

# Kombinierte Anwendung von Stickstoffmonoxid und Almitrin bei thoraxchirurgischen Eingriffen unter Ein-Lungen-Beatmung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Martin Golinski  
aus Langen

Gießen 2010

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. M. A. Weigand  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Sticher

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. M. A. Weigand

Tag der Disputation: 22.07.2010

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Mitteln angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

## **Inhalt**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Entwicklung der Ein-Lungen-Beatmung .....	7
1.2 Inzidenz der Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung .....	7
1.3 Methoden zur Vorhersage der Hypoxämie .....	8
1.4 (Patho-)Physiologie der Ein-Lungen-Beatmung .....	8
1.5 Bisherige Behandlungsansätze der Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung .....	9
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Patienten, Methodik und Material .....</b>	<b>12</b>
3.1 Patienten .....	12
3.2 Studienablauf.....	13
3.3 Labormethodik .....	17
3.4 Pharmakologie.....	24
3.5 Statistische Auswertung .....	28
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
4.1 Teilnehmer .....	29
4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen .....	29
4.3 Ausgangsmessung .....	30
4.4 Ein-Lungen-Beatmung .....	32
4.5 NO-Inhalation.....	34
4.6 Rückkehr zur Zwei-Lungen-Beatmung am Operationsende.....	37
4.7 Unterschiede Almitrin vs. Placebo .....	38
4.8 Sonstige Beobachtungen im Studienkollektiv.....	39
4.9 Ergebnistabellen .....	40
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>42</b>
5.1 Studienkollektiv .....	42
5.2 Stickstoffmonoxid .....	43
5.3 Almitrin .....	47
5.4 Sonstige Beobachtungen im Studienkollektiv.....	54
5.5 Beantwortung der Fragestellung .....	55
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>7. Summary .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>68</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>apH</b>	arterieller pH	<b>MIGET</b>	multiple inert gas elimination technique
<b>ARDS</b>	acute respiratory distress syndrome	<b>NADH</b>	reduziertes Nikotinamidadenindinucleotid
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists	<b>NADPH</b>	reduziertes Nikotinamidadenindinucleotidphosphat
<b>ATPase</b>	Adenosintriphosphat-spaltendes Enzym	<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>BE</b>	arterieller base excess	<b>NO<sub>2</sub></b>	Stickstoffdioxid
<b>BMI</b>	body mass index	<b>NOS</b>	NO-Synthase
<b>C<sub>c</sub>O<sub>2</sub></b>	endkapillärer Sauerstoffgehalt	<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>cGMP</b>	zyklisches Guanosinmonophosphat	<b>O<sub>2</sub>Sat</b>	in der Blutgasanalyse ermittelte Sauerstoffsättigung
<b>CI</b>	cardiac index	<b>OLV</b>	one lung ventilation
<b>CO</b>	cardiac output	<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></b>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
<b>CO-Hb</b>	Kohlenmonoxid-Hämoglobin	<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
<b>COPD</b>	chronic obstructive pulmonary disease	<b>PCWP</b>	pulmonary capillary wedge pressure
<b>CPAP</b>	continuous positive airway pressure	<b>PEEP</b>	positive end-expiratory pressure
<b>C<sub>v</sub>O<sub>2</sub></b>	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt	<b>PIP</b>	peak inspiratory pressure
<b>CVP</b>	central venous pressure	<b>P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub></b>	venöser Kohlendioxidpartialdruck
<b>EDRF</b>	endothelium derived relaxing factor	<b>P<sub>v</sub>O<sub>2</sub></b>	venöser Sauerstoffpartialdruck
<b>FEV1</b>	forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen	<b>PVRI</b>	pulmonary vascular resistance index
<b>FiO<sub>2</sub></b>	inspiratorische Sauerstofffraktion	<b>RSS</b>	remaining sum of squares
<b>FRC</b>	funktionelle Residualkapazität	<b>S<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b>	arterielle Sauerstoffsättigung
<b>HbO<sub>2</sub></b>	Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins	<b>SF<sub>6</sub></b>	Schwefelhexafluorid
<b>HPV</b>	hypoxic pulmonary vasoconstriction	<b>S<sub>v</sub>O<sub>2</sub></b>	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
<b>HR</b>	heart rate	<b>SVRI</b>	systemic vascular resistance index
<b>HZV</b>	Herz-Zeit-Volumen	<b>TIVA</b>	Totale Intravenöse Anästhesie
<b>JLU</b>	Justus-Liebig-Universität Gießen	<b>TLV</b>	two lung ventilation
<b>MAP</b>	mean artery pressure	<b>V/Q</b>	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
<b>MPAP</b>	mean pulmonary artery pressure	<b>VC</b>	vital capacity
		<b>vpH</b>	gemischt-venöser pH

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs	Seite 16
Abb. 2a/b	Beispiele zur Darstellung der MIGET-Ergebnisse	Seite 22
Abb. 3	Veränderung der Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung	Seite 33
Abb. 4	V/Q-Veränderungen unter NO-Inhalation	Seite 35
Abb. 5	Hämodynamische Veränderungen unter NO-Inhalation	Seite 37
Abb. 6	Übersicht der Gruppenunterschiede	Seite 39

**Tabellenverzeichnis**

Tab. 1	Eingesetzte Inertgase	Seite 20
Tab. 2	Kompartimenteinteilung der MIGET	Seite 21
Tab. 3	Vergleichbarkeit der Gruppen	Seite 30
Tab. 4	Oxygenierungsparameter der Ausgangsmessung	Seite 31
Tab. 5	MIGET-Ergebnisse der Ausgangsmessung	Seite 31
Tab. 6	Hämodynamik der Ausgangsmessung	Seite 32
Tab. 7	Oxygenierung und V/Q-Verteilung unter Ein-Lungen-Beatmung	Seite 33
Tab. 8	V/Q-Inhomogenitäten unter Ein-Lungen-Beatmung	Seite 34
Tab. 9	Hämodynamische Veränderungen unter Ein-Lungen-Beatmung	Seite 34
Tab. 10	Oxygenierungs- und V/Q-Veränderungen unter NO-Inhalation	Seite 35
Tab. 11	V/Q-Inhomogenitäten unter NO-Inhalation	Seite 36
Tab. 12	Hämodynamische Veränderungen unter NO-Inhalation	Seite 36
Tab. 13	Gruppenunterschiede am Ende der Operation	Seite 38
Tab. 14	Hämodynamik am Operationsende	Seite 39
Tab. 15	Entwicklung der Vorlastdrücke	Seite 40
Tab. 16	Entwicklung des Säure-Base-Haushalts	Seite 40
Tab. 17	Entwicklung des Methämoglobinspiegels	Seite 40
Tab. 18	Übersicht über die Ergebnisse – Teil I	Seite 41
Tab. 19	Übersicht über die Ergebnisse – Teil II	Seite 42

**Gleichungsverzeichnis**

Gl. 1	Aufteilung des Herzzeitvolumens nach Riley	Seite 18
Gl. 2	Aufteilung der Sauerstoffgesamtmenge	Seite 18
Gl. 3	Transpulmonaler Shuntanteil	Seite 18
Gl. 4	Verhalten inerter Gase nach Farhi	Seite 19
Gl. 5	Exkretion und Retention inerter Gase	Seite 19

## **1. Einleitung**

### **1.1 Entwicklung der Ein-Lungen-Beatmung**

Seit der Einführung der Überdruckbeatmung in die klinische Praxis thoraxchirurgischer Eingriffe hat sich das Fach rasant entwickelt. Einen entscheidenden Durchbruch in diesem Prozess stellte 1949 die Entwicklung des Doppellumentubus durch Carlens dar [1]. Mit diesem Hilfsmittel wurde die Voraussetzung geschaffen, unter Ein-Lungen-Beatmung immer differenziertere Eingriffe vorzunehmen, da dem Operateur so ein ruhiges Operationsfeld gewährleistet wurde. Mit der Einführung der fiberoptischen Bronchoskopie in die anästhesiologische Praxis Mitte der 70'er Jahre wurde die seitengetrennte Intubation noch verbessert, da die Platzierung des Doppellumentubus nun nicht länger blind erfolgen musste, sondern unter optischer Kontrolle einfach und sicher möglich wurde.

In der heutigen Zeit ist die Thoraxchirurgie – ebenso wie andere Bereiche der Chirurgie – vor allem durch die fortschreitende Entwicklung minimalinvasiver Techniken gekennzeichnet. Dies findet seinen Ausdruck in einer immer größer werdenden Zahl an durchgeführten diagnostischen oder therapeutischen Thorakoskopien [2, 3, 4, 5, 6]; hinzu kommt die Etablierung volumenreduzierender Eingriffe im Rahmen der Emphysemchirurgie [7] sowie eine gestiegene Zahl an Lungentransplantationen [8]. All diesen Verfahren gemeinsam ist die Tatsache, dass sie ein absolut ruhiges Operationsfeld und damit eine seitengetrennte Beatmung zwingend erforderlich machen.

### **1.2 Inzidenz der Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung**

Aufgrund ihrer zunehmenden Bedeutung wird dabei die Ein-Lungen-Beatmung zu einem zentralen Problem der thoraxchirurgischen Anästhesie, da es – trotz langjähriger Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet – nicht immer gelingt, die drohende Hypoxämie zu vermeiden. So berichten Katz et al., dass bei 31% ihrer Patienten unter Ein-Lungen-Beatmung hypoxämische Episoden mit einem  $P_aO_2$  von unter 80 mmHg auftraten [9], Tremper et al. fanden bei 40% ihrer Patienten relevante Hypoxämien während thoraxchirurgischer Eingriffe [10], Zaugg et al. konnten durch Verwendung eines modernen Systems zur kontinuierlichen Blutgasanalyse einen  $P_aO_2$  unter 80 mmHg bei 67% und einen  $P_aO_2$  unter 60 mmHg noch bei 33% ihrer Patienten unter Ein-Lungen-Beatmung nachweisen [11]. Eine retrospektive Untersuchung an unserer Abteilung zeigte einen Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung unter 90% bei 11% aller Patienten, die sich im untersuchten Zeitraum einer Ein-Lungen-Beatmung unterziehen mussten [12].

