreichung von Dobutamin das Herzzeitvolumen von 3,3l/min auf 6,5l/min bei dem niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand, und die Verringerung der Atemfrequenz reduzierte die alveoläre Minutenventilation von 2,9l/min auf 2,0l/min. Bei dem hohem \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand reduzierte das Aufblasen des Vorhofballons das Herzzeitvolumen auf 2,2l/min, und die Erhöhung der Atemfrequenz erhöhte die alveoläre Ventilation auf 3,7l/min.

Die Einwaschkinetik der Desfluranpartialdrücke im arteriellen und gemischtvenösen Blut während sind in Abbildung 16, A-C, für die drei \dot{V}_A/\dot{Q} Zustände von: (1) normales \dot{V}_A/\dot{Q} von 0,91; (2) niedriges \dot{V}_A/\dot{Q} von 0,32; und (3) hohes \dot{V}_A/\dot{Q} von 1,73 dargestellt. Auswaschkinetik der Desfluranpartialdrücke sind in Abbildung 16 D-F dargestellt. Die Daten der Sevofluran-Kinetiken sind analog in Abbildung 17 dargestellt.

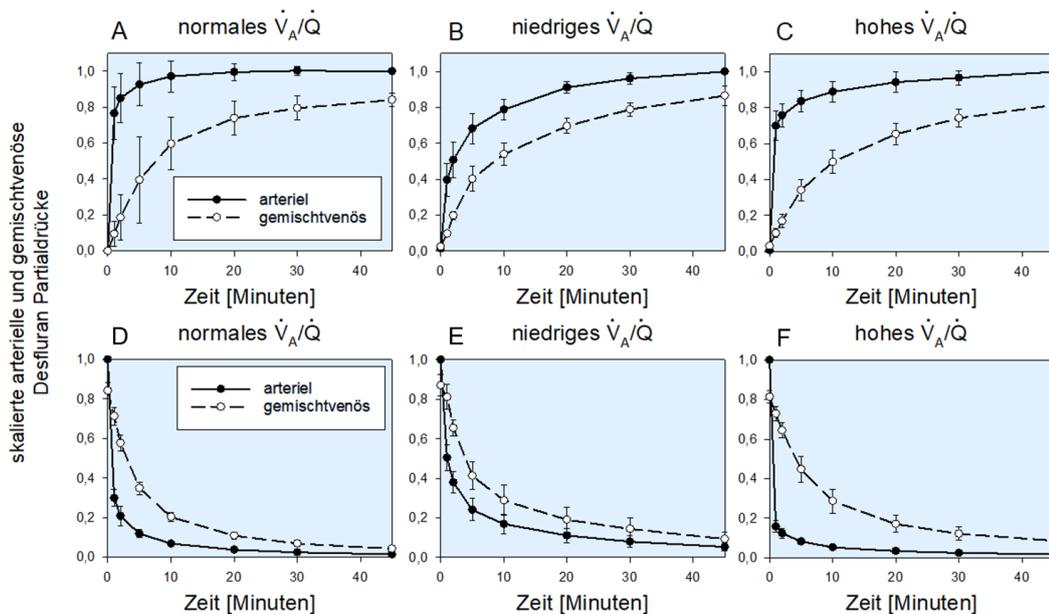


Abbildung 16. Skalierte Desfluran-Partialdrücke im arteriellen und im gemischtvenösen Blut.

Skalierte Partialdrücke im arteriellen (durchgezogene Linie mit gefüllten Kreisen) und im gemischtvenösen Blut (gestrichelte Linie mit offenen Kreisen) während der Einwaschphase (oben, A bis C) für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse (normal, niedrig und hoch). Daten sind Mittelwerte mit 99% Konfidenzintervall; Die skalierten Desfluran-Partialdrücke während der Eliminationsphase sind in den unteren Feldern (D bis F) dargestellt.

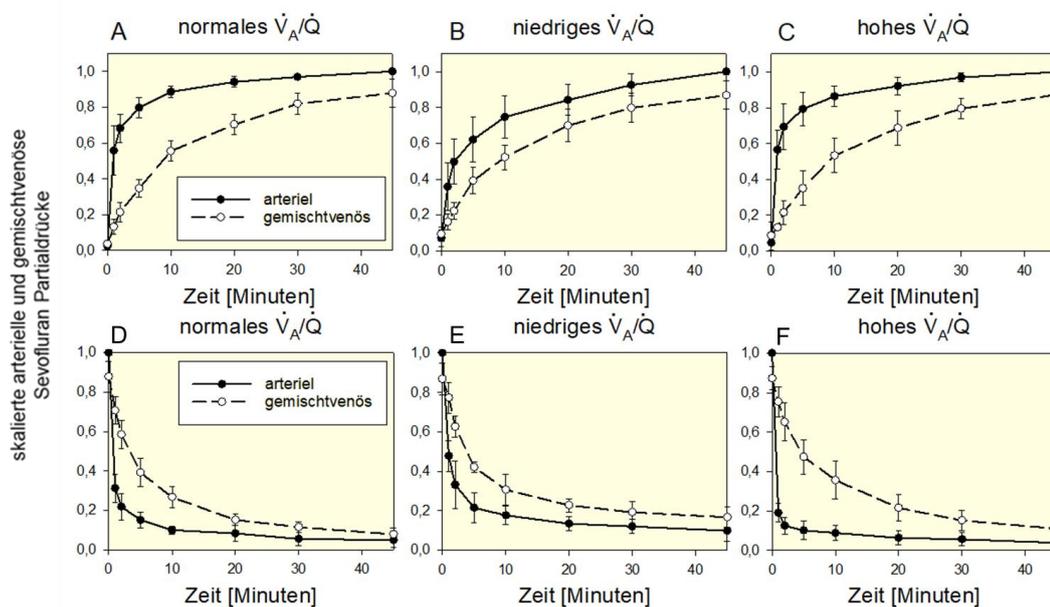


Abbildung 17. Skalierte Sevofluran-Partialdrücke im arteriellen und im gemischtvenösen Blut.

Skalierte Partialdrücke im arteriellen (durchgezogene Linie mit gefüllten Kreisen) und im gemischtvenösen Blut (gestrichelte Linie mit offenen Kreisen) während der Einwaschphase (oben, A bis C) für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse (normal, niedrig und hoch). Daten sind Mittelwerte mit 99% Konfidenzintervall; Die skalierten Sevofluran-Partialdrücke während der Eliminationsphase sind in den unteren Feldern (D bis F) dargestellt.

In Abbildung 18 sind die Ergebnisse für alle drei \dot{V}_A/\dot{Q} -Zustände für Desfluran bzw. Sevofluran dargestellt, wobei die Linien, die die Mittelwerte verbinden, zur besseren Lesbarkeit ohne KI oder Symbole gezeigt werden. Die Interventionen verlangsamten bei Desfluran (Abb. 18, links) den arteriellen Anstieg, wobei die Verlangsamung bei dem niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} -Zustand größer war. Die im gemischt-venösen Blut gemessene Kinetik wurde ebenfalls durch beide Interventionen verlangsamt, wobei die Verlangsamung bei hohem \dot{V}_A/\dot{Q} stärker ausfiel. Bei der Desfluran-Auswaschung verlangsamte ein niedriges \dot{V}_A/\dot{Q} im Vergleich zum normalen \dot{V}_A/\dot{Q} die arterielle Kinetik, während ein hohes \dot{V}_A/\dot{Q} die arterielle Kinetik beschleunigte. Die gemischt-venösen Kinetiken wurden jedoch durch beide \dot{V}_A/\dot{Q} -Störungen verlangsamt, und zwar der niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung parallel zur langsameren

arteriellen Elimination und im hohen \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand im gegensätzlich zur schnelleren arteriellen Elimination.

Bei Sevofluran (Abb. 18, rechts) verlangsamte der niedrige \dot{V}_A/\dot{Q} -Zustand das arterielle Aufnahme im Vergleich zum normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , während hohes \dot{V}_A/\dot{Q} kaum Auswirkungen auf die arterielle Aufnahme hatte. Im Vergleich zum normalem \dot{V}_A/\dot{Q} hatte keine der beiden Interventionen einen großen Effekt auf die gemischt-venöse Kinetik. Ähnlich wie bei Desfluran beschleunigte auch bei Sevofluran ein hohes \dot{V}_A/\dot{Q} die arterielle Kinetik, und ein niedriges \dot{V}_A/\dot{Q} verlangsamte sie, während beide Interventionen die gemischt-venöse Kinetik verlangsamten.

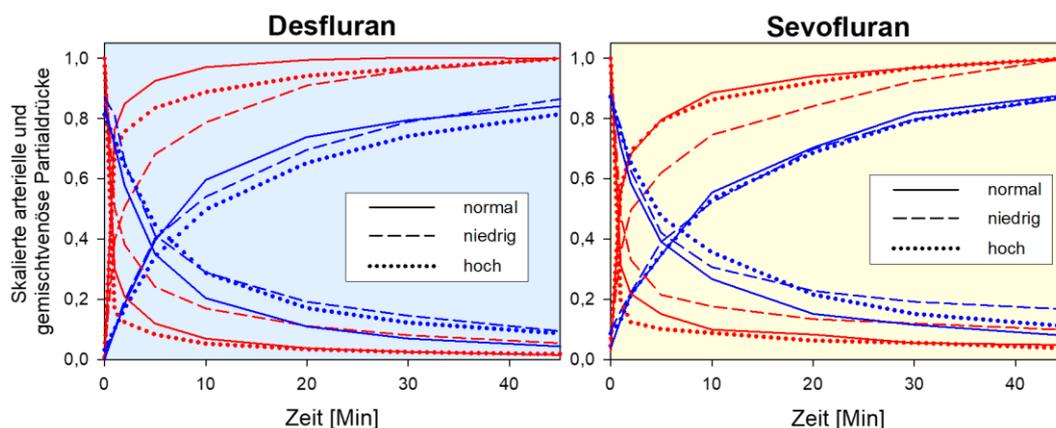


Abbildung 18. Aufnahme- und Eliminationskinetik von Desfluran und Sevofluran für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse.

Desfluran links, Sevofluran rechts; Normales \dot{V}_A/\dot{Q} wird mit durchgezogenen Linien dargestellt, niedriges \dot{V}_A/\dot{Q} mit gestrichelten Linien, und hohes \dot{V}_A/\dot{Q} mit gepunkteten Linien. Arterielle Messungen sind rot, gemischt-venöse Messungen sind blau dargestellt.

Zum besseren Vergleich von Desfluran und Sevofluran sind in Abbildung 19 die drei \dot{V}_A/\dot{Q} Zustände, jeweils mit beiden Gasen dargestellt. Bei fast allen Seite-an-Seite-Vergleichen war die Kinetik von Desfluran etwas schneller als die von Sevofluran, mit zwei Ausnahmen: Die Kinetik war bei der gemischt-venösen Aufnahme unter niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} annähernd gleich, und bei hohem \dot{V}_A/\dot{Q} war die gemischt-venöse Aufnahme von Sevofluran etwas schneller als die für Desfluran.

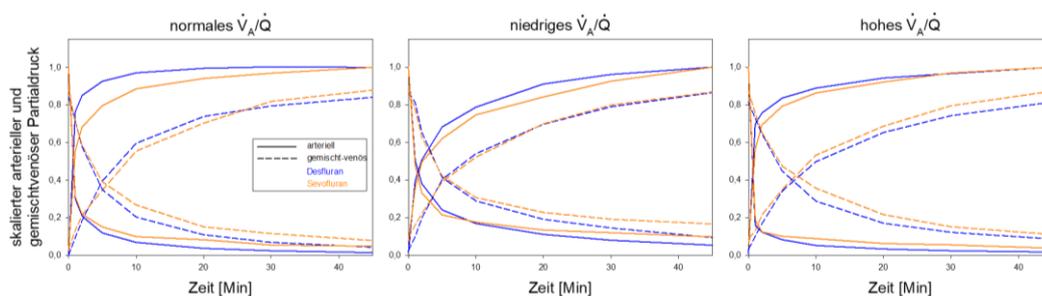


Abbildung 19. Seite-an-Seite-Vergleiche der Aufnahme- und Eliminationskinetik von Desfluran und Sevofluran für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind Symbole für den Zeitpunkt und KI weggelassen, und es werden nur die Linien dargestellt, die die Zeitpunkte verbinden. Desfluran in blau, Sevofluran in orange; arterielle Messungen durch durchgezogene Linien, gemischtvenöse durch gestrichelte Linien dargestellt.

