

**Inhaltsverzeichnis**

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

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

---

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

## 9. Anhang

### 9.1. Tabellenverzeichnis

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

### 9.2 Abbildungsverzeichnis

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

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

- Abbildung 16** (S. 68) Verlauf des  $\text{PaO}_2$  unter Ein-Lungen-Beatmung während der Gabe von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin, 8 ppm NO und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Abbildung 17a** (S. 69) Ventilations-Perfusions-Verhältnis 150 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Beatmung. In der Kontrollgruppe waren inhomogene Perfusionsverhältnisse mit einer breiten Streuung um den Mittelwert zu beobachten.
- Abbildung 17b** (S. 70) Unter der Inhalation von 8 ppm NO reduzierte sich der intrapulmonale Shunt bei ansonsten weitgehend unveränderten Ventilations-Perfusions-Verhältnissen während ELB.
- Abbildung 17c** (S. 71) Die kontinuierliche Zufuhr von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin über 150 Minuten resultierte in einer deutlichen Reduktion des intrapulmonalen Shuntvolumens während ELB.
- Abbildung 17d** (S. 72) Die zusätzliche Inhalation von 8 ppm NO erbrachte gegenüber der isolierten Infusion von  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin keine Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse während ELB.
- Abbildung 18** (S. 74) Vergleich des Shunt-Verhaltens im zeitlichen Verlauf zwischen der Kontrollgruppe, 8 ppm NO,  $2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$  Almitrin und der Kombination beider Substanzen während ELB.