### 1.3 Methoden zur Vorhersage der Hypoxämie

Folgerichtig hat es in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, das Ausmaß der Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung vorherzusagen. So entwickelten zum Beispiel Slinger und Mitarbeiter auf der Basis retrospektiver Untersuchungen eine Regressionsgleichung, die es ermöglichen sollte, den  $P_aO_2$  unter Ein-Lungen-Beatmung abzuschätzen [13]; leider kann der wesentliche Parameter dieser Gleichung, der  $P_aO_2$  unter Zwei-Lungen-Beatmung, erst intraoperativ ermittelt werden. Gleiches gilt für die von Yamamoto et al. beschriebene Vorhersage der Hypoxämie anhand der endtidalen bronchialen  $CO_2$ -Partialdruckdifferenz unter seitengetrennter Zwei-Lungen-Beatmung [14]. Guenoun et al. fanden in einer prospektiven Kohortenstudie keine präoperativ sinnvoll zu erhebenden Parameter, die eine Vorhersage zuverlässig ermöglicht hätten [15]. Verfahren wie die Perfusionsszintigraphie [16] und die Spiroergometrie kommen ebenfalls mit prädiktiver Intention zum Einsatz, ohne dass bislang aussagekräftige Studien zum klinischen Stellenwert existieren.

### 1.4 (Patho-)Physiologie der Ein-Lungen-Beatmung

Entscheidend für die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung ist der Anteil des pulmonalen Blutflusses durch die nicht-ventilierte Lunge. Dieser nimmt nicht am Gasaustausch teil und senkt als venöse Beimischung (Shuntfluss) den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Das Ausmaß dieses Shuntflusses wird im Wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflusst:

In Seitenlage führt die Auswirkung der Gravitation zu einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zugunsten der unten liegenden (ventilierten) Lunge [17] und somit zu einem im Vergleich zur Rückenlage erhöhten  $P_aO_2$  [18, 19].

Der pulmonale Gefäßwiderstand als zweiter wichtiger Einflussfaktor ist in erster Linie eine Funktion der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV), auch als Euler-Lilljestrands-Mechanismus bezeichnet. Die HPV bewirkt eine Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße in hypoxischen Lungenarealen und damit eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zugunsten besser ventilierter Lungenabschnitte [20]. Die Stärke einer vasokonstriktorischen Reaktion auf Hypoxie wird vom vorbestehenden pulmonalen Gefäßtonus und vom Herz-Zeit-Volumen (CO) maßgeblich beeinflusst – ein pulmonaler Hypertonus sowie ein deutlich vermindertes oder erhöhtes Herz-Zeit-Volumen schwächen die vasokonstriktorische Hypoxieantwort jeweils ab und führen so zu einer verminderten Effektivität der HPV [21, 22, 23, 24].

Zusammenfassend kommt es unter Ein-Lungen-Beatmung in Seitenlage zur Ausbildung eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, der aufgrund der beschriebenen Einflussfaktoren etwa 20-30% des CO beträgt [25] und insbesondere bei präexistenten Lungenerkrankungen zu bedrohlichen Hypoxämien führen kann.

## **1.5 Bisherige Behandlungsansätze der Hypoxämie unter Ein-Lungen-Beatmung**

In der Vergangenheit wurden verschiedene therapeutische Konzepte entwickelt, die durch Modifikation der wesentlichen physiologischen Einflussfaktoren die pulmonale Durchblutung ventilierter Bereiche verstärken sollten.

An erster Stelle steht hierbei sicherlich die Empfehlung, thoraxchirurgische Eingriffe in Seitenlage durchzuführen, um den Einfluss der Gravitation zugunsten der ventilerten Lunge auszunutzen, was sich jedoch nicht für alle Eingriffe umsetzen lässt [26, 27, 28]. Viele Behandlungskonzepte konzentrieren sich auf eine Optimierung der Beatmung, um über eine Veränderung der intrapulmonalen Gasvolumina eine günstige Beeinflussung des pulmonalen Gefäßwiderstands und damit eine erhöhte Perfusion der beatmeten Lunge zu erzielen. Um die unter Narkose verminderte funktionelle Residualkapazität (FRC) auf ihr Ausgangsniveau anzuheben und dadurch den pulmonalen Gefäßwiderstand der beatmeten Lunge auf möglichst niedrige Werte zu reduzieren, werden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Niveaus eines positiven end-expiratorischen Drucks (PEEP) empfohlen. Bisherige Studien berichten sowohl von Verbesserungen [29] als auch von Verschlechterungen [9] der arteriellen Oxygenierung [Übersicht bei 30]. Auch alveoläre Rekrutierungsmanöver führten in einigen Studien zu einer Oxygenierungsverbesserung und werden neben sorgfältigen (bronchoskopischen) Kontrollen der Seitentrennung bei progredienter Hypoxämie als primäre Interventionen empfohlen [31, 32, 33, 34, 35]. Die Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse einzelner Beatmungsregime liegt vermutlich darin begründet, dass die Lungenvolumina intraoperativ nicht erfasst werden und über die Atemwegsdrücke nur sehr ungenaue Abschätzungen möglich sind. Es besteht also die Gefahr der unerkannten Überblähung der beatmeten Lunge mit Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes und Perfusionsrückverteilung zugunsten der nicht-beatmeten Lunge bei erheblichem auto-PEEP [36, 37, 38].

Parallel zu diesen grundsätzlichen Behandlungsprinzipien der optimalen Durchführung einer Ein-Lungen-Beatmung bzw. -Anästhesie wurden seit Beginn der 80'er Jahre auch Versuche unternommen, den pulmonalen Blutfluss direkt zu beeinflussen, um therapeutische Reservestrategien zu entwickeln. Zunächst konzentrierte man sich dabei auf mechanische Verfahren wie die Verwendung eines Tourniquets oder das Einschwemmen und Aufblasen eines Ballonkatheters in die Pulmonalarterie der nicht-ventilierten Lunge [39]. Diese – durchaus effektiven – Verfahren konnten sich jedoch aufgrund des hohen technischen Aufwands und des hohen invasiven Risikos nicht durchsetzen.

Modernere Therapiekonzepte befassen sich mit der pharmakologischen Beeinflussung der

pulmonalen Strombahn. Hierbei sind zwei grundlegende Prinzipien zur Reduktion des intrapulmonalen Shuntflusses möglich: die verstärkte Vasokonstriktion nicht-ventilierter Lungenabschnitte oder die selektive Vasodilatation belüfteter Areale [39]. Die beiden Hauptprobleme dieser Therapieansätze lagen in der Auswahl geeigneter Pharmaka und in der seitengetrennten Applikation. Einer ganzen Reihe von Substanzen blieb der Einzug in die klinische Praxis verwehrt, da sie aufgrund ihrer langen Wirkdauer nicht selektiv am Ort der Applikation wirkten, sondern das gesamte Gefäßsystem beeinflussten. Darüber hinaus erwies sich die seitengetrennte Infusion in die Pulmonalarterien als riskant und aufwendig.

Mit der Postulation eines endothelium derived relaxing factor, EDRF, durch Furchgott und Zawadzki 1980 [40] und der 1987 erfolgten Identifikation dieses EDRF als Stickstoffmonoxid, NO, annähernd zeitgleich durch Ignarro [41] und Palmer [42] steht der Medizin nun ein gasförmiger Vasodilatator zur Verfügung, der leicht inhalativ verabreicht werden kann und dessen Wirkung sich aufgrund seiner extrem schnellen Inaktivierung auf die ventilerten Lungenbezirke beschränkt.

NO erlangte innerhalb kürzester Zeit eine große Verbreitung in der Therapie der schweren respiratorischen Insuffizienz, insbesondere des acute respiratory distress syndrome (ARDS), wo es trotz fehlender positiver Langzeitergebnisse [43] heute als „Rescue-Therapie“ bei schwerer Hypoxämie gilt [44, 45, 46, 47]. Die Ergebnisse beim Einsatz zur Verbesserung der Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung blieben jedoch bislang negativ [48, 49, 50]. Eine Ursache für die Erfolglosigkeit dieser Versuche könnte in der Übernahme der beim ARDS erprobten Konzentrationen liegen, die für die Ein-Lungen-Beatmung möglicherweise nicht optimal gewählt sind [51, 52].

Neben einer exakten Dosisfindung stellt die Kombination mit Almitrin einen möglichen Ansatz dar, die Wirksamkeit von NO bei der Ein-Lungen-Beatmung zu verbessern. Bei Almitrin handelt es sich um eine Substanz, die die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion imitiert bzw. verstärkt. In zahlreichen Studien an ARDS-Patienten hat sich in der Tat ein additiver Effekt aus inhalativer NO-Applikation und intravenöser Almitringabe gezeigt [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. Erste Übertragungen dieser Ergebnisse auf die Ein-Lungen-Beatmung sind bislang vielversprechend [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es demzufolge, in einer prospektiven, randomisierten, cross-over Studie die Effekte von inhalativ verabreichtem, niedrig-dosiertem Stickstoffmonoxid bzw. (placebokontrolliert und doppelblind) der Kombination von Stickstoffmonoxid und Almitrin auf den pulmonalen Gasaustausch, die Verteilung von Ventilation und Perfusion sowie die Hämodynamik während der Ein-Lungen-Beatmung bei thoraxchirurgischen Eingriffen zu überprüfen.

**2. Fragestellung**

1. Ist die inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid in niedriger Konzentration (10 ppm) eine Möglichkeit, die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung zu verbessern und die Ventilations-Perfusions-Verteilung positiv zu beeinflussen?
2. Ist die Kombination von inhalativem Stickstoffmonoxid und oralem Almitrin der Monotherapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid hinsichtlich Oxygenierung und Ventilations-Perfusions-Verteilung unter Ein-Lungen-Beatmung überlegen?
3. Welche Veränderungen der Hämodynamik entstehen bei der inhalativen Gabe von Stickstoffmonoxid bzw. seiner Kombination mit oralem Almitrin?

### **3. Patienten, Methodik und Material**

#### **3.1 Patienten**

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden 47 Patienten, die sich einer elektiven Lobektomie unter Ein-Lungen-Beatmung unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen.

Jedem Patienten wurde am Nachmittag vor dem Eingriff ein Aufklärungsbogen ausgehändigt, in dem der Untersuchungsverlauf und die mit der Studie verbundenen Risiken ausführlich dargestellt wurden. Vor der schriftlichen Einwilligung wurde ein umfassendes Aufklärungsgespräch durch einen an der Untersuchung beteiligten Anästhesisten geführt.