Abbildung 20A zeigt Mittelwerte und KI der Einwaschphase, für die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 5 min und 0 min (SPP5-SPP0, der Schnellphasenformparameter für die Aufnahme) in Abhängigkeit vom Gas (Sevofluran *vs.* Desfluran), Probenort (arteriell *vs.* gemischtvenös) und \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand (normal, niedrig oder hoch). Bei arteriellen Proben ist die Größenordnung für SPP5-SPP0 im Vergleich zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen normal \approx hoch $>$ niedrig für beide Gase, wobei ein größerer SPP5-SPP0 eine schnellere Kinetik anzeigt. Bei der Desfluran-Aufnahme lagen die SPP5-SPP0-Werte bei $0,70 \pm 0,10$, $0,93 \pm 0,08$ und $0,82 \pm 0,07$ für die niedrigen, normalen und hohen \dot{V}_A/\dot{Q} Zustände (Mittelwert \pm 95% CI). Bei der Sevofluran-Aufnahme betragen sie $0,55 \pm 0,06$, $0,77 \pm 0,04$ und $0,75 \pm 0,08$. Die ANOVA-Analyse ergab, dass sich bei beiden Gasen der SPP5-SPP0-Wert der Gruppe mit hohem \dot{V}_A/\dot{Q} von dem der Gruppe mit niedriger \dot{V}_A/\dot{Q} , sowie der Wert der Gruppe mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} von dem der Gruppe mit niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} unterschied. Der normale \dot{V}_A/\dot{Q} unterschied sich von dem hohem \dot{V}_A/\dot{Q} für Desfluran, aber nicht für Sevofluran. Bei den arteriellen Proben war die Desfluran-Aufnahme schneller als bei Sevofluran. Bei den gemischt-venösen Proben war bei Desfluran die Reihenfolge normal $>$ niedrig $>$ hoch, und alle drei Unterschiede waren in der ANOVA-Analyse signifikant. Die \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingung beeinflussten die gemischten venösen Messungen für

Sevofluran kaum. Die gemischt-venöse Kinetik von Desfluran war schneller als die von Sevofluran,

Abbildung 20B zeigt Mittelwerte und KI der Aufnahmeperiode für die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 30 min und 5 min (SPP30-SPP5, der Formparameter der langsamen Phase der Aufnahme). Bei arteriellen Proben war die Größenordnung für SPP30-SPP5 für beide Gase im Vergleich zwischen \dot{V}_A/\dot{Q} Zuständen niedrig > hoch \approx normal. Für beide Gase unterschied sich die normale \dot{V}_A/\dot{Q} -Gruppe von der niedrigen und für Sevofluran zusätzlich die hohe von der niedrigen. Bei den arteriellen Proben war das Sevofluran schneller als Desfluran. Bei den gemischt-venösen Proben war die Reihenfolge von SPP30-SPP5 bei Desfluran hoch > niedrig > normal, aber die Unterschiede waren gering. Bei Sevofluran machte der \dot{V}_A/\dot{Q} Zustand für gemischt-venöse Messungen keinen Unterschied. Die gemischt-venöse Kinetik von Sevofluran war in der langsamen Phase der Aufnahme schneller als die von Desfluran.

Abbildung 20C zeigt Mittelwerte und KI der Eliminationsperiode für die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 0 Minuten und 5 Minuten (SPP0-SPP5, der Schnellphasenformparameter für die Elimination). Bei den arteriellen Proben war die Größenordnung für SPP0-SPP5 im Vergleich zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} -Zuständen für beide Gase hoch > normal > niedrig. Bei der Desfluran-Elimination betrugen die SPP0-SPP5-Werte $0,76 \pm 0,04$, $0,88 \pm 0,02$ und $0,92 \pm 0,01$ für die niedrigen, normalen und hohen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen. Beim Auswaschen mit Sevofluran betrugen die SPP0-SPP5-Werte $0,79 \pm 0,05$, $0,85 \pm 0,03$ und $0,90 \pm 0,03$. Die drei Zustände (normal *vs.* niedrig, normal *vs.* hoch und hoch *vs.* niedrig) unterschieden sich für Sevofluran. Bei Desfluran waren die Unterschiede zwischen normal und niedrig sowie zwischen hoch und niedrig signifikant. Bei den arteriellen Proben entsprach die Geschwindigkeit der Desfluranelimination in etwa der Geschwindigkeit der Sevofluranelimination. Bei den gemischt-venösen Proben war die

Reihenfolge von SPP0-SPP5 für beide Gase normal > niedrig > hoch, die Unterschiede waren aber gering, und keiner der Unterschiede zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} -Gruppen war für keines der Gase signifikant. In den gemischt-venösen Proben waren die Eliminationsgeschwindigkeiten von Sevofluran und Desfluran gleich.

Abbildung 20D zeigt Mittelwerte und KI der Eliminationsperiode für die skalierte Partialdruckdifferenz zwischen 5 min und 30 min (SPP5-SPP30, der Formparameter der langsamen Phase der Elimination). Für arterielle Desfluranproben war die Größenordnung niedrig > normal > hoch, und die Vergleiche normal *vs.* niedrig, und hoch *vs.* niedrig zeigten eine Differenz. Bei den arteriellen Sevofluran-Proben zeigte sich die Reihenfolge normal \approx niedrig > hoch und die Vergleiche zwischen normal *vs.* hoch, und zwischen niedrig *vs.* hoch wiesen ebenfalls eine Differenz auf. Bei den gemischt-venösen Proben stellte sich die Größenordnung für SPP5-SPP30 für beide Gase im Vergleich zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} Zuständen als hoch > normal > niedrig dar, und nur bei Sevofluran waren Unterschiede zwischen normal *vs.* niedrig und hoch *vs.* niedrig zu finden. Bei der Bewertung sowohl der arteriellen als auch der gemischt-venösen Proben wiesen Desfluran- und Sevofluran-Auswaschung eine ähnliche Kinetik der langsamen Phase auf.

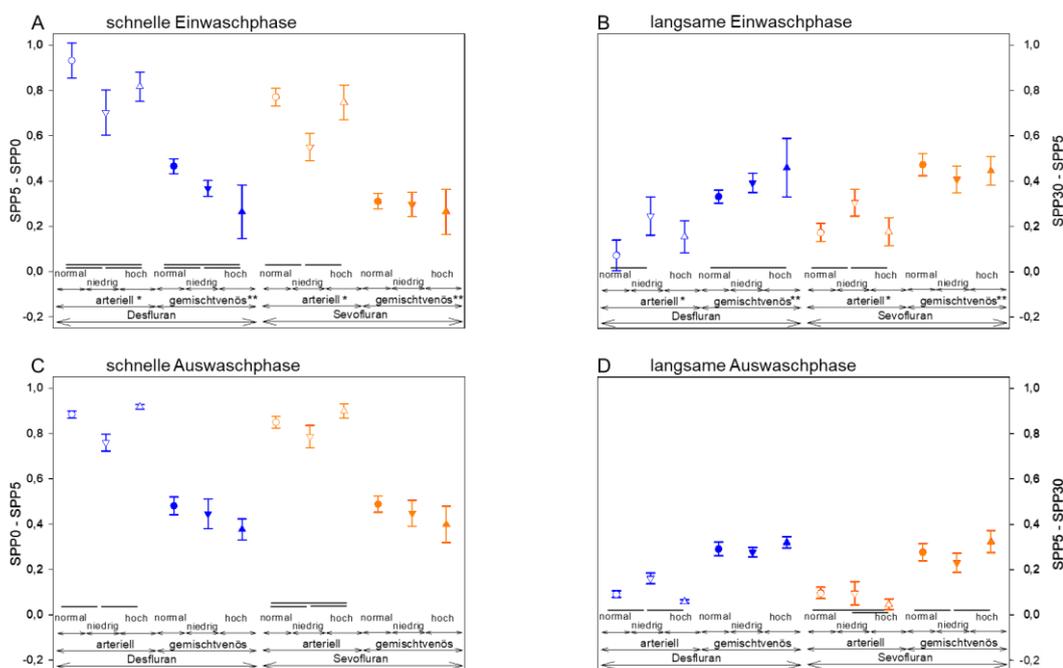


Abbildung 20. Mittelwerte und 95 %-KI für die Parameter der Kurvenform, die die schnellen und langsamen Phasen der Ein- und Auswaschung beschreiben. Die schnellen Phasen der Einwaschkurven sind durch die Differenz des skalierten Partialdrucks zwischen 5 min und 0 min ($SPP5 - SPP0$; A, oben links), die langsamen Phasen durch die Differenz zwischen 30 min und 5 min gekennzeichnet ($SPP30 - SPP5$; B, oben rechts). Beim Auswaschen (unten, C und D) sind die schnellen bzw. langsamen Phasen durch $SPP0 - SPP5$ (C, unten links) bzw. $SPP5 - SPP30$ (D, unten rechts) gekennzeichnet. "normal", "niedrig", "hoch" stehen für das Verhältnis von Ventilation/Perfusions (\dot{V}_A/\dot{Q}) Zustand (Kreis = normaler, umgedrehtes Dreieck = niedriger und Dreieck = hoher \dot{V}_A/\dot{Q}); offen = arteriell, gefüllt = gemischtvenös. Desfluran in blau, Sevofluran in orange. Overhead-Linien, die \dot{V}_A/\dot{Q} Bedingungen verbinden zeigen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Bedingungen aus der ANOVA-Analyse an. Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Desfluran und Sevofluran der arteriellen (*) und der gemischten venösen (**) Proben.

Abbildung 21, oben (A bis C), zeigt die Ergebnisse für die Partialdruckdifferenzen ($P_{art} - P_{mv}$) des Anästhetikums in Abhängigkeit von der Zeit für die Aufnahmeperiode. In Abbildung 21 unten (D bis F) sind die Ergebnisse der Partialdruckdifferenzen ($P_{mv} - P_{art}$) in Abhängigkeit von der Zeit für den Eliminationszeitraum dargestellt.

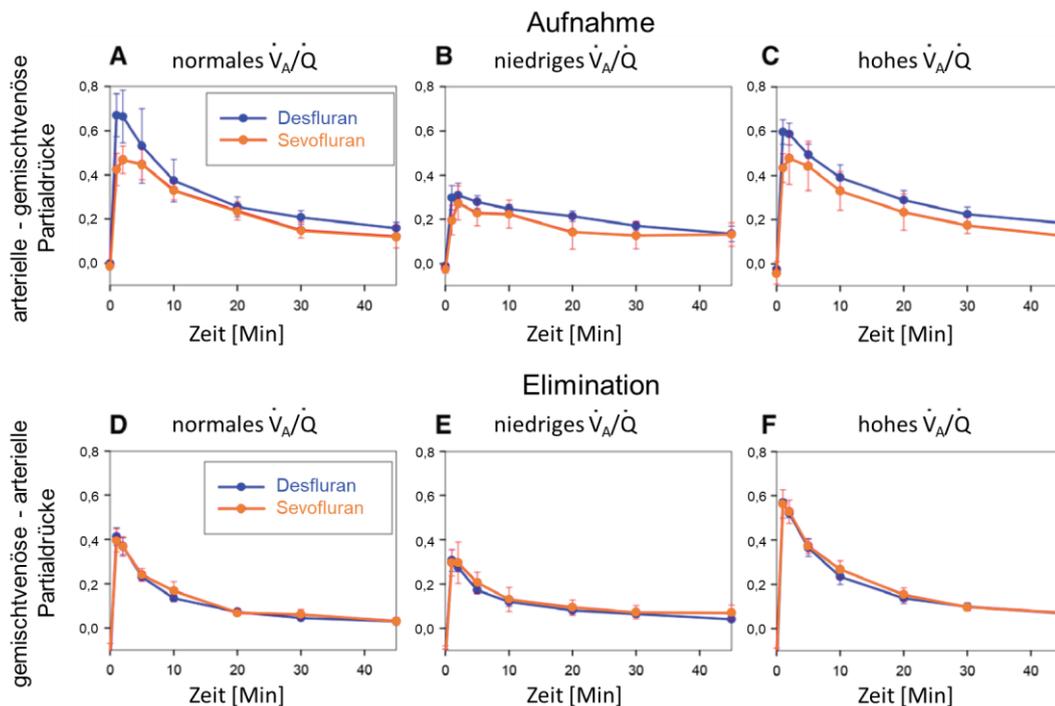


Abbildung 21. Verhältnis zwischen arteriellen und gemischt-venösen, skalierte Partialdrücken.