##### 3.1.1 Einschlusskriterien:

- Alter 18-75 Jahre
- Elektive Lobektomie
- Schriftliches Einverständnis

##### 3.1.2 Ausschlusskriterien:

- Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
- Instabile Angina pectoris
- Methämoglobinämie ( $>3\%$ )
- Symptome des Links- oder Rechtsherzversagens
- Vorbestehende Neuropathie
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Leberversagen und schwere Leberinsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie (MPAP  $> 30$  mmHg)

## 3.2 Studienablauf

### 3.2.1 Almitrinapplikation

Die Untersuchung bezüglich der Effekte von Almitrin wurde als randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Da Almitrin in Deutschland nur in der oralen Darreichungsform für die Anwendung am Patienten zugelassen ist, wurde in der Verum-Gruppe Almitrin in einer Dosierung von 100 mg per os verwendet. Von der Apotheke des Universitätsklinikums der JLU Gießen wurden Kapseln hergestellt, die entweder mit 100 mg Almitrin oder Milchsäure gefüllt waren. Die Zuordnung des Verum- bzw. Placebopräparates erfolgte durch einen nicht an der Untersuchung beteiligten Mitarbeiter, so dass die Untersucher bezüglich des Inhalts der äußerlich nicht zu unterscheidenden Kapseln „blind“ waren.

Die Patienten wurden anhand einer Stratifizierungstabelle mit Hilfe einer zuvor erstellten Randomisierungsliste auf zwei Gruppen verteilt und erhielten entweder Verum oder Placebo per os, wobei die Ausgabe so erfolgte, dass sich die Zahl der Patienten in den korrespondierenden Feldern der Stratifizierungstabelle um nicht mehr als „1“ unterschied.

### 3.2.2 Vorbereitungen

Zwei Stunden vor Operationsbeginn erhielten die Patienten im Aufwachraum eine einmalige orale Dosis von 100 mg Almitrin (Vectarion<sup>®</sup>, Laboratoire Servier, Suresnes, Frankreich) bzw. eines Placebopräparates. 45 Minuten vor Operationsbeginn erfolgte die Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam per os.

Die Überwachung bis zum Operationsbeginn umfasste die regelmäßige Blutdruckmessung, Ableitung eines Fünf-Kanal-EKG, Pulsoximetrie sowie die ständige Betreuung durch einen Facharzt für Anästhesie.

Nach Anlage einer peripheren Verweilkanüle sowie eines arteriellen Katheters in der A. radialis der nicht operierten Seite (20 G Vialon, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) wurde die Narkose entsprechend des Standardregimes für thoraxchirurgische Eingriffe unserer Abteilung mit  $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  KG Fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland),  $2,0\text{-}2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  KG Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>, Zeneca GmbH, Schwetzingen, Deutschland) und  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  KG Vecuronium (Norcuron<sup>®</sup>, Organon Teknika Medizinische Produkt GmbH, Eppelheim, Deutschland) eingeleitet. Anschließend erfolgte die Intubation mit einem linksseitigen endobronchialen Doppellumentubus (Broncho-Cath, Malinckrodt, Athlone, Irland) eines Außendurchmessers von 39 bzw. 41 Charrière. Die korrekte Tubuslage wurde in Rücken- und später Seitenlage bronchoskopisch überprüft (LF2<sup>®</sup>, Olympus Optical Co., Tokyo, Japan). Danach erfolgte die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters über die V. jugu-

laris der zu operierenden Seite (93A-431-7.5F G, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA), eines Blasenkatheters und einer Magensonde. Über das Lumen des arteriellen Katheters wurde die Messsonde eines Systems zur kontinuierlichen Überwachung der Blutgase (Paratrend 7+, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) platziert.

### 3.2.3 Narkoseführung und -überwachung

Die Narkose wurde als Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) mit  $100\text{-}150\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Propofol und  $0,01\text{-}0,015\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Fentanyl weitergeführt. Initial wurden die Patienten mit einer volumenkontrollierten Zwei-Lungen-Beatmung beatmet (Servo 900C, Siemens-Elema AB, Solna, Schweden). Die Beatmungsfrequenz betrug während der Zwei-Lungen-Beatmung  $12\ \text{min}^{-1}$ . Das Atemhubvolumen wurde anhand der kontinuierlichen Blutgasanalyse so reguliert, dass der  $P_a\text{CO}_2$  zwischen 37 und 43 mmHg lag. Beim Wechsel auf die Ein-Lungen-Beatmung in Seitenlage wurde die Beatmungsfrequenz auf  $16\ \text{min}^{-1}$  erhöht und das Atemhubvolumen entsprechend des  $P_a\text{CO}_2$  angepasst. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration betrug während des gesamten Studienablaufs 80%, es wurde ein konstanter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 4 cmH<sub>2</sub>O angewandt.

Das intraoperative Monitoring umfasste die kontinuierliche Messung der arteriellen und pulmonalarteriellen Drücke, EKG (Sirecust 1280, Siemens Medical Electronics, Danvers, USA), Pulsoxymetrie (Nellcor Puritan Bennett, Hayward, USA) und die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration (Sirecust 734G, Datascope, Paramus, USA). Außerdem erfolgte die regelmäßige Bestimmung der arteriellen Blutgase und Elektrolytkonzentrationen sowie die regelmäßige Messung des Herzzeitvolumens und die Bestimmung der daraus ableitbaren hämodynamischen Größen (s. 3.3.4 Hämodynamik).

Nach Ende der Operation erfolgte der Austausch des Doppellumentubus gegen einen Einlumentubus von 9 mm Innendurchmesser (Mallinckrodt, Athlone, Irland), die bronchoskopische Inspektion der Resektionsstelle und anschließend die Verlegung der beatmeten Patienten auf die operative Intensivstation, wo die Patienten bei gegebener pulmonaler und kardialer Stabilität noch am gleichen Tag extubiert wurden.

### 3.2.4 NO-Applikation

Nach Eröffnung des Thorax und der Pleura durch den Operateur und Einleitung der Ein-Lungen-Beatmung (OLV) erfolgten in randomisierter Reihenfolge die 15-minütige Inhalation von 10 ppm NO (Pulmonox<sup>®</sup>, Fa. Messer-Griesheim, Krefeld, Deutschland) und die 15-minütige Beatmung ohne NO-Zusatz als Kontrolle, sowie die Durchführung der damit verbundenen Messungen zu den Messzeitpunkten 2 und 3 (s.u.). In dieser Zeit wurden keine chirurgischen Maßnahmen durchgeführt und keinerlei Änderungen am Narkose- und

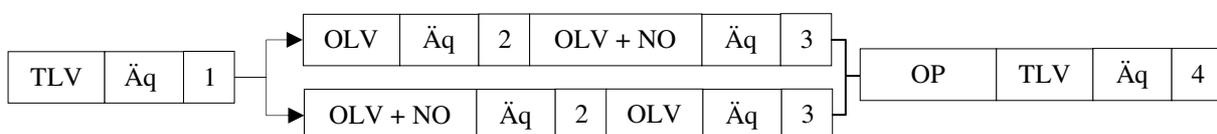
Beatmungsregime vorgenommen. Anschließend wurde der Eingriff ohne weitere Veränderungen fortgesetzt.

Aufgrund der extrem kurzen Halbwertszeit von NO wurden dessen Effekte im Crossover-Design untersucht, um den Einfluss von Adaptationsvorgängen im Untersuchungszeitraum auszuschließen. Hierzu wurde bei jedem Patienten per Losverfahren bestimmt, ob die NO-Inhalation vor Messzeitpunkt 2 oder Messzeitpunkt 3 unter Ein-Lungen-Beatmung durchgeführt wurde. Der jeweils andere Messzyklus diente als Kontrolle (einfachblinded Crossover-Design). Eine Verblindung des Untersuchers war aus technischen Gründen nicht möglich; die deutlichen akustischen und optischen Betriebsmeldungen des Inhalationsgerätes hätten dies selbst bei Bedienung durch einen weiteren Untersucher nicht erlaubt.

### 3.2.5 Messzeitpunkte

Nachdem jeweils während einer Äquilibrationsphase ohne Manipulationen am Patienten (OP-Pause) und ohne Veränderungen der Beatmung/Narkose anhand der kontinuierlichen Blutgasüberwachung das Vorliegen von „steady-state“-Bedingungen verifiziert worden war ( $P_aO_2$  durfte innerhalb von 20 Minuten um maximal 5% seines Ausgangswertes schwanken), erfolgten die Inhalationszyklen sowie die Entnahme der Proben und die Bestimmung der Messgrößen zu folgenden Messzeitpunkten:

- 1 vor Beginn der Operation unter Zwei-Lungen-Beatmung in Rückenlage
- 2 nach dem ersten 15-minütigen Inhalationszyklus unter Ein-Lungen-Beatmung in Seitenlage (je nach Randomisierung mit oder ohne NO)
- 3 nach dem zweiten 15-minütigen Inhalationszyklus unter Ein-Lungen-Beatmung in Seitenlage (mit oder ohne NO je nach Randomisierung bei 2.)
- 4 nach Operationsende unter Zwei-Lungen-Beatmung in Rückenlage



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs mit Randomisierung der Inhalation  
 Äq: Äquilibrationsphase, 1-4: Messzeitpunkte

Die NO-Inhalation erfolgte randomisiert während des ersten oder zweiten Inhalationszyklus, der jeweils andere Messzyklus diente als Kontrolle im Sinne eines Crossover-Designs. Die Reihenfolge der Inhalation fand bei der Auswertung der Ergebnisse bewusst keine Berücksichtigung, die Messzeitpunkte sind im Folgenden stets nach Inhalation (also mit oder ohne NO) und nicht nach chronologischer Reihenfolge bezeichnet.

### 3.2.6 Studienabbruch

Beim Auftreten der im Folgenden aufgeführten Abbruchkriterien oder anderer schwerer Komplikationen oder Nebenwirkungen wurde die Studie abgebrochen:

- Übelkeit und Erbrechen vor Narkose
- Angina pectoris vor Narkose
- Methämoglobinämie > 3%
- Persistierende Hypotonie (MAP < 60 mmHg) mit Katecholaminpflichtigkeit
- Pulmonale Hypertonie (MPAP > 30 mmHg)

### 3.3 Labormethodik

#### 3.3.1 Bestimmung der Ventilations-Perfusions-Verteilung (V/Q)

Im klinischen Alltag geben nur die arterielle und ggf. die gemischt-venöse Blutgasanalyse einen Anhaltspunkt für den pulmonalen Gasaustausch. Da diese Parameter jedoch von vielen Faktoren beeinflusst werden, ist eine daraus erfolgende Abschätzung zwangsweise nicht sehr genau. Eine für wissenschaftliche Zwecke ausreichende Bestimmung des transpulmonalen Shuntflusses kann auf diese Weise nicht erfolgen.

Zur Berechnung der venösen Beimischung wird daher das Zwei-Kompartiment-Modell der Lunge nach Riley angewandt. Danach wird die Lunge in ein ideal perfundiertes und ventiliertes Kompartiment mit  $V/Q = 1$  und ein perfundiertes aber nicht ventiliertes Kompartiment mit  $V/Q = 0$  aufgeteilt. Nach diesem Modell lässt sich der Shuntfluss folgendermaßen berechnen: Das Herzzeitvolumen ( $Q_t$ ) besteht aus einem Anteil  $Q_s$ , der die Lunge passiert, ohne am Gasaustausch teilzunehmen, und einem Anteil  $Q_c$ , der optimal am Gasaustausch teilnimmt:

$$\text{Gleichung 1: } Q_t = Q_s + Q_c$$

Danach entspricht die von  $Q_t$  transportierte Sauerstoffmenge der Summe der Sauerstoffmengen von  $Q_s$  und  $Q_c$ . Da bei der Lungenpassage von  $Q_s$  keine weitere Sauerstoffaufnahme stattfindet, entspricht der Sauerstoffgehalt von  $Q_s$  dem gemischt-venösen Sauerstoffgehalt  $C_vO_2$ . Der Sauerstoffgehalt von  $Q_c$  dagegen entspricht dem endkapillären Sauerstoffgehalt  $C_cO_2$ . Für die gesamte Sauerstoffmenge gilt also:

$$\text{Gleichung 2: } Q_t \cdot C_aO_2 = Q_s \cdot C_vO_2 + Q_c \cdot C_cO_2$$

Daraus ergibt sich durch Umformung die Gleichung für den transpulmonalen Shuntanteil:

$$\text{Gleichung 3: } \frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_cO_2 - C_aO_2}{C_cO_2 - C_vO_2}$$

Dieses Zwei-Kompartiment-Modell der Lunge kann jedoch keine Differenzierung zwischen echtem intrapulmonalen Shunt und Bereichen mit Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen leisten, da minderbelüftete Areale rechnerisch in normal ventilierte und nicht ventilierte Anteile zerlegt werden. Auch hiermit ist daher nur eine ungefähre Abschätzung des Shuntvolumens möglich und die erhaltenen Ergebnisse spiegeln die tatsächlichen Verhältnisse in der Lunge nur unbefriedigend wider.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesen Gründen die von Wagner und West 1974 [65] vorgestellte Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET) verwendet, die heute als

Goldstandard zur Erfassung von Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen gilt. Sie erlaubt nicht nur die Unterscheidung zwischen Shunt und Bezirken mit Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen, sondern gibt Perfusion und Ventilation als stetige Verteilung über das gesamte Spektrum möglicher Ventilations-Perfusions-Quotienten von  $V/Q = 0$  (Shunt) bis  $V/Q = \infty$  (Totraum) an.

### 3.3.1.1 Theorie der MIGET

Die MIGET beruht auf der Exkretion und Retention verschiedener inerter Gase, die dem Patienten zuvor in geringer Konzentration intravenös verabreicht wurden.

In einer Gasaustauscheinheit, bestehend aus Kapillare und Alveole, verhalten sich die Partialdrücke inerter Gase, die keine Bindung mit Hämoglobin eingehen, in Abhängigkeit von ihrem Löslichkeitskoeffizienten  $\lambda$  (Oswaldt-Verteilungskoeffizient) nach folgender von Farhi erstellten Gleichung:

$$\text{Gleichung 4: } \frac{P_A}{P_V} = \frac{P_a}{P_V} = \frac{\lambda}{\lambda + \frac{V_A}{Q}}$$

*P<sub>A</sub>: alveolärer Partialdruck*  
*P<sub>a</sub>: arterieller Partialdruck*  
*P<sub>v</sub>: gemischt-venöser Partialdruck*

Diese Gleichung gilt unter folgenden Bedingungen:

- Der Gasaustausch im jeweiligen Lungenkompartiment befindet sich im Gleichgewicht.
- Es besteht ein Diffusionsgleichgewicht.
- Alle Lungenkompartimente enthalten Blut mit gleichem Hämatokrit.
- Alle Lungenkompartimente sind strikt parallel angeordnet.

Daraus ergibt sich für die Exkretion E (Verhältnis von alveolärem zu gemischt-venösem Partialdruck) und die Retention R (Verhältnis von arteriellem zu gemischt-venösem Partialdruck) folgende Gleichung:

$$\text{Gleichung 5: } E = R = \frac{\lambda}{\lambda + \frac{V_A}{Q}}$$

Daraus wird ersichtlich, dass Exkretion und Retention inerter Gase nur von ihrem Löslichkeitskoeffizienten und dem Ventilations-Perfusions-Quotienten abhängen. Zur Bestimmung der Verteilung von  $V/Q$  werden mehrere inerte Gase eingesetzt, deren Löslichkeitskoeffizienten ein möglichst breites Spektrum abdecken sollten. Gase mit niedriger Löslichkeit dienen zur Charakterisierung wenig ventilierter oder überperfundierter Bezirke, Gase mit hoher Löslichkeit zur Charakterisierung schlecht perfundierter oder überventilierter Bezirke. Nach der Bestimmung von Retention und Exkretion der inerten Gase wird mit Hilfe eines rechnergestützten Verfahrens die stetige Verteilung der Ventilations-Perfusions-Quotienten

berechnet. Dazu wird ein Modell der Lunge aus 50 Kompartimenten zugrunde gelegt, deren Ventilations-Perfusions-Quotienten sich von  $< 0,005$  (Shunt, kann nicht von 0 unterschieden werden) bis  $> 100$  (Totraum, kann nicht von unendlich unterschieden werden) gleichmäßig über eine logarithmische Skala verteilen.

### 3.3.1.2 Praktische Durchführung der MIGET

Die Herstellung der Infusionslösungen, die Bereitstellung aller für die MIGET erforderlichen Materialien sowie die Probenanalyse und Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch das Experimentallabor der Medizinischen Klinik II (Leiter: Prof. Seeger) der JLU.

Die folgenden sechs inerten Gase kamen zum Einsatz:

Inertes Gas	Löslichkeitskoeffizient
SF <sub>6</sub>	0,0024
Ethan	0,0259
Cyclopropan	0,16
Halothan	0,64
Diethylether	9
Aceton	250

**Tabelle 1:** *Eingesetzte Inertgase*

Die Gase SF<sub>6</sub>, Ethan und Cyclopropan wurden als Gasphase mit isotoner Kochsalzlösung äquilibriert. Anschließend wurden Halothan, Diethylether und Aceton als Flüssigkeiten zu dieser Lösung hinzugegeben.

Diese Lösung wurde dem Patienten über einen Mikrofilter intravenös über den gesamten Messzeitraum infundiert. Nach einer Infusionsdauer von 30 Minuten kann vom Vorliegen von Gleichgewichtsbedingungen ausgegangen und mit der Messung begonnen werden. Dazu wurden – zu den entsprechenden Messzeitpunkten – streng zeitgleich gemischt-venöse und arterielle Blutproben sowie eine gemischt-expiratorische Gasprobe entnommen.

Die Blutentnahme von jeweils 10 ml erfolgte mit heparinisierten, gasdichten 50-ml-Glasspritzen (B-D Yale, Becton, Dickinson & Co, USA), die Gasentnahme von 30 ml erfolgte – mit einer 30-ml-Glasspritze der gleichen Firma – aus einer Gasmischkammer von 10 Liter Fassungsvermögen, die im Expirationsschenkel des Narkosekreisteils zwischen Patient und Gerät installiert war. Spritze und Gasmischkammer wurden auf ca. 40°C erwärmt, um Kondensatbildung zu vermeiden, die zu einem Verlust der stark wasserlöslichen Gase Äther und Aceton geführt hätte.

Die Blutproben wurden gewogen, mit 30 ml Stickstoffgas überschichtet und bei 38°C für 30 min im Schüttelwasserbad inkubiert, damit sich ein Gleichgewicht zwischen gasförmiger und flüssiger Phase einstellen konnte. Das Gleichgewichtsverhältnis ist dabei von der

Löslichkeit des jeweiligen Gases abhängig und wird als Löslichkeitskoeffizient bezeichnet. Da dieser u.a. von Hämatokrit und Lipidgehalt des Blutes abhängt, muss er für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Der Gasüberstand wurde dann in eine gasdichte, vorgeheizte 50-ml-Glasspritze überführt und gaschromatographisch analysiert. Hierzu wurden ein Varian 3300 (Varian, USA) als Flammenionisationsdetektor sowie ein Carlo Erba HRGC (Carlo Erba, Italien) als Elektroneneinfangdetektor verwendet, an den als Integrator ein SP 4290 (Spectraphysics, Darmstadt) angeschlossen war.

Mit Hilfe eines von Prof. Wagner, dem Entwickler und Erstbeschreiber der MIGET [65], freundlicherweise zur Verfügung gestellten Computerprogrammes wurden die Daten analysiert. Dieses Fortran-Programm ermöglicht die genaue Analyse der Ventilations-Perfusions-Verteilungen. Unter Kenntnis des Atemminutenvolumens, des Herzzeitvolumens, der Löslichkeitskoeffizienten der inerten Gase und der arteriellen und venösen Blutgaswerte sowie der gemessenen Verhältnisse der Gase aus der Gaschromatographie berechnet das Programm die Ventilation und die Perfusion von 50 imaginären Lungenkompartimenten, die, wie oben beschrieben, Areale mit verschiedenen V/Q-Verhältnissen repräsentieren. Der Berechnung liegen folgende Annahmen zugrunde, die erfüllt sein müssen, um ein korrektes Ergebnis zu gewährleisten:

- Ventilation und Perfusion machen in ihrer Verteilung keine abrupten Sprünge.
- Kompartimente mit gleichem V/Q haben die gleiche Perfusion.
- Es existieren keine negativen Perfusionsen.

Als nächsten Schritt berechnet das Programm die prozentuale Verteilung der Perfusion und der Ventilation auf die einzelnen Kompartimente, wobei in der vorliegenden Arbeit folgende Bereiche zusammengefasst wurden:

Shunt	$V/Q < 0,005$
niedriges V/Q	$0,005 < V/Q < 0,1$
normales V/Q	$0,1 < V/Q < 10$
hohes V/Q	$10 < V/Q < 100$
Totraum	$100 < V/Q$

**Tabelle 2:** Kompartimenteinteilung

Anhand der Blutgaswerte, des Atemminutenvolumens und des Herzzeitvolumens wird aus dieser Verteilung der theoretische arterielle Sauerstoffpartialdruck zurückgerechnet und mit dem tatsächlichen  $P_{aO_2}$  verglichen. Eine Abweichung kann als Hinweis auf eine Sauerstoffdiffusionsstörung gelten, da die verwendeten Gase aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichts und der geringen Konzentrationen die alveolo-kapilläre Schranke leichter als Sauerstoff passieren können. Bei einer vorliegenden Diffusionsstörung liegt also der berechnete

$P_aO_2$  über dem tatsächlich ermittelten.