Arterielle minus gemischt-venöse skalierte Partialdruckdifferenzen während der Aufnahmeperiode (oben, A bis C), für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse (normal, niedrig und hoch). Die gemischt-venösen minus arteriellen skalierten Partialdruckdifferenzen während der Eliminationsphase sind in den unteren Feldern (D bis F) dargestellt. Desfluran ist in blau dargestellt, Sevofluran in orange. Mittelwerte und 95%-KI, keine Ausreißer ausgeschlossen.

Tabellen 11 und 12 zeigen die Flächen unter den Kurven für die Diagramme aus Abbildung 21 und die Ergebnisse der Zwei-Wege-ANOVA für wiederholte Messungen. Es bestand ein Zusammenhang zwischen einem höheren \dot{V}_A/\dot{Q} und einer stärkeren Trennung zwischen dem arteriellen und dem gemischtvenösen Partialdrücken sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Elimination.

Tabelle 11. Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen für die Fläche unter der Kurve (AUC) – Gasaufnahme ($P_{art}-P_{mv}$) und paarweisen Mehrfachvergleiche (Holm-Sidak)

Gasaufnahme	Desfluran			Sevofluran		
	normales \dot{V}_A/\dot{Q}	niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	hohes \dot{V}_A/\dot{Q}	normales \dot{V}_A/\dot{Q}	niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	hohes \dot{V}_A/\dot{Q}
AUC Mean	13.27	9.17	13.73	10.79	7.33	11.07

Zwei Wege ANOVA für wiederholte Messungen für AUC $P_{art}-P_{mv}$

Quelle der Variation	df	SS	MS	F	P
subject	6	42.25	7.04		
gas	1	56.97	56.97	61.17	<0.001
gas x subject	6	5.59	0.93		
\dot{V}_A/\dot{Q}	2	147.8	73.9	11.07	0.002
\dot{V}_A/\dot{Q} x subject	12	80.11	6.68		
gas x \dot{V}_A/\dot{Q}	2	1.29	0.64	0.32	0.733

Paarweise Multiple Vergleiche für AUC $P_{art}-P_{mv}$

Comparison	Diff of Means	t	P
des vs. sevo	2.33	7.82	<0.001
hi vs. lo	4.15	4.25	0.003
nl vs. lo	3.78	3.87	0.004
hi vs. nl	0.38	0.39	0.707

Tabelle 12. Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen für die Fläche unter der Kurve (AUC) – Gaselimination ($P_{mv}-P_{art}$) und paarweisen Mehrfachvergleiche (Holm-Sidak)

Elimination	Desfluran			Sevofluran		
	normales \dot{V}_A/\dot{Q}	niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	hohes \dot{V}_A/\dot{Q}	normales \dot{V}_A/\dot{Q}	niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	hohes \dot{V}_A/\dot{Q}
AUC Mean	4.49	4.29	7.84	4.96	4.97	8.33

Zwei Wege ANOVA für wiederholte Messungen für AUC $P_{mv}-P_{art}$

Quelle der Variation	df	SS	MS	F	P
subject	6	14.45	2.41		
gas	1	3.09	3.09	26.71	0.002
gas x subject	6	0.69	0.12		
\dot{V}_A/\dot{Q}	2	108.36	54.18	74.65	<0.001
\dot{V}_A/\dot{Q} x subject	12	8.71	0.73		
gas x \dot{V}_A/\dot{Q}	2	0.10	0.05	0.09	0.919

Paarweise Multiple Vergleiche für AUC $P_{mv}-P_{art}$

Comparison	Diff of Means	t	P
sevo vs. des	0.54	5.17	0.002
hi vs. lo	3.46	10.73	<0.001
hi vs. nl	3.36	10.43	<0.001
nl vs. lo	0.10	0.30	0.767

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der t90- (Zeit für das skalierte Signal bis zum Erreichen von 90 % seines endgültigen Wertes bei der Aufnahme) und t10-Analysen (Zeit für das skalierte Signal bis zum Erreichen von 10 % seines anfänglichen Wertes bei der Eliminierung) für die arteriellen Ein- und Auswasch-Daten. Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der ANOVA für Versuchstiere, \dot{V}_A/\dot{Q} -Gruppen und Datenpunkte für t90

dar. Bei der t10-Analyse erreichten drei Tiere in der Gruppe mit niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} nach 45 Minuten nicht 10%. Diese Datenpunkte wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden t10-Datenpunkte bestanden die Tests auf Normalität und Gleichheit der Varianz nach log-Transformation, und die Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen wurde mit den log-transformierten Daten durchgeführt.

Tabelle 13. Arterieller t90 (Einwaschphase) und t10 (Auswaschphase)

Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. t90 ist die Zeit, in der der skalierte arterielle Partialdruck 90 % seines Wertes 45 Minuten-Wertes erreicht; t10 ist die Zeit, in der der skalierte arterielle Partialdruck 10 % seines 45 Minuten-Wertes erreicht. $\$p < 0,05$ zwischen den Gasen; $*p < 0,05$ gegenüber der Kontrolle innerhalb desselben Gases; $\#p < 0,05$ gegenüber niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} innerhalb desselben Gases

	Desflurane	Sevoflurane
	t90 [min]	t90 [min]
normales \dot{V}_A/\dot{Q}	4.59 \pm 4.3 ^{\$}	12.49 \pm 3.63 ^{\$}
niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	19.0 \pm 2.5 ^{*\$}	25.68 \pm 6.18 ^{*\$}
hohes \dot{V}_A/\dot{Q}	12.68 \pm 7.2 ^{*\$}	15.46 \pm 5.36 ^{#\$}
	t10 [min]	t10 [min]
normales \dot{V}_A/\dot{Q}	6.18 \pm 1.12 ^{\$}	12.52 \pm 6.36 ^{\$}
niedriges \dot{V}_A/\dot{Q}	23.2 \pm 6.64 [*]	31.77 \pm 3.88 [*]
hohes \dot{V}_A/\dot{Q}	3.64 \pm 1.11 ^{*#\$}	9.15 \pm 8.07 ^{*#\$}

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die gemessenen Retentionen und Exkretionen der Inertgase sowie die rekonstruierten \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen stimmten eng zwischen Gaschromatographie und Massenspektrometrie überein, und der mit beiden Methoden vorhergesagte p_aO_2 korrelierte gut mit dem jeweils gemessenen. Die MMIMS ermöglicht eine schnellere Messung von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen, ist weniger anspruchsvoll als die Gaschromatographie und liefert vergleichbare Ergebnisse.

Inhaliertes Methacholin führte im Gegensatz zu infundiertem Methacholin bei Schweinen zu einer schweren Bronchokonstriktion und einer ausgeprägt inhomogenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung, die der Exazerbation von Asthma beim Menschen ähnelt. Darüber hinaus verzögerte die methacholininduzierte Bronchokonstriktion sowohl die Aufnahme als auch die Elimination von Desfluran und Isofluran, wobei die Löslichkeit der Inhalationsanästhetika die Pharmakokinetik erheblich beeinflusst: das höher lösliche Isofluran war weniger betroffen als das relativ unlösliche Desfluran.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Desfluran und Sevofluran unter normalen, niedrigen und hohen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen wurde die schnellere arterielle Kinetik für Desfluran bei der Aufnahme und der Elimination unter allen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen beibehalten. Die niedrige \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung verringerte die Unterschiede zwischen den Inhalationsanästhetika im skalierten arteriellen Partialdruck zwischen 0 und 5 Minuten, während die hohe \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung diese Unterschiede im Vergleich zum niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung auf einen Wert erhöhte, der sich den normalen Bedingungen annäherte oder diese übertraf. Die gemischt-venösen Kinetiken waren langsamer als die arteriellen und wurden weniger durch die \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingung beeinflusst.

5.2 MMIMS und Gaschromatographie für MIGET

5.2.1 Vergleich der beiden Methoden

Die Multiple Inertgas Eliminationstechnik (MIGET) wurde seit ihrer Einführung im Jahr 1974 (47) in zahlreichen Studien zur Untersuchung von Gasaustauschstörungen bei verschiedenen Lungenerkrankungen und in Tiermodellen (36–39, 46), in der Sportphysiologie (69) und bei Untersuchungen des Gasaustauschs während der Allgemeinanästhesie (44) eingesetzt.

Es gibt derzeit keine Möglichkeit, die vollständige \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung in einem bestimmten Fall zu kennen und folglich keinen absoluten Referenzstandard für die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen. Das Ziel der Studie I war daher ein direkter Vergleich der Methoden Gaschromatographie (GC) und Massenspektrometrie (MS), wobei davon ausgegangen wurde, dass die tatsächlich zugrundeliegenden \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen unbekannt bleiben. Die drei Interventionsprotokolle wurden so konzipiert, dass sie ein breites Spektrum an \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen hervorrufen und nicht, um die Auswirkungen der experimentellen Behandlungen zu testen.

Der wichtigste Vergleich zwischen diesen beiden Methoden wurde durch den Kolmogorov-Smirnov (KS) Test für zwei Stichproben (55) durchgeführt. Die visuelle Inspektion und die statistische Analyse zeigen eine enge Übereinstimmung zwischen den Methoden. Beim KS-Test für zwei Stichproben überschritt eine von 64 D-Statistiken den Schwellenwert für die Signifikanz, während bei der Nullhypothese 3 von 64 D-Statistiken den kritischen Wert überschreiten würden. Der KS-Test für zwei Stichproben, der auf die kumulative Verteilung von anteiligem \dot{Q} und anteiligem \dot{V} angewandt wurde, ist ein nichtparametrischer Ansatz, der die gesamte Verteilung, einschließlich der Shunt- und Totraumkompartimente, bewertet und Unterschiede in Y-Richtung (höhere oder kürzere Modi) sowie Unterschiede in X-Richtung (Änderungen der Position dieser Modi) berücksichtigt. Der KS-

Test mit zwei Stichproben wurde für den Vergleich kumulativer Wahrscheinlichkeitsverteilungen entwickelt und eignet sich gut für den Vergleich kumulativer Verteilungen von Fluss und Ventilation, die gemeinsame Merkmale mit Wahrscheinlichkeitsverteilungen aufweisen. Genauso wie Wahrscheinlichkeiten, können Blutfluss und Ventilation nicht negativ sein, so dass kumulative Verteilungen monoton ansteigend sein müssen. Außerdem liegen die anteiligen Flüsse wie die Wahrscheinlichkeitsverteilung zwischen Null und Eins, und die kumulativen Kurven müssen sich Asymptoten entweder Null oder Eins annähern, wenn sich \dot{V}_A/\dot{Q} der negativen bzw. positiven Unendlichkeit nähern.

Der Vergleich der beiden Methoden erfolgte auch durch eine quantitative Analyse der Momente der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen für die Experimente an Tieren mit normaler Lunge, bei denen die Verteilungen einem einzigen Normalmodus sehr nahekamen. Die konventionelle Berechnung der Momente, die die Shunt- und Totraumkompartimente ausschließt, aber alle 48 verbleibenden \dot{V}_A/\dot{Q} -Kompartimente einschließt, wurde in früheren Studien für qualitative Vergleiche von \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen verwendet (10, 21). Es wird jedoch anerkannt, dass die quantitative Bedeutung dieser Momente nicht spezifiziert ist, wenn die Verteilungen mehr als einen Modus oder einen Modus enthalten, der deutlich von einer Normalverteilung abweicht. Die Lage der Hauptmodi auf der \dot{V}_A/\dot{Q} -Achse stimmte zwischen den beiden Methoden sowohl für die Beatmungsverteilungen als auch für die Perfusionsverteilungen recht gut überein (Tabelle 2, Normal). Die Analyse der logarithmischen Standardabweichungen zeigt einen subtilen Unterschied zwischen den Methoden, der bei der visuellen Inspektion der Datensätze deutlich wird: MIGET von MMIMS tendiert dazu, engere Verteilungen zu erhalten als MIGET von GC, selbst mit einem größeren Glättungsfaktor im \dot{V}_A/\dot{Q} -Berechnungsalgorithmus (Z 400 für MMIMS, Z 40 für GC). Die Auswahl von Z 400 für MMIMS wurde empirisch gewählt, um die

engeren \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen von MMIMS besser mit den mit den \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen von GC in Einklang zu bringen. Es ist zu beachten, dass die ursprüngliche Auswahl von $Z = 40$ für die GC-Methode ebenfalls empirisch erfolgte (9).