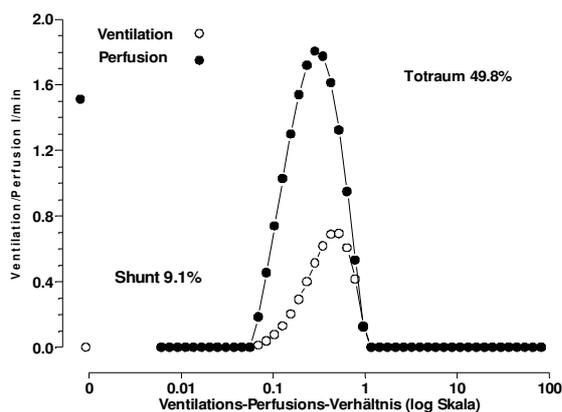
Eine ausführliche Beschreibung der der MIGET zugrundeliegenden mathematischen Modelle findet sich bei Whiteley [66] und Roca [67], kritische Überprüfungen ihrer Genauigkeit unter verschiedenen Versuchsbedingungen bei Ratner [68] und Kapitan [69]. In einem rückblickenden Artikel zum 25. Jubiläum der Erstbeschreibung gibt Wagner selbst einen aktuellen Überblick über den heutigen Stellenwert des Verfahrens und nochmals eine hervorragende Zusammenfassung der Funktionsprinzipien und Interpretation [70].

Mit der „micropore membrane inlet mass spectrometry“ (MMIMS-MIGET) steht inzwischen auch ein erheblich weniger aufwändiges MIGET-Verfahren zur Verfügung, das, vorbehaltlich einer entsprechenden Validierung, zukünftig eine Option für die klinische Anwendung darstellen könnte [71].

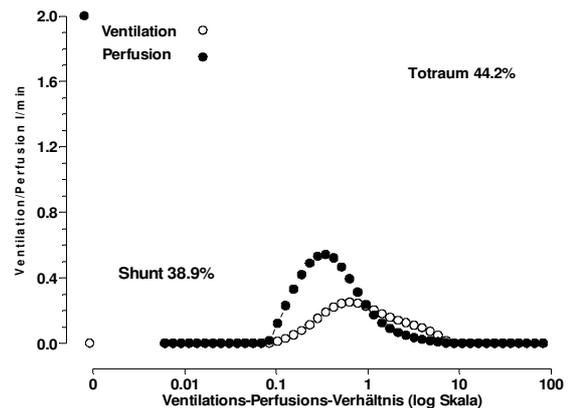
### 3.3.1.3 Interpretation der MIGET-Parameter

Bei der MIGET handelt es sich um ein komplexes und schwierig zu interpretierendes Verfahren. Nach Aussage seines Entwicklers liefert es erheblich mehr Informationen, als aktuell klinisch nutzbar oder vom Kliniker sinnvoll zu bewerten seien [70]. Daher soll in diesem Abschnitt kurz auf die durch die zugrunde liegende Software errechneten Parameter und ihre klinische Interpretation eingegangen werden.

Nach der rechnergestützten Datenverarbeitung erfolgt die Ergebnisausgabe zunächst graphisch als Darstellung der Verteilung von Ventilation und Perfusion auf einer logarithmierten Skala, wie im Beispielbild gezeigt:



**Abbildung 2a:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse eines Patienten unter Zwei-Lungen-Beatmung. Sowohl Ventilation als auch Perfusion zeigen ein für beatmete Patienten typisches Muster mit einem erhöhten Shunt und einer leichtgradigen Inhomogenität.



**Abbildung 2b:** Ventilations-Perfusions-Verhältnisse des gleichen Patienten unter stabiler Ein-Lungen-Beatmung. Auffällig sind hierunter die Zunahme des intrapulmonalen Shunts und die zunehmende Inhomogenität von Ventilation und Perfusion.

Diese Darstellung ist zur raschen optischen Erfassung der V/Q-Verteilung im einzelnen Patienten gut geeignet, ermöglicht jedoch per se noch keine statistischen Analysen und

Vergleiche. Daher werden von der Software einige Kennzahlen ausgegeben, die die V/Q-Verteilung abbilden und mathematischen Analysen zugänglich machen sollen:

#### Shunt [%]

Bezeichnet den prozentualen Anteil des Herzzeitvolumens, der durch Areale mit einem  $V/Q < 0,005$  fließt und damit de facto nicht am Gasaustausch teilnimmt. Hierin enthalten sind auch extrapulmonale Rechts-Links-Shunts z.B. bei Vorliegen eines Septumdefekts.

#### Totraum [%]

Bezeichnet den prozentualen Anteil des Atemzeitvolumens, der durch Areale mit einem  $V/Q > 100$  fließt und damit de facto ebenfalls nicht am Gasaustausch teilnimmt. Hierin enthalten ist der gesamte funktionelle Totraum, der auch extrapulmonale Anteile z.B. bei beatmeten Patienten mit einschließt.

#### $Q_{Low}$ [%]

Bezeichnet den prozentualen Anteil des Herzzeitvolumens, der durch Areale mit einem niedrigen  $V/Q$  (0,005-0,1) fließt und damit nur eingeschränkt am Gasaustausch teilnimmt.

#### $Q_{Norm}$ bzw. $V_{Norm}$ [%]

Bezeichnet den prozentualen Anteil des Herzzeitvolumens bzw. Atemzeitvolumens, der durch Areale mit „normalem“  $V/Q$  (0,1-10) fließt und damit suffizient am Gasaustausch teilnimmt. Bei Gesunden liegt – unter Berücksichtigung des anatomischen Totraums – die gesamte Ventilation und Perfusion in diesem Bereich.

#### $V_{High}$ [%]

Bezeichnet den prozentualen Anteil des Atemzeitvolumens, das durch Areale mit hohem  $V/Q$  (10-100) fließt und ebenfalls nur eingeschränkt am Gasaustausch teilnimmt.

#### $Q_{Mean}$ bzw. $V_{Mean}$

Bezeichnet als Lageparameter das erste Moment (Zentralwert, Median) der Verteilung der Perfusion bzw. Ventilation auf einer logarithmischen Skala, also das „mediane“ Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Perfusion bzw. Ventilation.

#### Log $SD_Q$ bzw. Log $SD_V$

Bezeichnet als Streuungsparameter die Quadratwurzel aus dem sekundären Moment der Verteilung von Perfusion bzw. Ventilation um den jeweiligen Median. Die Bezeichnung leitet sich von der Standardabweichung (SD, standard deviation) ab und wäre daher streng genommen nur bei einer unimodalen, logarithmisch normalverteilten V/Q-Verteilung zulässig. Der Wert büßt jedoch auch bei andersartigen Verteilungen nichts von seiner Aussagekraft ein: Es handelt sich um ein wichtiges und gut validiertes Maß für die

Inhomogenität der Ventilations-Perfusions-Verteilung. Gesunde weisen Werte um 0,4-0,6 auf. Bei geringergradigen Lungenerkrankungen finden sich Werte um 1, beim akuten Lungenversagen (ALI, ARDS) Werte um 1,5-2,5 [67].

### RSS

Hierbei handelt es sich um die „Remaining Sum of Squares“, die Summe der nach linearer Regressionsanalyse verbleibenden Restquadrate. Diese Summe dient gleichsam als Maß für die Güte der mathematischen Anpassung. Nach aktueller Auffassung müssen 90% der Werte unter 10,645 und 50% unter 5,348 liegen, um die mathematische Korrektheit der Messung sicherzustellen [66, 68]. Dies war bei allen in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Messungen der Fall.

### 3.3.2 Blutgasbestimmung

Blut zur Messung der arteriellen bzw. gemischt-venösen Blutgase wurde aus dem Katheter in der A. radialis und streng parallel dazu aus dem distalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters entnommen. Zur Entnahme wurden 2-ml-Spritzen verwendet, die zuvor mit einer einheitlichen Menge Heparin vorbereitet worden waren.

Die Blutgase wurden unmittelbar nach der Entnahme im Akutlabor des Zentral-OPs des Klinikums an einem NOVA stat profile 5 (NOVA biomedical, Rödermark, Deutschland) bestimmt.

### 3.3.3 Hämoglobin

Die Bestimmung des arteriellen Hämoglobingehalts, der Sättigung, des CO-Hb sowie des Methämoglobins erfolgten im Anschluss an die Bestimmung der Blutgase aus den gleichen Blutproben. Sie wurden ebenfalls im Akutlabor an einem OSM3 Hemoximeter (Radiometer, Copenhagen, Dänemark) durchgeführt.

### 3.3.4 Hämodynamik

Die Bestimmung der hämodynamischen Messgrößen erfolgte über einen Drei-Lumen-Pulmonalarterienkatheter der Fa. Baxter (93A-431-7.5F G, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, Kalifornien, USA). Dieser Katheter erlaubt die Messung der pulmonalarteriellen Drücke, des zentralen Venendrucks (CVP) sowie des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP). Des Weiteren ermöglicht er die Bestimmung des Herzzeitvolumens (CO) mit Hilfe des Thermo-dilutionsverfahrens. Hierzu erfolgten Injektionsserien von Einzelinjektionen à 10 ml eiskühler 5%iger-Glukoselösung; wobei die Mittelwerte aus drei aufeinanderfolgenden Injektionen mit einem „Explorer“ der Firma Baxter (Irvine, Kalifornien, USA) erfasst wurden. Dieses System berechnet außerdem anhand des Gewichtes und der Größe des Patienten die Körperoberfläche und die darauf bezogenen hämodynamischen Indizes.

### 3.4 Pharmakologie

#### 3.4.1 Almitrin (Almitrinbismesylat, Vectarion®)

Almitrin wurde von der Firma Servier Laboratories (Suresnes, Frankreich) Mitte der 70'er-Jahre unter der Bezeichnung Vectarion® (Laboratoires Servier, Neilly, Frankreich) auf den Markt gebracht. Es ist in Deutschland als orales Analeptikum zugelassen.

##### 3.4.1.1 Pharmakodynamik

Almitrin wirkt als Agonist der peripheren Chemorezeptoren und ist somit ein Analeptikum ohne direkte zentrale Wirkung. Diese Wirkung wird durch einen selektiven Antagonismus an  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen  $\text{K}^+$ -Kanälen in der Zellmembran erreicht [72]. Über diesen Mechanismus verursacht Almitrin einen dosisabhängigen Anstieg des Atemzugvolumens, des inspiratorischen Atemflusses und in geringerem Umfang der Atemfrequenz [73, 74, 75].