Es gibt mehrere mögliche Gründe für die Tendenz des MMIMS-Ansatzes, engere Verteilungen zu ermitteln als der GC-Ansatz. Erstens sind einige dieser Unterschiede auf den Algorithmus zurückzuführen, der zur mathematischen Wiederherstellung der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen aus den Retentions- und Exkretionsdaten (RE) verwendet wird und nicht auf Unterschiede in den RE-Daten an sich. Zweitens zeigen wiederholte Messungen von Gaspartialdrücken an derselben Flüssigkeitsprobe tendenziell eine höhere Präzision für die MMIMS-Messungen als für die GC-Messungen (für Desfluran zum Beispiel liegt der Variationskoeffizient in 0,9% Kochsalzlösung bei weniger als 1%). Es ist möglich, dass eine höhere Präzision die Wiederherstellung von engeren \dot{V}_A/\dot{Q} -Modi ermöglicht. Die Messgenauigkeit ist aber wahrscheinlich nur ein kleiner Teil der Gesamtpräzision, die Messfehler, Probenentnahmefehler, Kathetereffekte bei der Probenahme, und physiologische Schwankungen umfasst (70). Eine andere mögliche Erklärung ist, dass die GC-Daten enger gekoppelt sind als die MMIMS-Daten, was zu einer intrinsischen Glättung führt. So würde sich beispielsweise ein Fehler bei der Messung des Gasverdünnungsvolumens während des Extraktionsprozesses auf alle sechs Gasmessungen auswirken, während die Messungen des Gaspartialdruckes durch MMIMS nahezu unabhängig sind.

Erwartungsgemäß war es am schwierigsten, die Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden zu vergleichen, wenn die \dot{V}_A/\dot{Q} -Kurven am komplexesten waren, z.B. für ölsäuregeschädigte Lungen bei niedrigem PEEP. Dies steht im Einklang mit der allgemeinen Natur inverser Probleme, bei denen die Wiederherstellung komplexer Details schwieriger ist und stärker von statistischen Schwankungen beeinflusst

wird als die Wiederherstellung einfacher Kurven (71). Die Herausforderung der zuverlässigen Rekonstruktion komplexer \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen ist am einfachsten mit einem Versuchsplan zu bewältigen, der wiederholte Messungen und Mittelwertbildung vorsieht.

5.2.2 Vergleich mit externen Standards

Normale Lungen weisen einen einzigen, engen \dot{V}_A/\dot{Q} -Modus auf. Die nicht geschädigten Lungen wurden über einen weiten Bereich der Gesamtventilation untersucht, um zu beurteilen, ob sich die Position des wiederhergestellten \dot{V}_A/\dot{Q} -Modus um einen angemessenen Betrag verschiebt. Beide Methoden ergaben eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q} . Die Verzerrung war in beiden Fällen minimal, wobei MIGET durch MMIMS engere Grenzen der Übereinstimmung ergab. Dies zeigt, dass die massenspektrometrische Methode nicht nur in der Genauigkeit mit der Gaschromatographie vergleichbar ist, sondern möglicherweise präziser ist.

Beide Methoden zeigten eine kleine, statistisch signifikante positive Abweichung für den vorhergesagten PaO_2 . Dieses ist zu erwarten, da der PaO_2 , der aus \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen berechnet wird, weder den nicht-pulmonalen Rechts-Links-Shunt (bronchialer Blutfluss und thebesische Venen) noch die geringen Auswirkungen der Diffusionsbegrenzung berücksichtigt (45).

5.2.3 Vor- und Nachteile der Methoden

Da bei der GC-Methode der größte Teil des Inertgases aus der Blutprobe in eine Gasphase extrahiert wird, lässt sich naturgemäß mehr des verfügbaren Inertgases für die Analyse verwenden, was tendenziell zu einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) in Bezug auf das instrumentelle Messrauschen führt. Infolgedessen verträgt die GC-Methode geringere Inertgas-Infusionsraten bei minimaler

Beeinträchtigung der Datenqualität, während MMIMS eine minimale Infusionsrate für akzeptable Rohmesssignale erfordert. Das gesamte Messrauschen wird jedoch neben dem SNR des Geräts durch mehrere Faktoren bestimmt, z.B. durch kumulierte Fehler bei der Probenbehandlung und -manipulation. MMIMS reduziert diese Art von Fehlern erheblich, da keine Extraktion der Gase und weitere Probenbehandlung erforderlich ist. Die direkte und automatisierte Analyse sollte auch die Abhängigkeit von standortspezifischen Schwankungen in der Extraktionstechnik und die Abhängigkeit vom Bediener verringern und dadurch die Reproduzierbarkeit zwischen Labors und zwischen verschiedenen Studien im selben Labor verbessern.

Die Methoden unterscheiden sich auch in Bezug auf die Fehlertoleranz bei der Probenentnahme. Bei der MMIMS-Methode werden die Blutproben durch relativ enge Kanäle gepresst und sie reagiert viel empfindlicher auf kleine Gerinnsel in der Probe als die GC-Methode. MMIMS ist theoretisch empfindlicher gegenüber kleinen Luftblasen in den Blutproben, da diese im Verhältnis zur Probe große Mengen der unlöslichen Gase absorbieren können. Im Gegensatz dazu wird bei der GC-Methode die Blutprobe im Rahmen des Extraktionsprozesses einem großen Gasvolumen ausgesetzt, so dass kleine Blasen in den Proben weniger problematisch sind.

Die Extraktion des Inertgases aus dem Blut in die Gasphase stellt eine große Einschränkung für die Gesamtanalysezeit dar (45, 48). Darüber hinaus werden die GC-Peaks bei der üblicherweise manuell in das Programm eingegeben, das die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen berechnet (45, 46), mit dem Ergebnis, dass in der Praxis die \dot{V}_A/\dot{Q} -Informationen in der Regel erst mehrere Stunden nach einer Messung verfügbar sind. Im Gegensatz dazu sind die mit der MMIMS-Methode erhaltenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen innerhalb von Minuten nach jeder Messung verfügbar.

Bei kleinen Versuchstieren, bei denen eine repetitive Abnahme von Blutproben notwendig ist um Mittelwerte zu bilden, oder ein Verlauf durch mehrere Proben dargestellt werden soll, ist der MMIMS-Ansatz somit besser geeignet.

Schließlich erfordert MIGET *by* MMIMS zwar spezielle Fähigkeiten und Schulungen für die Infusionsvorbereitung und die Probenentnahme, aber die Methode ist weit weniger anspruchsvoll, was die technischen Fähigkeiten zur Durchführung der Messungen angeht.

Die MIGET *by* MMIMS hat durch die Automatisierung der Probenhandhabung das Potenzial, \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungsbestimmungen auch für nicht spezialisierte Labore zugänglich zu machen.

5.3 Metacholininduzierte \dot{V}_A/\dot{Q} -Veränderungen

Methacholin stimuliert Muscarinrezeptoren und bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur. Der M1-Rezeptor, der sich in der Alveolarwand befindet, ist wahrscheinlich an einer parenchymatischen Reaktion beteiligt, während der M3-Rezeptor, der sich in der glatten Muskulatur der Atemwege befindet, für die Auswirkungen auf die Atemwege verantwortlich ist (72). Aerosolisiertes Methacholin führt zu einer Verengung sowohl der Atemwege als auch des Parenchyms, indem es die verschiedenen Rezeptoren beeinflusst. Die veränderte \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung resultiert möglicherweise aus der Heterogenität der Ventilationsverteilung, die durch eine übermäßige parenchymale Verzerrung zustande kommt und durch eine uneinheitliche Reaktion der peripheren Atemwege verursacht wird (73).

Die Infusion von Methacholin induzierte eine Bronchokonstriktion und beeinträchtigte die arterielle Oxygenierung. Die Modi der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung bleiben während der Methacholin-Infusion praktisch unverändert, die Shuntfraktion aber ist erhöht. Ein ausgeprägtes Ungleichgewicht der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung konnte nicht erzeugt werden.

Da man davon ausgehen kann, dass der Blutfluss zu den Lungen homogen ist, also das infundierte Methacholin gleichmäßig in der Lunge verteilt wird, könnte das Fehlen der kollateralen Ventilation beim Schwein (74, 75) das Ausbleiben eines \dot{V}_A/\dot{Q} -Ungleichgewichtes begründen.

Die Inhalation von Methacholin induzierte ein \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis durch Verstärkung niedriger und hoher \dot{V}_A/\dot{Q} -Regionen sowie Reduktion der normalen pulmonalen Perfusion und führte zu einem Shunt; beides beeinträchtigt die arterielle Oxygenierung und folglich den gemischtvenösen PO_2 . Außerdem deuten Anstiege des endtidalen CO_2 und des $PaCO_2$ sowie des $PvCO_2$ auf eine Abnahme der alveolären Ventilation hin. Der Mittelwert der Ventilationsverteilung verschob sich in Richtung von Bereichen mit höheren \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen. Darüber hinaus war der pulmonale Gefäßwiderstand signifikant erhöht. Somit führte inhaliertes Methacholin zu einer ungleichmäßigeren Verteilung der Lungenpathologie, die einem asthmaähnlichen Zustand nahezu ähnlich ist (76) und mit einer akuten Exazerbation von menschlichem Asthma vergleichbar ist (77).

Der Atemwegswiderstand hat sein Maximum in Bronchien mittlerer Größe (Segmentbronchien), nimmt jedoch ab, wenn die Anzahl der peripheren Bronchiolen und damit die Querschnittsfläche zunimmt. In bronchokonstriktorisches Lungen ist der Atemwegswiderstand jedoch heterogen verteilt und hängt von den applizierten Tidalvolumen ab, wie in experimentellen Modellen an Hunden und Kaninchen gezeigt wurde (78, 79). Daher ist die Bronchokonstriktion bei einem bestimmten Tidalvolumen heterogen verteilt, wobei die kleinen Bronchien zwischen effektiv geöffneten und fast geschlossenen Zuständen variieren (80). Dies entspricht den ursprünglichen Beobachtungen zur \dot{V}_A/\dot{Q} -Ungleichheit bei Asthmapatienten, bei denen häufig bimodale Muster mit Regionen mit normalem oder sehr niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis, aber nicht mit mittleren \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen zu beobachten sind (79).

5.4 Kinetik von Volatilen Anästhetika

Isofluran und Desfluran sind beides racemische Gemische von halogenierten Etherverbindungen. Ihre Blutlöslichkeit unterscheidet sich um mehr als den Faktor zwei, wobei Isofluran einen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von $1,32 \pm 0,04$ bei Menschen und $1,07 \pm 0,05$ bei Schweinen und Desfluran von $0,498 \pm 0,522$ bei Menschen und $0,502 \pm 0,054$ bei Schweinen aufweist (81). Beide flüchtigen Stoffe haben einen stechenden Geruch und können die Atemwege reizen. Sevofluran gehört ebenfalls zu den Fluranen. Seine Blutlöslichkeit ($0,639 \pm 0,011$ beim Menschen, $0,521 \pm 0,05$ beim Schwein) liegt näher an Desfluran als an Isofluran.

Die Menge des echten Shunts und der niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} -Regionen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Aufnahme und Elimination volatiler Anästhetika. Klassische Studien zur Kinetik volatiler Anästhetika, gehen davon aus, dass die Aufnahme perfusionsbegrenzt ist (82), und berücksichtigen nicht die heterogene Ventilationsverteilung (9, 10). Es ist anzumerken, dass sich das gesamte Herzzeitvolumen und die alveoläre Minutenventilation während der Versuche II-IV nicht veränderten.

5.4.1 Desfluran und Isofluran unter normalen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen

In den Studien III und IV konnte die Pharmakokinetik von Desfluran und Isofluran bei gesunden Versuchstieren durch eine doppelte Exponentialfunktion beschrieben werden. In normalen Lungen wurden bei Desfluran mehr als 90% des Aufnahme- und Eliminationsmaximums innerhalb von Minuten erreicht. Bei Isofluran waren die Zeiten aufgrund der gegenüber Desfluran höheren Löslichkeit erwartungsgemäß mit einer Viertelstunde für die Aufnahme und einer

halben Stunde für die Elimination deutlich länger. Die hier gemessenen Zeiten sind vergleichbar mit zuvor publizierten Daten für Aufnahme und Elimination beider Gase (83–86).

Begrenzt wird sie durch das Herzzeitvolumen, die durchschnittliche alveoläre Ventilation und die Löslichkeit des volatilen Anästhetikums. Normale Werte der Perfusions-Ventilations-Verteilung hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die Aufnahme und Ausscheidung von Desfluran oder Isofluran. Im gesunden Zustand wurden in den Studien III und IV unimodale Verteilungen von Ventilation und Perfusion vor und nach der Anästhesiegasaufnahme beobachtet. Die Zeit bis zum Plateau kann auch vom Herzzeitvolumen und der Blut-/Gaslöslichkeit abhängen. Sie ist länger, wenn das HZV sinkt und die Löslichkeit höher ist.

5.4.2 Desfluran und Isofluran bei methacholininduzierter \dot{V}_A/\dot{Q} -Störung

In den Studien III und IV wurde die Kinetik von Desfluran und Isofluran bei methacholininduzierter \dot{V}_A/\dot{Q} -Störung untersucht.

Die Methacholin-Inhalation verlängerte die Zeit bis zum Erreichen von 90 % der maximalen arteriellen Partialdrücke für beide volatilen Anästhetika und verringerte die Spitzenaufnahme und -elimination von Desfluran, während die Pharmakokinetik von Isofluran weniger betroffen war. Die Daten stehen im Einklang mit dem Prinzip, dass die Aufnahme von schwerlöslichen Gasen stärker vom Gasaustausch in Regionen mit niedrigeren \dot{V}_A/\dot{Q} abhängt als bei löslicheren Gasen (46, 51). Obwohl die Daten bestätigen, dass die Kinetik von Desfluran immer schneller war als die von Isofluran, wurden Desfluran-Aufnahme und Eliminierung stärker von der \dot{V}_A/\dot{Q} -Heterogenität beeinflusst und weisen daher bei Patienten mit Bronchokonstriktion eine größere Variabilität auf.

Der Unterschied in der Aufnahme der beiden volatilen Anästhetika lässt sich zum einen durch Unterschiede in der Löslichkeit erklären und kann zum anderen mit dem unterschiedlichen Ausmaß des intrapulmonalen Shunts zusammenhängen. Isofluran hat eine doppelt so hohe Löslichkeit wie Desfluran im Blut (81).

Frühere Studien zur Kinetik volatiler Anästhetika, postulieren eine Begrenzung der Aufnahme durch die Perfusion (82) und berücksichtigten nicht die Verteilung der Ventilationsheterogenität (9, 10). In den Studien II-IV ist es gelungen, signifikante Änderungen des Herzzeitvolumens und der alveolaren Minutenventilation während der gesamten Experimente zu vermeiden, so dass allein Auswirkungen der \dot{V}_A/\dot{Q} -Streuung untersucht werden konnten.

Die arterielle Kinetik von Inhalationsanästhetika hängt von der alveolären Gesamtventilation, der pulmonalen Perfusion, der Löslichkeit des Gases, der Verteilung von Ventilation und Perfusion sowie der gemischt-venösen Kinetik ab (10). Da das Herzzeitvolumen während der gesamten Studien II-IV bei allen Versuchstieren konstant war, lässt sich die unterschiedliche Aufnahme der beiden volatilen Anästhetika durch ihre unterschiedliche Blutlöslichkeit, durch die unterschiedliche \dot{V}_A/\dot{Q} -Streuung und durch das Ausmaß des intrapulmonalen Shunts erklären. Frühere Modelle (8) und experimentelle Daten (87) deuten darauf hin, dass ein Shunt die Aufnahme beeinträchtigen kann und dieser Effekt bei Gasen mit geringer Löslichkeit größer ist. Mit den Studien II & IV konnte gezeigt werden, dass neben dem Shunt auch andere Modifikationen von \dot{V}_A/\dot{Q} wie z.B. Verbreiterung und Verschiebung der Verteilungsmodi ähnliche Auswirkungen haben. Dies ist von besonderem Interesse bei Patienten mit Bronchokonstriktion, die im Wachzustand nur einen geringen oder gar keinen Shunt, aber eine beträchtliche Ventilation von Regionen mit niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} aufweisen und bei denen der Shunt auch während der Anästhesie gering sein kann (88).

Die bronchodilatierenden Wirkungen von Desfluran und Isofluran scheinen bei verschiedenen Spezies unterschiedlich zu sein. Beim Menschen haben Desfluran und Isofluran ähnliche Wirkungen auf das proximale Atemwegsgewebe, während die Wirkung auf die distalen Atemwege bei Desfluran geringer ist als Isofluran (89). Im Gegensatz dazu zeigten Versuche an Ratten ähnliche Wirkungen der beiden flüchtigen Substanzen beim Schutz vor methacholininduzierten Bronchokonstriktion (90). Obwohl eine spezifische Wirkung der volatilen Anästhetika auf die methacholininduzierte Bronchokonstriktion im Schweinmodell nicht ausgeschlossen werden kann, wurde keine Beeinflussung der Atemmechanik vor und nach der Methacholininhalation beobachtet.

Moderne Inhalationsanästhetika wie Desfluran haben eine sehr geringe Blutlöslichkeit, was zu einer schnellen Einleitung und einem schnellen Aufwacheng aus der Narkose führt. Die Studien III und IV deuten darauf hin, dass die Kinetik schwerlöslicher Gase durch ein \dot{V}_A/\dot{Q} -Ungleichgewicht stärker beeinträchtigt wird und daher zu einer größeren Variabilität der Kinetik zwischen Patienten führt als bei besser löslichen Anästhetika. Bei letzteren Wirkstoffen ist die endtidale Konzentration bei einem \dot{V}_A/\dot{Q} Ungleichgewicht nicht unbedingt ein zuverlässiges Maß für den arteriellen Blutspiegel, wie Frei et al. (91) für Isofluran und Eger et al. für Halothan (92) gezeigt haben. Landon et al schlugen auch vor, dass das Molekulargewicht des volatilen Anästhetikums den endtidalen zu arteriellen Gradienten ebenfalls beeinflussen könnte (93). Peyton (94) hingegen konnte bei einem Vergleich der Gradienten zwischen endtidalem und arteriellem Partialdruck sowie der alveoläre Totraum der schlecht löslichen Gase Desfluran und Lachgas, die sich in ihrem Molekulargewicht fast um den Faktor 4 unterscheiden, keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Diffusionslimitierung finden. Sevofluran ($200,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) und Desfluran ($168,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) haben ein ähnliches Molekulargewicht und eine

ähnliche Löslichkeit in Blut verglichen mit Isofluran. Ein Einfluss des Molekulargewichtes auf die vorliegenden Ergebnisse ist somit unwahrscheinlich.

Die geringeren Eliminationsraten von flüchtigen Anästhetika unter den Bedingungen einer \dot{V}_A/\dot{Q} -Störung stellen ein Risiko für Patienten nach einer Inhalationsanästhesie dar. Leeson et al. wiesen in einer Simulationsstudie nach, dass es nach einer längeren Inhalationsanästhesie zu einer Reanästhesierung kommen kann, wenn der Patient nach dem Aufwachen aus der Narkose Episoden schwerer Hypoventilation aufweist (95). Eine minimale Beatmung von $0,5\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ (Desfluran) und $1,5\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ (Isofluran) ist notwendig, um eine Reanästhesierung nach Inhalationsanästhesie mit 1MAC über 4 Stunden zu vermeiden. Aus diesem Grunde legen Die Ergebnisse der Studien III und IV nahe, dass volatile Anästhetika mit niedriger Löslichkeit (Desfluran bzw. Sevofluran) eine höhere Sicherheitsmarge bei Patienten, bei denen eine Bronchokonstriktion mit \dot{V}_A/\dot{Q} -Störungen vorliegt, aufweisen. Außerdem müssen Resteffekte von Opioiden, Muskelrelaxantien oder von Benzodiazepinen, die zur Prämedikation gegeben wurden, berücksichtigt werden.

5.5 Desfluran und Sevofluran unter global hohem oder niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q}

Studie V untersuchte die Auswirkung der globalen \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung auf die arterielle und gemischt-venöse Kinetik von Desfluran und Sevofluran während der Aufnahme und Elimination der simultan applizierten Gase.

In dieser Studie wurde die hohe Sensitivität des MMIMS Systems ausgenutzt, um subanästhetische Konzentrationen der Narkosegase zu applizieren. Damit sollten direkte Effekte der Narkosegase auf das HZV,

die Verteilung des HZV, und Effekte auf die Ventilationsmechanik minimiert oder gar ausgeschlossen werden.

Frühere Studien zum Einfluss des pulmonalen Gasaustauschs auf die Aufnahme- und Eliminationskinetik konzentrierten sich auf Anomalien der \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung, einschließlich Shunt (9, 87, 96), Totraum (96), und andere Arten von \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnissen (9, 97). Experimentelle und mathematische Modellierungsstudien betrachteten auch die Auswirkungen individueller Änderungen der Minutenventilation oder des Herzzeitvolumens auf die Anästhetikakinetik (11, 15, 16, 21, 98–102), oder parallele Änderungen des Herzzeitvolumens oder der Minutenventilation (14).

Die Interventionen, die zu den drei verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen in Studie V (normaler, niedriger und hoher \dot{V}_A/\dot{Q}) führten, verursachten deutliche Veränderungen im zeitlichen Verlauf des arteriellen und gemischtvenösen Partialdruckes der Anästhetika, sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Elimination. Dies deutet darauf hin, dass das globale \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis einen wichtigen Einfluss auf die Aufnahme- und Eliminationskinetik hat. Die Mehrzahl der skalierten Partialdruckdifferenzen zwischen 0 und 5 Minuten sowie zwischen 5 und 30 Minuten unterschieden sich erheblich zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen, was den visuellen Eindruck aus den Abbildungen 16 bis 18 bestätigt, dass das globale \dot{V}_A/\dot{Q} die Kinetik des Ein- und Auswaschens deutlich beeinflusst. Die Auswirkungen von (isolierten) Änderungen der Minutenventilation und die Änderungen des Herzzeitvolumens auf die arterielle Kinetik volatiler Anästhetika sind in der Literatur beschrieben (8, 11, 103–106), ebenso solide, qualitative Überlegungen darüber, wie sich Änderungen des \dot{V}_A/\dot{Q} auswirken könnten (10). Bisher existieren so gut wie keine experimentellen Daten, die dieses Konzept unterstützen oder widerlegen. In Studie V konnte die Auswirkung eines veränderten globalen \dot{V}_A/\dot{Q} auf die arterielle und

gemischt-venöse Kinetik von Desfluran und Sevofluran klinisch-experimentell gezeigt werden.

Vergleiche zwischen verschiedenen Versuchsbedingungen (Desfluran *vs.* Sevofluran; normale *vs.* niedrige *vs.* hohe \dot{V}_A/\dot{Q} ; arterielle *vs.* gemischtvenöse Messungen; Aufnahme-*vs.* Eliminationsphase; und schnelle *vs.* langsame Phasen) sind komplex und variieren bei den einzelnen Betrachtungen, doch lassen sich aus den Daten einige allgemeine Merkmale ableiten.

Desfluran zeigte im Allgemeinen eine schnellere Kinetik als Sevofluran, am deutlichsten bei den arteriellen Messungen während der Einwaschphase. Die Kinetikunterschiede zwischen Desfluran und Sevofluran wurden auch in der langsamen Phase des Auswaschens, sowohl bei arteriellen als auch den gemischt-venösen Messungen offensichtlich.

Die experimentellen Eingriffe zur Schaffung der verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen hatten einen erheblichen Einfluss auf die Anästhesiegaskinetik, am deutlichsten bei den arteriellen Messungen sowohl beim Ein- als auch beim Auswaschen der Gase. Verglichen mit dem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} , verringerte das niedrige \dot{V}_A/\dot{Q} die Unterschiede in den skalierten arteriellen Partialdrücken zwischen 0 und 5 Minuten (schnelle Phase). Das hohe \dot{V}_A/\dot{Q} hingegen hat die Unterschiede der skalierten arteriellen Partialdrücke vom niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} auf einen Wert erhöht, der sich dem Wert für das normale \dot{V}_A/\dot{Q} annähert oder ihn übersteigt.

Die Analyse der Anästhesiegaskinetik anhand gemischtvenöser Messungen führt zu anderen Ergebnissen als die arteriellen Messungen. Die gemischt-venöse Kinetik war nicht nur langsamer als die arterielle Kinetik sowohl beim Ein- als auch beim Auswaschen, sondern wurde auch weniger von der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung beeinflusst.