##### 3.4.1.2 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Triazinderivates Almitrin werden durch sein hohes Molekulargewicht (477U) und seine hohe Lipophilie bestimmt. Oral appliziertes Almitrin wird, vor allem im Duodenum und oberen Jejunum, zu ca. 80-90% resorbiert, hat jedoch aufgrund eines First-pass-Effektes nur eine absolute Verfügbarkeit von etwa 70%. Der maximale Plasmaspiegel wird nach ca. 2 Stunden erreicht. Trotz seiner hohen Plasmaeiweißbindung von etwa 99,5% wird Almitrin rasch im gesamten Organismus verteilt und zeichnet sich aufgrund seiner Lipophilie durch ein hohes Verteilungsvolumen von etwa  $40 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$  KG aus [76, 77, 78, 79]. Almitrin passiert in geringen Mengen die Plazenta. Inwieweit eine Sekretion mit der Muttermilch erfolgt, ist nicht bekannt [80].

Die hepatische Plasmaclearance ist mit  $100 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  hoch, die metabolische Clearance jedoch sehr gering, so dass die Eliminationshalbwertszeit mit 20-30 Tagen lang ist. Almitrin wird ausschließlich in der Leber metabolisiert, wobei bislang mindestens fünf Metabolite bekannt sind, die jedoch keine nennenswerte Aktivität aufweisen. Diese Metabolite sind durch eine etwas höhere Polarität gekennzeichnet und werden biliär ausgeschieden.

[80, mündliche Informationen des Herstellers]

##### 3.4.1.3 Unerwünschte Wirkungen

Theoretisch ist es denkbar, dass durch Almitringabe eine schwere Hyperventilation ausgelöst werden könnte, die im Rahmen einer schweren obstruktiven Atemwegserkrankung lebensbedrohlich werden könnte. Bis heute ist jedoch kein solcher Fall bekannt geworden.

In früheren Studien, bei denen hohe Almitrinkonzentrationen über lange Zeiträume gegeben wurden, kam es in bis zu 10% der Fälle zu einer peripheren Neuropathie, die auf einer Axo-

nopathie beruhte und nach Absetzen des Medikaments verzögert reversibel war [81, 82]. Bei kurzer oder niedrig dosierter Gabe konnten diese Symptome bislang nicht beobachtet werden. Almitrin kann die Wahrnehmung der Atmung verstärken und dadurch eine bestehende Dyspnoe subjektiv verschlimmern.

Almitrin kann unspezifische gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit oder Appetitlosigkeit verursachen. Auch Gewichtsverluste sind beobachtet worden. [79, 81].

In einigen Studien wurden auch Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schweißausbrüche und Schwindel nach Miktion beobachtet, was von den Autoren als vasomotorische Antwort auf die Stimulation der peripheren Chemorezeptoren gedeutet wird [79, 80].

#### 3.4.1.4 Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin kann die intestinale Resorption von Almitrin verzögern. Weitere Wechselwirkungen sind nicht bekannt, insbesondere hat Almitrin keinen Effekt auf die hepatische Metabolisierung anderer Pharmaka [80].

#### 3.4.1.5 Kontraindikationen

- Periphere Neuropathie
- Leberversagen und schwere Leberinsuffizienz
- Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern liegen keine Informationen vor [80].

#### 3.4.2 Stickstoffmonoxid (NO)

Die wichtige Rolle, die NO in der Regulation des Gefäßtonus spielt, ist noch nicht lange bekannt. Furchgott konnte 1980 nachweisen, dass die Acetylcholin-induzierte Relaxation der glatten Muskulatur in der arteriellen Gefäßwand nur bei vorhandenem Endothel abläuft [40]. Er postulierte daraufhin die Existenz eines bis dato unbekanntes Mediators, der später allgemein als „endothelium-derived relaxing factor“, EDRF, bezeichnet wurde. 1987 gelang ihm zeitgleich mit Ignarro [41] die Identifikation dieses Mediators als NO. Für diese Entdeckung wurde Furchgott 1998 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet.

##### 3.4.2.1 NO-Synthese

Die NO-Synthese im menschlichen Körper erfolgt durch das Enzym NO-Synthase (NOS). NOS spaltet die Aminosäure L-Arginin in L-Zitrullin und NO. Von diesem Enzym sind bislang drei Isoformen identifiziert worden, die in unterschiedlichen Geweben vorkommen: in Endothelzellen (eNOS), in Makrophagen (mNOS) und in neuronalen Geweben (nNOS).

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

die beide kalziumabhängig und konstitutiv tätig sind (daher auch „cNOS“), die andere Gruppe beinhaltet die mNOS, die kalziumunabhängig ist und als „induzierbar“ bezeichnet wird (daher „iNOS“). Die konstitutiven NOS-Formen werden kontinuierlich ohne Induktoren exprimiert und erzeugen eine basale NO-Synthese. Sie werden durch biochemische und physikalische Stimuli reguliert, die die intrazelluläre Kalziumkonzentration steigern und die Bindung eines Kalzium-Calmodulin-Komplexes an das Enzym bewirken. Bei der eNOS spielen hier vor allem die auf das Endothel wirkenden Scherkräfte eine Rolle. Die mNOS verfügt über eine fest gebundene Calmodulin-Untereinheit und ist dadurch kalziumunabhängig. Ihre Aktivität wird auf Transkriptionsebene reguliert.

#### 3.4.2.2 Pharmakodynamik

Als lipophile Substanz diffundiert NO ungehindert in die Zelle und bindet mit hoher Affinität an eisenhaltige Häm-Gruppen. Dies führt in glatten Muskelzellen zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase und damit zur Produktion von cGMP, welches die intrazelluläre Kalziumkonzentration senkt und damit eine Abnahme des Muskeltonus bewirkt. Die NO-induzierte Abnahme der  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration beruht zum einen auf der Stimulation der Kalzium-ATPase und damit einer vermehrten Aufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum, zum anderen auf einer Verschiebung des transmembranösen  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -Austauschs zugunsten eines erhöhten  $\text{Ca}^{++}$ -Ausstroms. Darüberhinaus wird die Kalzium-ATPase durch eine cGMP-aktivierte Proteinkinase phosphoryliert und ihre  $\text{Ca}^{++}$ -Affinität noch gesteigert [83].

#### 3.4.2.3 Pharmakokinetik

Die geschätzte Halbwertszeit von inhaliertem NO liegt bei etwa 3 bis 30 Sekunden. Nach Passage der alveolo-kapillären Membran reagiert es mit Sauerstoff zu Nitraten oder bindet mit hoher Affinität an Hämoglobin. Bei der Bindung an Oxyhämoglobin entsteht direkt Methämoglobin, bei der Bindung an reduziertes Hämoglobin entsteht zunächst Nitrosylhämoglobin, das in einem weiteren Schritt zu Methämoglobin umgewandelt wird [84]. Methämoglobin wird durch langsame endogene Prozesse wieder zu Hämoglobin „gereinigt“.

#### 3.4.2.4 Unerwünschte Wirkungen

##### 3.4.2.4.1 Zytotoxizität

Die zytotoxische Wirkung von NO kommt durch zwei Mechanismen zustande: Zum einen bindet NO aufgrund seiner hohen Affinität zu aktiven Eisen-Schwefel-Zentren an Proteine des Zitratzyklus und der Atmungskette, zum anderen hemmt es die Ribonukleotid-Reduktase, ein wichtiges Enzym der DNA-Synthese [85]. Diese Wirkung wird physiologisch ausgenutzt bei der Freisetzung durch die iNOS aktivierter Makrophagen.

NO hat außerdem eine hohe mutagene Potenz, da es die DNA deaminieren kann [86, 87].

#### 3.4.2.4.2 Methämoglobinämie

Aufgrund der raschen Metabolisierung von NO und der niedrigen inspiratorischen Konzentrationen tritt im gesunden Organismus normalerweise keine bedrohliche Methämoglobinämie auf. Ist jedoch der Abbau von Methämoglobin vermindert, wie dies zum Beispiel bei einem angeborenen Mangel an NADH-Diaphorase der Fall ist, so können durchaus erhöhte Methämoglobinkonzentrationen die Folge sein. Auch bei ARDS-Patienten findet sich bei steigenden inhalativen NO-Konzentrationen ein exponentieller Anstieg der Methämoglobinkonzentrationen. Law-Koune und Mitarbeiter empfehlen daher, dass die inhalative NO-Konzentration bei längerer Applikation 10 ppm nicht übersteigen sollte [88].

#### 3.4.2.4.3 Radikalenbildung

Durch die Reaktion von NO mit Peroxidationen oder anderen Sauerstoffradikalen entsteht Peroxynitrit. Diese Substanz ist ein langlebiges, hochpotentes Oxidans, das in vitro Schäden des Surfactant verursacht und an Zellmembranen zur Lipidperoxidation führt. Außerdem ist es in der Lage, verschiedene Typen von Natriumkanälen zu inaktivieren [89, 90, 91]. Es ist jedoch nicht klar, inwieweit diese Tatsachen von praktischer Bedeutung sind, da Peroxynitrit im Organismus sehr rasch abgebaut wird. Außerdem liegen die relevanten Konzentrationen um mehrere Zehnerpotenzen unter den in den in-vitro-Studien verwendeten.

#### 3.4.2.4.4 Gerinnungshemmung

NO stört die Thrombozytenfunktion durch eine Herabsetzung von Adhäsion und Aggregation. Beim Kaninchen konnten Hägmen und Mitarbeiter eine verlängerte Blutungszeit nachweisen [92]. Auch hier ist die klinische Relevanz bislang nicht eindeutig geklärt.

#### 3.4.2.4.5 Bildung von Stickstoffdioxid

Wird NO in einem Gasgemisch mit hohem Sauerstoffanteil inhalativ verabreicht, so kommt es zur Bildung von Stickstoffdioxid. Entscheidende Faktoren hierfür sind der  $FiO_2$ , die Kontaktzeit und die NO-Konzentration.

Das zytotoxische  $NO_2$  führt nach Inhalation zu einer gesteigerten Permeabilität der alveolokapillären Membran und einer bronchialen Hyperreaktivität. Im Tierversuch wurde bei höheren Konzentrationen die Entwicklung von alveolären und interstitiellen Lungenödemen gezeigt. Bei Menschen ließen sich entzündliche Zellantworten bereits bei  $NO_2$ -Konzentrationen von 2,25 ppm nachweisen. Bei Asthmatikern genügen geringste Konzentrationen, um belastungsinduzierte Bronchospasmen auszulösen. [93, 94]

Bei der inhalativen Applikation sollte daher die  $NO_2$ -Bildung überwacht und möglichst gering gehalten werden. Dies kann am einfachsten durch eine Minimierung der Kontaktzeit, sprich durch eine möglichst patientennahe NO-Applikation erfolgen.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die Planung und Auswertung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit der Firma MoRe-Data GmbH Gießen als externem Statistikunternehmen. Die statistischen Analysen, die durch den Autor selbst durchgeführt wurden, erfolgten mit Hilfe des Programms SigmaPlot 9 der Firma Systat Software. Mit der gleichen Anwendung erfolgte auch die Erstellung der statistischen Grafiken.

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Untersuchung auf Vergleichbarkeit der Gruppen erfolgte bei den Parametern Geschlecht, ASA-Score und OP-Seite mittels des exakten Fisher-Tests für Kontingenztafeln, sonst mittels t-Test.

Die Testung der Messwerte auf Normalverteilung erfolgte mittels des von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Tests. Diese war gegeben, so dass die folgenden parametrischen Testverfahren zum Einsatz kamen:

Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten erfolgte mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

Die Untersuchung auf Effekte der NO-Inhalation und auf eine Interaktion mit Almitrin erfolgte mittels zweifaktorieller Multivarianzanalyse für Messwiederholung.

Die Untersuchung auf Auswirkungen der Ein-Lungen-Beatmung sowie auf weitere relevante Veränderungen einzelner Messwerte über den gesamten Untersuchungszeitraum erfolgte mittels Varianzanalyse für Messwiederholung und einem angeschlossenen Holm-Sidak-t-Test als post hoc Analyse.

Als statistisch signifikant wurde für alle Analysen ein  $p < 0,05$  festgelegt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Teilnehmer**

47 Patienten hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärt. Hiervon konnten 11 Patienten aus organisatorischen Gründen (Verschiebung der Operation, fehlende Laborkapazität am Operationstag, Verhinderung eines Untersuchers) nicht eingeschlossen werden und bei weiteren 4 Patienten musste die Untersuchung wegen technischer Probleme mit dem NO-Inhalationsgerät (Pulmonox) abgebrochen werden. Es liegen somit die Ergebnisse von 32 Patienten vor, von denen 17 Patienten auf die Placebo- und 15 Patienten auf die Almitrin-Gruppe entfallen.

### **4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen**

Beide Gruppen waren bezüglich biometrischer Daten und präoperativer Lungenfunktion vergleichbar.

	<b>Gruppe Almitrin</b> (n = 15)	<b>Gruppe Placebo</b> (n = 17)	<b>Gesamt</b> (n= 32)
<b>Geschlecht</b> [w / m]	2 / 13	2 / 15	4 / 28
<b>OP-Seite</b> [re / li]	11 / 4	11 / 6	22 / 10
<b>Alter</b> [Jahre]	62,1 ± 12,0	61,7 ± 6,6	61,9 ± 9,4
<b>Größe</b> [cm]	172 ± 8	171 ± 9	172 ± 8
<b>Gewicht</b> [kg]	85,4 ± 5,4	77,0 ± 15,7	80,9 ± 18,2
<b>Body Mass Index</b>	28,6 ± 5,4	26,2 ± 4,7	27,3 ± 5,1
<b>ASA Score</b> [2 / 3]	4 / 11	4 / 13	8 / 24
<b>FEV<sub>1</sub></b> [l]	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,7
<b>FEV<sub>1</sub></b> [% d. Norm]	80,7 ± 11,9	76,8 ± 14,6	78,6 ± 13,3
<b>VC</b> [l]	3,2 ± 0,8	3,5 ± 0,6	3,4 ± 0,7
<b>VC</b> [% d. Norm]	83,8 ± 15,8	86,8 ± 17	85,4 ± 15,9
<b>FEV<sub>1</sub> / VC</b> [%]	68,6 ± 10,9	64,8 ± 10,6	66,3 ± 10,1
<b>pH</b>	7,39 ± 0,07	7,44 ± 0,04	7,42 ± 0,06
<b>PaO<sub>2</sub></b> [mmHg]	76,6 ± 7,2	73,9 ± 8,5	75,3 ± 8,3
<b>PaCO<sub>2</sub></b> [mmHg]	38,1 ± 2,3	38,3 ± 4,5	38,1 ± 3,9

**Tabelle 3:** Vergleichbarkeit der Gruppen

### 4.3 Ausgangsmessung

Die erste Messung erfolgte nach Narkoseeinleitung und Kanülierung und somit auch nach Almitrineinnahme.

#### 4.3.1 Oxygenierung

Die Parameter der Oxygenierung waren in beiden Gruppen vergleichbar und stellten sich nach klinischen Gesichtspunkten insgesamt unauffällig dar. Lediglich bei einem Patienten der Almitrigruppe war der arterielle Sauerstoffpartialdruck mit 146 mmHg deutlich erniedrigt.

	$P_aO_2$ [mmHg]	$O_2Sat$ [%]	$HbO_2$ [%Hb]	$P_aCO_2$ [mmHg]	pH	BE
<b>Placebo</b>	304 ± 67	99 ± 1	96,6 ± 0,6	42 ± 7	7,40 ± 0,04	1,2 ± 1,8
<b>Almitrin</b>	324 ± 68	99 ± 0	96,6 ± 0,5	39 ± 6	7,41 ± 0,04	0,7 ± 2,1

**Tabelle 4:** Oxygenierungsparameter der Ausgangsmessung

$O_2Sat$ : arterielle Sauerstoffsättigung ( BGA)

$HbO_2$ : Anteil des oxygenierten Hämoglobins ( Oxymetrie)

Die MIGET-Analyse zeigte in beiden Gruppen vergleichbare V/Q-Verhältnisse, lieferte aber mit erhöhten Werten von  $LogSD_Q$ ,  $LogSD_V$  und  $\Delta P_aO_2$  auch deutliche Hinweise auf das Vorliegen pathologischer Lungenveränderungen im Sinne von V/Q-Inhomogenitäten und Diffusionsstörungen. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden nicht.

	$Q_{norm}$ [%]	$Q_{low}$ [%]	Shunt [%]	$LogSD_Q$	$LogSD_V$	$\Delta P_aO_2$ [mmHg]
<b>Placebo</b>	68,6 ± 16,7	25,3 ± 17,7	6,1 ± 6,9	1,2 ± 0,4	0,78 ± 0,18	88 ± 62
<b>Almitrin</b>	74,8 ± 17,6	17,0 ± 15,6	8,2 ± 12	1,2 ± 0,4	0,77 ± 0,23	73 ± 152

**Tabelle 5:** MIGET-Ergebnisse der Ausgangsmessung

$Q_{Norm}$ : Perfusionsanteil von Lungenarealen mit normalem V/Q

$Q_{Low}$ : Perfusionsanteil von Lungenarealen mit niedrigem V/Q

$LogSD_Q$ : logarithmierte Standardabweichung der Perfusion

$LogSD_V$ : logarithmierte Standardabweichung der Ventilation

$\Delta P_aO_2$ : Differenz zwischen tatsächlichem und durch die MIGET errechneten  $P_aO_2$

### 4.3.2 Hämodynamik

Die Narkoseeinleitung wurde von allen Patienten hämodynamisch gut toleriert, nur bei einem Patienten in der Almitringrouppe war bei einem arteriellen Mitteldruck von 47 mmHg eine kurzfristige Kreislaufstabilisierung durch Volumen- und Vasokonstriktorbolus (damalige Standardsubstanz: Akrinor<sup>®</sup>) erforderlich.

Der Herzindex in Narkose lag in beiden Gruppen im niedrigen Normalbereich, zentraler Venendruck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck sprachen für eine suffiziente Volumensituation. Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck war in beiden Gruppen vergleichbar und nicht pathologisch erhöht.

	<b>MAP</b> [mmHg]	<b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	<b>CVP</b> [mmHg]	<b>HR</b> [min <sup>-1</sup> ]
<b>Placebo</b>	71 ± 8	1862 ± 693	9 ± 4	61 ± 11
<b>Almitrin</b>	71 ± 13	2072 ± 782	10 ± 4	59 ± 8

	<b>MPAP</b> [mmHg]	<b>PVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	<b>PCWP</b> [mmHg]	<b>CI</b> [l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ]
<b>Placebo</b>	19 ± 5	209 ± 121	13 ± 5	2,99 ± 1,16
<b>Almitrin</b>	21 ± 5	260 ± 136	14 ± 5	2,50 ± 0,94

**Tabelle 6:** Hämodynamik der Ausgangsmessung

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex

CVP: zentraler Venendruck

HR: Herzfrequenz

MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

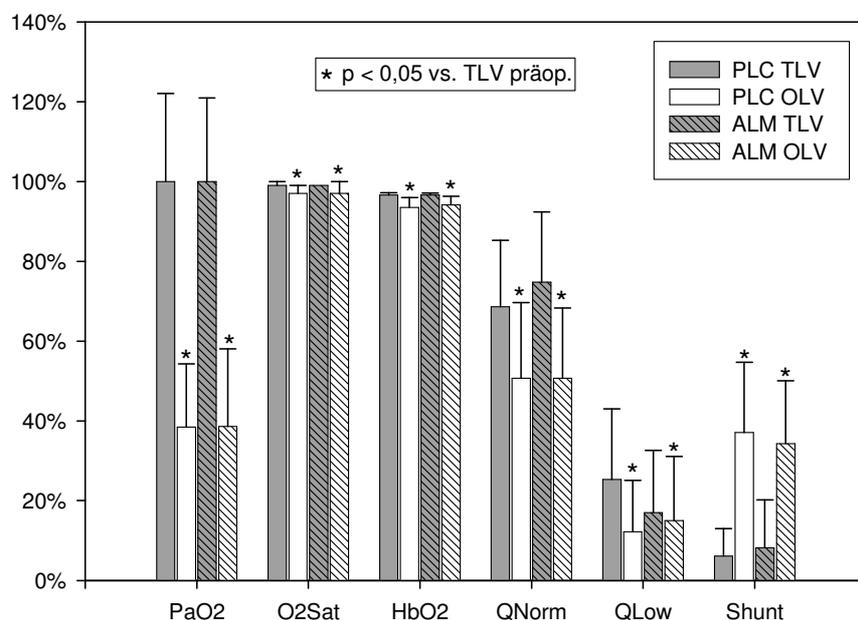
CI: Herzindex

## 4.4 Ein-Lungen-Beatmung

Die Messung unter Ein-Lungen-Beatmung erfolgte nach stattgehabter Adaptation, die im Folgenden geschilderten Veränderungen entsprechen also nicht den unmittelbaren Auswirkungen einer Beatmungsumstellung.