Um Veränderungen im globalen \dot{V}_A/\dot{Q} zu erzeugen wurden sowohl die mechanische Ventilation, als auch das HZV verändert. Diese

Veränderungen an sich könnten jedoch sowohl die Gewebedurchblutung als auch die Verteilung der Gewebedurchblutung zwischen den verschiedenen Gewebegruppen beeinflusst haben, wodurch die arterielle und die gemischt-venöse Kinetik unabhängig von den Auswirkungen der jeweiligen \dot{V}_A/\dot{Q} verändert wurde.

Betrachtet man ausschließlich die Lunge, verbessert eine erhöhte Ventilation die Äquilibration des eingeatmeten Gases und bewirkt so eine Beschleunigung der Aufnahme. Umgekehrt verbessert eine erhöhte Ventilation die Clearance der Lunge und beschleunigt die Ausscheidung. Ein verringertes Herzzeitvolumen hat die gleichen Auswirkungen: Verbesserung des Gleichgewichts und Beschleunigung der Aufnahme bzw. der Ausscheidung. Jedoch muss auch der weitere Weg der Anästhesiegase betrachtet werden. Wenn das Herzzeitvolumen sinkt und der Blutfluss im Gewebe abnimmt, erhöht sich die Gewebezeitkonstante, und die Kinetik wird verlangsamt. Diese Konzepte sind lange bekannt (8, 12). Ein verringertes Herzzeitvolumen führt also einerseits zu einer schnelleren Aufnahme in der Lunge und andererseits zu einer langsameren Aufnahme im Gewebe und umgekehrt. Die Auswirkung dieser Effekte auf die Gesamtkinetik, die von beiden Effekten beeinflusst wird, ist komplex, und wurde bisher nicht klinisch-experimentell untersucht.

Ein Anstieg der Gewebedurchblutung durch die Dobutamin-Infusion könnte auch die Verteilung des Blutflusses zwischen der gefäßreichen Gruppe, der Muskelgruppe und dem Fettgewebe verändert haben und die Gewebekinetik dadurch beeinflusst haben. Der zur Verringerung des Herzzeitvolumens eingesetzte Vorhofballon könnte ebenfalls den Beitrag des oberen und unteren Hohlraumflusses zum gesamten Herzzeitvolumen und damit die Flussverteilung verändert haben. Ähnliche Auswirkungen können sich aus den mechanischen Veränderungen des Thoraxdrucks bei der Manipulation der Minutenventilation ergeben. Hypokapnie und Hyperkapnie aufgrund

einer veränderten Minutenventilation könnten ebenfalls die Verteilung der Flüsse zwischen den Geweben verändert haben. Die Gesamtwirkungen dieser potenziellen Störfaktoren sind komplex und experimentell nur schwer zu kontrollieren. Dies ist jedoch kein grundsätzlicher Nachteil des gewählten Modells, da auch unter physiologischen Bedingungen Ab- oder Zunahmen von HZV, PAW_{peak} oder $paCO_2$ unmittelbare Einflüsse auf die Organperfusion haben. Die untersuchten Bedingungen haben daher bedeutsame klinische Entsprechungen.

Um Auswirkungen des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} und des Gasaustauschs in der Lunge auf die Kinetik genauer zu untersuchen und mögliche Verfälschungen durch Gewebefeffekte zu minimieren, wurden auch die Unterschiede zwischen P_{art} und P_{mv} untersucht.

Bei hohem \dot{V}_A/\dot{Q} wäre zu erwarten, dass sich der alveoläre und der arterielle Partialdruck dem Partialdruck des inspirierten Gases annähern (das heißt dem Partialdruck des inspirierten Gases im offenen Kreislauf für die Aufnahme, bzw. 0 für die Eliminierung) und stärker von gemischt-venösem Partialdruck getrennt sind. Bei niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} würde sich der alveoläre und arterielle Partialdruck dem gemischt-venösem nähern. Zu jedem beliebigen Zeitpunkt spiegelt der Unterschied zwischen arteriellem und gemischt-venösem Partialdruck ($P_{art}-P_{mv}$) das Ausmaß der Äquilibration des gemischten venösen Blutes auf seinem Weg durch die Lunge wider und der über die Zeit gemittelte Unterschied sollte weniger von gewebekinetischen Effekten abhängig sein als direkte Vergleiche von P_{art} vs. P_{art} und P_{mv} vs. P_{mv} . Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass ein höheres \dot{V}_A/\dot{Q} den Abstand zwischen P_{art} und P_{mv} vergrößert. Wenn alle anderen Faktoren gleich wären, würde ein höheres \dot{V}_A/\dot{Q} daher die Kinetik sowohl der Aufnahme als auch der Elimination beschleunigen.

Studie V macht auch einen direkten Vergleich der Kinetik von Desfluran und Sevofluran unter verschiedenen Ventilations-

Perfusionsverhältnissen möglich. Frühere experimentelle Studien an Schweinen (20) und an menschlichen Probanden (107, 108) haben gezeigt, dass Desfluran schneller ein- und ausgewaschen wird als Sevofluran, was durch endtidale Narkosegasmessungen festgestellt wurde. Über die Auswirkung des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} auf diese Beziehung wurde jedoch bisher nicht berichtet. Die Ergebnisse von Studie V zeigen, dass die schnellere arterielle Kinetik für Desfluran im Allgemeinen unter allen drei \dot{V}_A/\dot{Q} -Bedingungen sowohl beim Einwaschen als auch beim Auswaschen beibehalten wird. Es ist jedoch festzuhalten, dass sich diese kinetischen Unterschiede bei der gemischt-venöser Kinetik manchmal umkehren, zum Beispiel bei hohem \dot{V}_A/\dot{Q} während der Gasaufnahme. Während die gemischt-venöse Kinetik von Sevofluran durch die verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Zustände kaum moduliert wird, ist die von Desfluran mehr beeinflusst. Eine Erklärung für diesen Effekt ist möglicherweise auf der Seite der Gewebeaufnahme der Gase zu finden. Durch eine Reduktion der Gewebedurchblutung verlängert sich die Zeit, für die Äquilibration zwischen Blut und Gewebe. Das ermöglicht Desfluran mit seiner niedrigeren Gewebelöslichkeit (20, 109) eine bessere Gewebeaufnahme, so dass eine kleinere Fraktion des Desfluran in den venösen Rückfluss übergeht, und so den gemischt-venösen Partialdruck im Vergleich zum normalen \dot{V}_A/\dot{Q} erniedrigt. Zukünftige Studien sollten sich diesem Effekt widmen.

5.6 Limitationen

5.6.1 Studie I

Ein wichtiges Merkmal des Versuchsplans war die Möglichkeit, die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen mit zwei verschiedenen Methoden gleichzeitig zu messen. Dies wurde durch die Verwendung einer Infusion mit physikalisch gelösten Inertgasen durchgeführt. Der Ansatz verlangte einige Kompromisse bei beiden Methoden. Der Gesamtgasdruck im

Gleichgewicht ist mit der infundierten NaCl 0,9% Lösung auf 1 Atmosphäre begrenzt, so dass die Zugabe von zwei Gasen die Mengen der anderen Inertgase reduziert. Ferner haben die Methoden unterschiedliche Empfindlichkeiten der Detektoren für die Inertgase. Die optimale Infusion für die MMIMS-Methode erfordert beispielsweise mehr SF₆ als die optimale Infusion für GC-Methode, während umgekehrt die GC Methode mehr Enfluran benötigt. Das Signal zu Rausch-Verhältnis war somit bei beiden Methoden nicht optimal, was teilweise durch eine hohe Infusionsrate kompensiert wurde. Deshalb arbeiteten beide Methoden im direkten Vergleich unterhalb ihres jeweiligen Optimums verglichen mit dem, was normalerweise mit einer einzigen Methode erreicht wird. Dennoch lieferten beide Methoden Daten von angemessener Qualität, wie durch die visuelle Inspektion der Kurven, durch niedrige Residualquadratsummen und durch akzeptable Vorhersage des pO₂ gezeigt werden konnte.

5.6.2 Studien II-V

Eine Einschränkung in den Studien II-IV kann mit den volatilen Gasen selbst zusammenhängen. Die Ostwald-Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von halogenierten Ätheranästhetika sind bei Menschen und Tieren unterschiedlich. Für Desfluran beträgt er $0,424 \pm 0,522$ bei Menschen und $0,502 \pm 0,054$ bei Schweinen und für Isofluran $1,32 \pm 0,04$ bzw. $1,07 \pm 0,05$ (81). Darüber hinaus hängt die Löslichkeit von volatilen Gasen stark von der Bluttemperatur ab, die bei Menschen und Schweinen unterschiedlich ist (37°C vs. $38-38,5^\circ\text{C}$). Die relativ hohen alveolären Desfluran-Konzentrationen in Studien II-IV könnten zu lokalen Veränderungen der Ventilations- und der pulmonalen Perfusionsverteilung geführt haben, ohne die HPV und den pulmonalen Shunt zu beeinflussen (110).

Darüber hinaus bietet das Schweinmodell möglicherweise keinen direkten Vergleich mit dem Menschen in Bezug auf die Schwere der physiologischen Reaktion auf Methacholin, zum Teil aufgrund der begrenzten kollateralen Ventilation beim Schwein (74, 75). Die quantitativen Schlussfolgerungen zur Desfluran- und Isofluran-Kinetik bei den Versuchstieren lassen sich jedoch auf die Narkose bei Menschen übertragen, die an Krankheiten wie COPD, Asthma oder Emphysem leiden. Diese Pathologien gehen mit einem \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis und erhöhten Rechts-Links-Shunt einher, und die vorliegenden Ergebnisse korrelieren die Desfluran- und Isofluran-Kinetik mit der \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung.

Die verabreichten Mengen an Methacholin wurden individuell angepasst, um bei jedem Versuchstier eine ähnliche Wirkung zu erzielen. Als Surrogat-Zielparameter wurde der Atemwegsspitzenndruck (PAW_{peak}) verwendet. Die Ergebnisse zeigen, dass der PAW_{peak} etwa verdoppelt wurde, was als klinisch relevanter Index für die Dosistitration angesehen werden kann.

Die bronchienerweiternde Wirkung von Desfluran und Isofluran scheint bei verschiedenen Spezies unterschiedlich zu sein. Beim Menschen haben Desfluran und Isofluran ähnliche Auswirkungen auf das proximale Atemwegsgewebe, während die Wirkung auf die distalen Atemwege bei Desfluran geringer ist als bei Isofluran (89). Im Gegensatz dazu zeigten Tierversuche an Ratten ähnliche Wirkungen der beiden volatilen Anästhetika in Bezug auf den Schutz vor methacholin-induzierter Bronchokonstriktion (90). Obwohl ein protektiver Effekt der Narkosegase nicht ausgeschlossen werden kann, ist anzumerken, dass die Atemmechanik durch die Narkosegase vor und nach der Methacholin-Inhalation nicht beeinflusst wurde.

In Studie V wurden die \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen nicht direkt anhand der Inertgasmethode gemessen. Vorangegangene Studien in diesem Labor (u.A. Studien I-IV), mit diesem Schweinmodell haben jedoch bei

gesunden Lungen normale Verteilungen gezeigt, d. h. einen einzigen, engen primären \dot{V}_A/\dot{Q} -Modus mit wenig Shunt oder alveolärem Totraum.

Alle Studien waren aus methodischen Gründen unverblindet und nicht randomisiert.

Auch der Einfluss der Temperatur auf die Löslichkeit der volatilen Anästhetika muss berücksichtigt werden. Obwohl die Versuchstiere auf Heizmatten gelagert wurden, traten Schwankungen von $\pm 2^\circ\text{C}$ um die normale Körpertemperatur auf. Dies könnte sich auf die Berechnungen der Aufnahme Narkosegase ausgewirkt haben.

6 Schlussfolgerungen

Diese Habilitationsschrift umfasst verschiedene experimentelle Untersuchungen, um \dot{V}_A/\dot{Q} Verteilung zu bestimmen und um den Einfluss pathologischer Zustände der Lunge, sowie den Einfluss des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} gesunder Lungen auf die Aufnahme und Elimination volatiler Anästhetika zu charakterisieren.

Die wichtigsten Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen sind die Validierung der Massenspektrometrie als Analysemethode für die MIGET, die Etablierung eines Bronchokonstriktionsmodells und anschließend die Beschreibung der Aufnahme- und Eliminationskinetik von Desfluran und Isofluran unter dieser Bronchokonstriktion, sowie die Beschreibung der komplexen Auswirkungen des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} bei gesunden Lungen auf die Kinetik von Desfluran und Sevofluran.

Die folgenden Schlussfolgerungen können aus den tierexperimentellen Studien im Einzelnen gezogen werden:

1. Ein direkter Vergleich zwischen MIGET mittels MMIMS und konventionellem MIGET mittels GC zeigte eine gute Übereinstimmung beider Methoden über einem breiten Spektrum normaler und abnormaler \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen und die von beiden Methoden abgeleiteten Parameter zeigten eine gute Übereinstimmung mit extern gemessenen Referenzwerten.
2. Die massenspektrometrische Methode war technisch weniger anspruchsvoll als die gaschromatographische Methode. Die durch MMIMS gemessenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungen standen innerhalb von Minuten zur Verfügung, was eine nahezu Echtzeit-Überwachung der Abstimmung von Alveolarventilation und Perfusion ermöglichte. Die Automatisierung der Probenhandhabung bei der MMIMS hat das Potenzial, \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilungsbestimmungen auch für nicht spezialisierte Labore zugänglich zu machen.

3. Das tierexperimentelle Modell der Bronchokonstriktion mit inhaliertem Methacholin in Studien III-IV zeigt eine Verzögerung der Aufnahme und Elimination volatiler Anästhetika. Dies hängt mit der Heterogenität der Ventilation zusammen, wie die Verbreiterung und Verschiebung der Verteilungsmodi durch Methacholin-Inhalation im Gegensatz zur Methacholin-Infusion (Studie II) zeigen.
4. Die unterschiedliche Löslichkeit der volatilen Anästhetika hat einen signifikanten Einfluss auf ihre Aufnahme und Elimination in einem Tiermodell mit \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis durch Bronchokonstriktion. Das besser lösliche Isofluran ist in geringerem Maße betroffen als das relativ unlösliche Desfluran. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen, die mit einem \dot{V}_A/\dot{Q} -Missverhältnis einhergehen muss daher davon ausgegangen werden, dass weniger lösliche (modernere) Inhalationsanästhetika sich in ihrem Ein- und Auswaschverhalten stärker ändern als besser lösliche.
5. Das globale \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis für normale Lungen hat erhebliche und komplexe Auswirkungen auf die Ein- und Auswaschkinetik von Desfluran und Sevofluran. In einem direktem Vergleich konnte experimentell gezeigt werden, dass auch bei verschiedenen globalen \dot{V}_A/\dot{Q} Verhältnissen die Desfluran Kinetik schneller als die von Sevofluran ist.
6. Dem Einfluss des globalen \dot{V}_A/\dot{Q} auf die Aufnahme und Elimination von volatilen Anästhetika in den verschiedenen Geweben scheint eine größere Bedeutung zuzukommen.

Die vorliegenden Studien sollen die Möglichkeit eröffnen, bestehende Kinetikmodelle besser einschätzen zu können und diese zu erweitern. Somit kann das Verständnis für die Kinetik volatiler Anästhetika im Zusammenhang mit pathologischen Zuständen der Lunge verbessert

werden und so die Versorgung von Patienten, die eine Inhalationsanästhesie erhalten optimiert werden.

7 Literatur

1. World Health Organization. Model List of Essential Medicines: Who; 2021.
2. Halpern DF. Recent developments in fluorine substituted volatile anesthetics. In: Filler R, Hrsg. Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications. Amsterdam: Elsevier; 1993. S. 101–33 (Studies in organic chemistry; vol. 48).
3. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesthesia & Analgesia* 1975; 54(6):758–66.
4. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21(1):14–23.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1459–544.
6. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; 8(6):585–96.
7. Seigne PW, Hartigan PM, Body SC. Anesthetic considerations for patients with severe emphysematous lung disease. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38(1):1–23.
8. Eger EI. Respiratory and Circulatory Factors in Uptake and Distribution of Volatile Anaesthetic Agents. *British Journal of Anaesthesia* 1964; 36:155–71.

9. Eger EI, Severinghaus JW. Effect of Uneven Pulmonary Distribution of Blood and Gas on Induction with Inhalation Anesthetics. *Anesthesiology* 1964; 25(5):620–6.
10. Eger EI, Saidman LJ. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 100(4):1020–33.
11. Eger EI, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101(3):688–96.
12. Mapleson WW. An electric analogue for uptake and exchange of inert gases and other agents. *Journal of Applied Physiology* 1963; 18(1):197–204.
13. Rackow H, Salanitro E, Epstein RM, Wolf GL, Perl W. Simultaneous uptake of N₂O and cyclopropane in man as a test of compartment model. *Journal of Applied Physiology* 1965; 20(4):611–20.
14. Eger EI, Bahlman SH, Munson ES. The effect of age on the rate of increase of alveolar anesthetic concentration. *Anesthesiology* 1971; 35(4):365–72.
15. Munson ES, Bowers DL. Effects of hyperventilation on the rate of cerebral anesthetic equilibration. Calculations using a mathematical model. *Anesthesiology* 1967; 28(2):377–81.
16. Munson ES, Eger EI, Bowers DL. Effects of anesthetic-depressed ventilation and cardiac output on anesthetic uptake: a computer nonlinear stimulation. *Anesthesiology* 1973; 38(3):251–9.
17. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. Pharmacokinetics of Inhaled Anesthetics in Humans. *Anesthesia & Analgesia* 1986; 65(6):575–582.

18. Carpenter. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? *Anesth Analg* 1987; 66:1.
19. Strum DP, Eger EI, Unadkat JD, Johnson BH, Carpenter RL. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesia & Analgesia* 1991; 73(3):310–8.
20. Yasuda N, Targ AG, Eger EI, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesthesia & Analgesia* 1990; 71(4):340–8.
21. Smith NT, Zwart A, Beneken JE. Interaction between the circulatory effects and the uptake and distribution of halothane: use of a multiple model. *Anesthesiology* 1972; 37(1):47–58.
22. Cowles AL, Borgstedt HH, Gillies AJ. A simplified digital method for predicting anesthetic uptake and distribution. *Computers in Biology and Medicine* 1973; 3(4):385–95.
23. Bailey JM. The pharmacokinetics of volatile anesthetic agent elimination: a theoretical study. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1989; 17(1):109–23.
24. Kennedy RR, French RA, Spencer C. Predictive accuracy of a model of volatile anesthetic uptake. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(6):1616-21, table of contents.
25. Sechzer PH, Linde HW, Dripps RD, Price HL. Uptake of halothane by the human body. *Anesthesiology* 1963; 24(6):779–83.
26. Eger EI. Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference. In: *Anesthetic action and uptake*. Reprint. Baltimore: Williams & Wilkins; 1973. S. 77–96.

27. Hendrickx JFA, Dishart MK, Wolf AM de. Isoflurane and desflurane uptake during liver resection and transplantation. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96(2):356-62, table of contents.
28. Hendrickx JF, Soetens M, van der Donck A, Meeuwis H, Smolders F, Wolf AM de. Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84(2):413-8.
29. Hendrickx JF, van Zundert AA, Wolf AM de. Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81(4):495-501.
30. Casati A, Marchetti C, Spreafico E, Mamo D. Effects of obesity on wash-in and wash-out kinetics of sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21(3):243-5.
31. Lemmens HJM, Saidman LJ, Eger EI, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg* 2008; 107(6):1864-70.
32. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(1):63-8.
33. Ingrande J, Lemmens HJ. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. *Curr Anesthesiol Rep* 2013; 3(1):10-7.
34. Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Takasugi T, Oyamada Y, Koda E. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):86-93.
35. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(5):1039-52.

36. Agustí AG, Barberà JA. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 2. Chronic pulmonary diseases: chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1994; 49(9):924–32.
37. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Contributions of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 3. Bronchial asthma. *Thorax* 1994; 49(10):1027–33.
38. Manier G, Castaing Y. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine--4. Gas exchange abnormalities in pulmonary vascular and cardiac disease. *Thorax* 1994; 49(11):1169–74.
39. Mélot C. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 5. Ventilation-perfusion relationships in acute respiratory failure. *Thorax* 1994; 49(12):1251–8.
40. Mondoñedo JR, McNeil JS, Amin SD, Herrmann J, Simon BA, Kaczka DW. Volatile Anesthetics and the Treatment of Severe Bronchospasm: A Concept of Targeted Delivery. *Drug Discov Today Dis Models* 2015; 15:43–50.
41. Baumgardner JE, Choi IC, Vonk-Noordegraaf A, Frasch HF, Neufeld GR, Marshall BE. Sequential V(A)/Q distributions in the normal rabbit by micropore membrane inlet mass spectrometry. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89(5):1699–708.
42. Baumgardner JE, Quinn JA, Neufeld GR. Micropore membrane inlet mass spectrometer probes suitable for measurement of tissue surface gas tensions. *J. Mass Spectrom.* 1995; 30(4):563–71.
43. Gea J, Roca J, Torres A, Agustí AG, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with pneumonia. *Anesthesiology* 1991; 75(5):782–9.

44. Hedenstierna G. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 6. Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia. *Thorax* 1995; 50(1):85–91.
45. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3(4):469–82.
46. Wagner PD. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Medicine* 2008; 34(6):994–1001.
47. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O₂. *J Clin Invest* 1974; 54(1):54–68.
48. Wagner PD, Naumann PF, Laravuso RB. Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography. *Journal of Applied Physiology* 1974; 36(5):600–5.
49. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 71(6):788–95.
50. Wagner PD, F. A. Lopez. *Gas Chromatography Techniques in Respiratory Physiology*: Elsevier Scientific Publishers Ireland Limited; 1984. (Techniques in respiratory physiology).
51. Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. *Journal of Applied Physiology* 1974; 36(5):588–99.
52. Duenges B, Vogt A, Bodenstein M, Wang H, Böhme S, Röhrig B et al. A comparison of micropore membrane inlet mass spectrometry-derived pulmonary shunt measurement with Riley shunt in a porcine model. *Anesth Analg* 2009; 109(6):1831–5.

53. Kretzschmar M, Schilling T, Vogt A, Rothen HU, Borges JB, Hachenberg T et al. Multiple inert gas elimination technique by micropore membrane inlet mass spectrometry--a comparison with reference gas chromatography. *Journal of Applied Physiology* 2013; 115(8):1107–18.
54. Riou Y, Leclerc F, Neve V, Dupuy L, Noizet O, Leteurtre S et al. Reproducibility of the respiratory dead space measurements in mechanically ventilated children using the CO2SMO monitor. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(7):1461–7.
55. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 3rd ed. New York: Wiley; 1999. (Wiley series in probability and statistics. Applied probability and statistics section).
56. Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, Saltzman HA, Wagner PD. Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* (1985) 1985; 58(3):978–88.
57. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1994; 49(8):815–24.
58. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8(2):135–60.
59. Kelman GR. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *Journal of Applied Physiology* 1966; 21(4):1375–6.
60. Kelman GR. Digital computer procedure for the conversion of PCO₂ into blood CO₂ content. *Respir Physiol* 1967; 3(1):111–5.

61. West JB, Wagner PD. Pulmonary Gas Exchange. In: West JB, Hrsg. Bioengineering aspects of the lung. New York: M. Dekker; 1977. S. 361–457 (Lung biology in health and disease; v. 3).
62. Hachenberg T, Tenling A, Nyström SO, Tyden H, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80(3):509–19.
63. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Högman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82(4):832–42.
64. Siggaard-Andersen O, Gøthgen IH. Oxygen and acid-base parameters of arterial and mixed venous blood, relevant versus redundant. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107:21–7.
65. Andersen OS, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. A Micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12:172–6.
66. Serianni R, Barash J, Bentley T, Sharma P, Fontana JL, Via D et al. Porcine-specific hemoglobin saturation measurements. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 94(2):561–6.
67. Quanjer PH. All about spirometry. [Stand: 16.05.2017]. Verfügbar unter: <http://www.spirxpert.com/technical7.html>.
68. Peyton PJ, Fortuin M, Robinson GJB, Stuart-Andrews C, Pierce R, Thompson BR. The rate of alveolar-capillary uptake of sevoflurane and nitrous oxide following anaesthetic induction. *Anaesthesia* 2008; 63(4):358–63.
69. Dempsey JA, Wagner PD. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87(6):1997–2006.

70. Hlastala MP, Robertson HT. Inert gas elimination characteristics of the normal and abnormal lung. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978; 44(2):258–66.
71. Evans JW, Wagner PD. Limits on VA/Q distributions from analysis of experimental inert gas elimination. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977; 42(6):889–98.
72. Sly PD, Willet KE, Kano S, Lanteri CJ, Wale J. Pirenzepine blunts the pulmonary parenchymal response to inhaled methacholine. *Pulm Pharmacol* 1995; 8(2-3):123–9.
73. Peták F, Hantos Z, Adamicza A, Asztalos T, Sly PD. Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J Appl Physiol (1985)* 1997; 82(5):1479–87.
74. McLaughlin RF, Tyler WS, Canada RO. A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals. *Am. J. Anat.* 1961; 108(2):149–65.
75. Takeda J, Mackenzie CF, Watson R, Roberts HG, Moorman R, Hoff BH et al. Collateral ventilation of obstructed lung during high-frequency oscillation in dogs and pigs. *Crit Care Med* 1987; 15(9):858–62.
76. Kirby M, Coxson HO, Parraga G. Pulmonary functional magnetic resonance imaging for paediatric lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(3):180–9.
77. Wagner PD, Hedenstierna G, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9(6):1278–82.
78. Shen X, Gunst SJ, Tepper RS. Effect of tidal volume and frequency on airway responsiveness in mechanically ventilated rabbits. *J Appl Physiol (1985)* 1997; 83(4):1202–8.

79. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(3):511–24.
80. Anafi RC, Wilson TA. Airway stability and heterogeneity in the constricted lung. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91(3):1185–92.
81. Soares JHN, Brosnan RJ, Fukushima FB, Hodges J, Liu H. Solubility of haloether anesthetics in human and animal blood. *Anesthesiology* 2012; 117(1):48–55.
82. Anesthetic action and uptake. Reprint. Baltimore: Williams & Wilkins; 1973.
83. Lin CY. Uptake of anaesthetic gases and vapours. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22(4):363–73.
84. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74(3):489–98.
85. Lopez LA, Hofmeister EH, Pavez JC, Brainard BM. Comparison of recovery from anesthesia with isoflurane, sevoflurane, or desflurane in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2009; 70(11):1339–44.
86. Loscar M, Allhoff T, Ott E, Conzen P, Peter K. Aufwachverhalten und kognitive Funktion nach Desfluran oder Isofluran. *Anaesthesist* 1996; 45(2):140–5.
87. Stoelting RK, Longnecker DE. The effect of right-to-left shunt on the rate of increase of arterial anesthetic concentration. *Anesthesiology* 1972; 36(4):352–6.
88. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, Brismar B, Strandberg A, Berg B et al. Chronic obstructive pulmonary disease and

- anaesthesia: formation of atelectasis and gas exchange impairment. *Eur Respir J* 1991; 4(9):1106–16.
89. Mercier FJ, Naline E, Bardou M, Georges O, Denjean A, Benhamou D et al. Relaxation of proximal and distal isolated human bronchi by halothane, isoflurane and desflurane. *Eur Respir J* 2002; 20(2):286–92.
90. Habre W, Peták F, Sly PD, Hantos Z, Morel DR. Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. *Anesthesiology* 2001; 94(2):348–53.
91. Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA, Rieder HU. Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? *British Journal of Anaesthesia* 1991; 66(3):331–9.
92. Eger EI, Bahlman SH. Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology* 1971; 35(3):301–3.
93. Landon MJ, Matson AM, Royston BD, Hewlett AM, White DC, Nunn JF. Components of the inspiratory-arterial isoflurane partial pressure difference. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70(6):605–11.
94. Peyton PJ. Gas Phase Diffusion Does Not Limit Lung Volatile Anesthetic Uptake Rate. *Anesthesiology* 2022; 137(2):176–86.
95. Leeson S, Roberson RS, Philip JH. Hypoventilation after inhaled anesthesia results in reanesthetization. *Anesth Analg* 2014; 119(4):829–35.
96. Sprung J, Whalen FX, Comfere T, Bosnjak ZJ, Bajzer Z, Gajic O et al. Alveolar recruitment and arterial desflurane concentration during bariatric surgery. *Anesth Analg* 2009; 108(1):120–7.

97. Peyton PJ, Robinson GJ, Thompson B. Ventilation-perfusion inhomogeneity increases gas uptake in anesthesia: computer modeling of gas exchange. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91(1):10–6.
98. Musnon ES, Eger EI, Bowers DL. The effects of changes in cardiac output and distribution on the rate of cerebral anesthetic equilibration. Calculations using a mathematical model. *Anesthesiology* 1968; 29(3):533–7.
99. Cowles AL, Borgstedt HH, Gillies AJ. The uptake and distribution of four inhalation anesthetics in dogs. *Anesthesiology* 1972; 36(6):558–70.
100. Stoelting RK, Eger EI. The effects of ventilation and anesthetic solubility on recovery from anesthesia: an in vivo and analog analysis before and after equilibrium. *Anesthesiology* 1969; 30(3):290–6.
101. Lockwood GG, White DC. Effect of ventilation and cardiac output on the uptake of anaesthetic agents from different breathing systems: a theoretical study. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 66(4):519–26.
102. DeWolf AM, van Zundert TC, Cooman S de, Hendrickx JF. Theoretical effect of hyperventilation on speed of recovery and risk of rehypnotization following recovery - a GasMan® simulation. *BMC Anesthesiology* 2012; 12(1):22.
103. Enekvist B, Bodelsson M, Stureson LW, Johansson A. Larger tidal volume increases sevoflurane uptake in blood: a randomized clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(9):1111–6.
104. Lu C-C, Lin T-C, Hsu C-H, Yu M-H, Chen T-L, Chen R-M et al. Hyperventilation accelerates the rise of arterial blood concentrations of desflurane in gynecologic patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(9):1029–34.

105. Lu C-C, Lin T-C, Hsu C-H, Yu M-H, Ku C-H, Chen T-L et al. Hyperventilation accelerates rise in arterial blood concentrations of sevoflurane in gynecologic patients. *J Anesth* 2013; 27(1):35–42.
106. Watt SJ, Cook LB, Ohri S, Lockwood GG. The relationship between anaesthetic uptake and cardiac output. *Anaesthesia* 1996; 51(1):24–8.
107. Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997; 87(3):517–26.
108. Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ et al. The Effect of Anesthetic Duration on Kinetic and Recovery Characteristics of Desflurane Versus Sevoflurane, and on the Kinetic Characteristics of Compound A, in Volunteers. *Anesthesia & Analgesia* 1998; 86(2):414–21.
109. Zhou J-X, Liu J. Tissue solubility of four volatile anesthetics in fresh and frozen tissue specimens from swine. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63(1):74–7.
110. Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler N-P, Gaser E, Hüter L, Bauer R et al. Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: the effects of desflurane, isoflurane, and propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17(1):73–5.

8 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

- Tabelle 1.** Wichtige Narkosegase 1844 bis heute
- Tabelle 2.** Prävalenz chronisch respiratorischer Erkrankungen 1990 und 2017 (nach (6))
- Tabelle 3.** Momente der V_A/Q Verteilung für CG und MMIMS bei normalen Lungen
- Tabelle 4.** Momente der V_A/Q Verteilung für CG und MMIMS bei ölsäuregeschädigten Lungen
- Tabelle 5.** Momente der V_A/Q Verteilung für CG und MMIMS bei selektiver LUL Ventilation und zusätzlichem Totraum
- Tabelle 6.** Hämodynamische und Ventilationsdaten bei Versuchstieren vor und nach Methacholininfusion
- Tabelle 7.** MIGET Parameter bei Versuchstieren mit gesunden Lungen und nach Methacholininfusion.
- Tabelle 8.** Hämodynamische und Ventilationsdaten bei Versuchstieren vor und nach Methacholinhalation
- Tabelle 9.** MIGET Parameter bei Versuchstieren mit gesunden Lungen und nach Methacholininfhalation.
- Tabelle 10.** Zeitspanne bis zum Erreichen von 50 % und 90 % der maximalen arteriellen Partialdrücke während der Einwasch- (p50, p90) und Auswaschphase (p50, p10).
- Tabelle 11.** Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen für die Fläche unter der Kurve (AUC) – Gasaufnahme ($P_{art} - P_{mv}$) und paarweisen Mehrfachvergleiche (Holm-Sidak)
- Tabelle 12.** Zwei-Wege ANOVA für wiederholte Messungen für die Fläche unter der Kurve (AUC) – Gaselimination ($P_{mv} - P_{art}$) und paarweisen Mehrfachvergleiche (Holm-Sidak)

Tabelle 13. Arteriell t_{90} (Einwaschphase) und t_{10} (Auswaschphase)

Abbildungen

Abbildung 1. Ventilations- Perfusions Mismatch

Abbildung 2. Untersuchungsablauf Studie I

Abbildung 3. Untersuchungsablauf Studie II-V

Abbildung 4. Untersuchungsablauf Studie V

Abbildung 5. Retentions-Exkretionskurven und V_A/Q Verteilung
Normale Lungen

Abbildung 6. Retentions-Exkretionskurven und V_A/Q Verteilung für
ein Versuchstier mit ölsäuregeschädigter Lung bei drei
verschiedenen PEEP Einstellungen Symbolerklärungen
in Abb 4.

Abbildung 7. Retentions-Exkretionskurven und V_A/Q Verteilung für
ein Versuchstier mit selektiver LUL-Intubation, bei
selektiver Hypo- und Hyperventilation des LUL, und mit
zusätzlichem Totraum. Symbolerklärungen in Abb 4.

Abbildung 8. Vergleich des ermittelten Haupt- V_A/Q -Verhältnisses
(geometrisches Mittel) mit dem berechneten Gesamt-
 V_A/Q (Gesamt- V_A/Q) durch Bland-Altman-Diagramme
(oben) und durch x-y-Streudiagramme im Vergleich mit
der Identitätslinie (unten).

Abbildung 9. Vergleiche des mit GC (links) oder MMIMS (rechts)
berechneten PaO_2 mit dem gemessenen PaO_2 durch
Bland-Altman-Diagramme (oben) und x-y-
Streudiagramme gegen die Identitätslinie (unten).

Abbildung 10. Fraktionale Ventilation und Perfusion, vor und nach
Methacholininfusion, aufgetragen über die
verschiedenen V_A/Q Verhältnisse

- Abbildung 11.** Fraktionale Ventilation und Perfusion vor und nach Methacholinhalation, aufgetragen über die verschiedenen V_A/Q Verhältnisse
- Abbildung 12.** Arteriell Desfluran in der Ein- und Auswaschphase bei gesunden und Methacholin-geschädigten Lungen
- Abbildung 13.** Arteriell Desfluran in der Ein- und Auswaschphase, ermittelt mit der Micropore-Membrane-Inlet-Massenspektrometrie (MMIMS).
- Abbildung 14.** Arteriell Isofluran in der Ein- und Auswaschphase, ermittelt mit der Micropore-Membrane-Inlet-Massenspektrometrie (MMIMS).
- Abbildung 15.** Berechnete absolute Aufnahme und Elimination von Desfluran und Isofluran.
- Abbildung 16.** Skalierte Desfluran-Partialdrücke im arteriellen und im gemischtvenösen Blut.
- Abbildung 17.** Skalierte Sevofluran-Partialdrücke im arteriellen und im gemischtvenösen Blut.
- Abbildung 18.** Aufnahme- und Eliminationskinetik von Desfluran und Sevofluran für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse.
- Abbildung 19.** Seite-an-Seite-Vergleiche der Aufnahme- und Eliminationskinetik von Desfluran und Sevofluran für die drei Ventilations-/Perfusionsverhältnisse.
- Abbildung 20.** Mittelwerte und 95 %-KI für die Parameter der Kurvenform, die die schnellen und langsamen Phasen der Ein- und Auswaschung beschreiben.
- Abbildung 21.** Verhältnis zwischen arteriellen und gemischtvenösen, skalierte Partialdrücken.

9 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Habilitation eingereichte Habilitationsschrift mit dem Titel:

„Experimentelle Untersuchungen zur Kinetik volatiler Anästhetika bei verändertem Ventilations-Perfusions Verhältnissen“

in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

mit Unterstützung durch die in den dargestellten Publikationen als Koautoren benannten Personen und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Habilitationsschrift sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Habilitationsschrift bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule oder Universität zur Habilitation eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität das Recht, weitere Kopien meiner Habilitationsschrift herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 13.04.2023

Dr. Dr. med. Moritz Andreas Kretschmar, D.E.S.A.

10 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.