### 4.4.1 Oxygenierungsveränderungen unter Ein-Lungen-Beatmung

Die Ein-Lungen-Beatmung ging mit einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks einher, analog fielen auch die arterielle Sauerstoffsättigung sowie das mittels Oxymetrie bestimmte oxygenierte Hämoglobins ab. In der MIGET zeigte sich vor allem eine Zunahme des intrapulmonalen Shunts und ein gegenläufiger Abfall der Durchblutung von Lungenabschnitten mit normalem V/Q, allerdings reduzierte sich auch die Perfusion von Bezirken mit niedrigem V/Q. Gruppenunterschiede traten auch zu diesem Zeitpunkt nicht auf.



**Abbildung 3:** Veränderungen der Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung

Der  $P_aO_2$  ist zur besseren Veranschaulichung relativ zur Ausgangsmessung dargestellt.

PLC TLV: Placebogruppe unter Zwei-Lungen-Beatmung  
 PLC OLV: Placebogruppe unter Ein-Lungen-Beatmung  
 ALM TLV: Almitringruppe unter Zwei-Lungen-Beatmung  
 ALM OLV: Almitringruppe unter Ein-Lungen-Beatmung

\* = Unterschied OLV vs. TLV ( $p < 0,05$ )

		$P_aO_2$ [mmHg]	$O_2Sat$ [%]	$HbO_2$ [%Hb]	$Q_{Norm}$ [%]	$Q_{Low}$ [%]	Shunt [%]
Placebo	TLV	304 ± 67	99 ± 1	96,6 ± 0,6	68,6 ± 16,7	25,3 ± 17,7	6,1 ± 6,9
	OLV	117 ± 48*	97 ± 2*	93,5 ± 2,5*	50,7 ± 19,0*	12,2 ± 12,9*	37,1 ± 17,6*
Almitrin	TLV	324 ± 68	99 ± 0	96,6 ± 0,5	74,8 ± 17,6	17,0 ± 15,6	8,2 ± 12
	OLV	125 ± 63*	97 ± 3*	94,2 ± 2,1*	50,7 ± 17,6*	15,0 ± 16,1*	34,3 ± 15,8*

**Tabelle 7:** Oxygenierung und V/Q-Verteilung unter Ein-Lungen-Beatmung

$O_2Sat$ : arterielle Sauerstoffsättigung (BGA)

$HbO_2$ : Anteil des oxygenierten Hämoglobins (Oxymetrie)

$Q_{Norm}$ : Perfusionsanteil mit normalem V/Q

$Q_{Low}$ : Perfusionsanteil mit niedrigem V/Q

\* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )

Die logarithmierten Standardabweichungen von Perfusion ( $\text{LogSD}_Q$ ) und Ventilation ( $\text{LogSD}_V$ ) blieben im pathologisch erhöhten Bereich und zeigten damit weiterhin deutliche Inhomogenitäten der Ventilations-Perfusions-Verteilung an. Die  $\Delta P_aO_2$  nahm hingegen deutlich ab; berechneter und tatsächlicher  $P_aO_2$  stimmten somit überein und es lag kein Hinweis auf relevante Diffusionsstörungen mehr vor.

		$\text{LogSD}_Q$	$\text{LogSD}_V$	$\Delta P_aO_2$ [mmHg]
<b>Placebo</b>	<b>TLV</b>	1,17 ± 0,37	0,78 ± 0,18	88 ± 62
	<b>OLV</b>	1,11 ± 0,45	0,78 ± 0,27	0 ± 20*
<b>Almitrin</b>	<b>TLV</b>	1,15 ± 0,39	0,77 ± 0,23	73 ± 152
	<b>OLV</b>	1,14 ± 0,53	1,03 ± 0,73	13 ± 85*

**Tabelle 8:** V/Q-Inhomogenitäten unter Ein-Lungen-Beatmung

$\text{LogSD}_Q$ : logarithmierte Standardabweichung der Perfusion

$\text{LogSD}_V$ : logarithmierte Standardabweichung der Ventilation

$\Delta P_aO_2$ : Differenz zwischen tatsächlichem und durch die MIGET errechnetem  $P_aO_2$

\* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )

#### 4.4.2 Hämodynamische Veränderungen unter Ein-Lungen-Beatmung

Die hämodynamischen Veränderungen unter Ein-Lungen-Beatmung und eröffnetem Thorax waren von einer Zunahme des Herzindex geprägt, die mit einer milden aber signifikanten Erhöhung von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck einherging. Der systemische Gefäßwiderstand hingegen blieb unbeeinflusst. Die pulmonale Strombahn reagierte mit einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands, die in einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks resultierte. Auch hier verhielten sich beide Gruppen gleichsinnig und es traten keine signifikanten Unterschiede auf.

		<b>CI</b> [l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	<b>HR</b> [min <sup>-1</sup> ]	<b>MAP</b> [mmHg]	<b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	<b>MPAP</b> [mmHg]	<b>PVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]
<b>Placebo</b>	<b>TLV</b>	3,0 ± 1,2	61 ± 11	71 ± 8	1862 ± 693	19 ± 5	209 ± 121
	<b>OLV</b>	3,9 ± 1,34*	66 ± 21*	81 ± 14*	1744 ± 546	26 ± 8*	306 ± 144*
<b>Almitrin</b>	<b>TLV</b>	2,5 ± 0,9	59 ± 8	71 ± 13	2072 ± 782	21 ± 5	260 ± 136
	<b>OLV</b>	3,1 ± 1,09*	64 ± 20*	78 ± 12*	1958 ± 566	24 ± 6*	337 ± 113*

**Tabelle 9:** Hämodynamische Veränderungen unter Ein-Lungen-Beatmung

CI: Herzindex

HR: Herzfrequenz

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex

MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

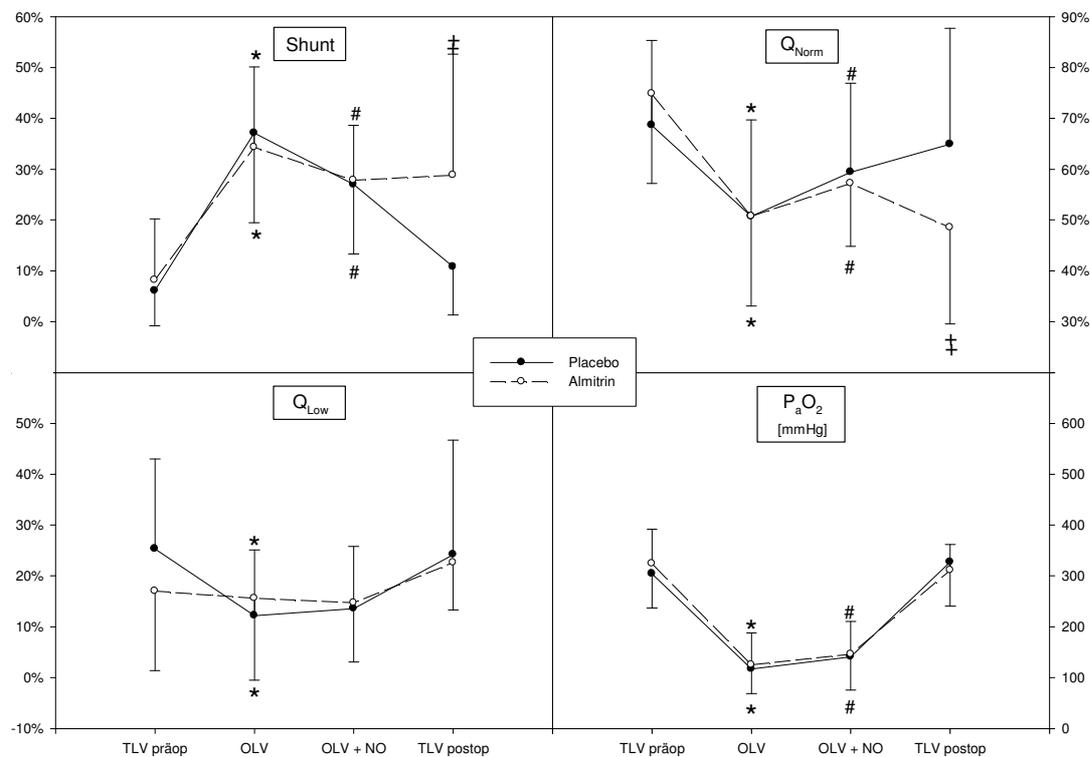
PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

\* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )

## 4.5 NO-Inhalation

### 4.5.1 Oxygenierungsveränderungen unter NO-Inhalation

Die 15-minütige Inhalation von 10 ppm NO reduzierte in beiden Gruppen den intrapulmonalen Shunt. Die Perfusion von Lungen-Bezirken mit normalem V/Q-Verhältnis ( $Q_{\text{Norm}}$ ) stieg an, die Perfusion von Lungen-Bezirken mit niedrigem V/Q-Verhältnis ( $Q_{\text{Low}}$ ) blieb hingegen unverändert. Dies führte zu einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, der arteriellen Sauerstoffsättigung und des Anteils an oxygeniertem Hämoglobin. Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen NO-Inhalation und Almitrineinnahme war bei keinem der genannten Parameter feststellbar, Gruppenunterschiede existierten nicht.



**Abbildung 4:** V/Q-Veränderungen unter NO-Inhalation

Zur besseren Veranschaulichung sind die einzelnen Messwerte unterschiedlich skaliert dargestellt.

- \* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )
- # Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )
- ‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

		$P_aO_2$ [mmHg]	$O_2\text{Sat}$ [%]	$HbO_2$ [%Hb]	$Q_{\text{Norm}}$ [%]	$Q_{\text{Low}}$ [%]	Shunt [%]
<b>Placebo</b>	<b>0 ppm</b>	117 ± 48	97 ± 2	93,5 ± 2,5	50,7 ± 19,0	12,2 ± 12,9	37,1 ± 17,6
	<b>10 ppm</b>	141 ± 65#	98 ± 2#	95,2 ± 1,3#	59,4 ± 17,5#	13,6 ± 12,2	27,0 ± 13,7#
<b>Almitrin</b>	<b>0 ppm</b>	125 ± 63	97 ± 3	94,2 ± 2,1	50,7 ± 17,6	15,0 ± 16,1	34,3 ± 15,8
	<b>10 ppm</b>	146 ± 65#	98 ± 3#	95,0 ± 1,1#	57,2 ± 12,4#	14,7 ± 11,6	27,8 ± 10,8#

**Tabelle 10:** Oxygenierungs- und V/Q-Veränderungen unter NO-Inhalation

$O_2\text{Sat}$ : arterielle Sauerstoffsättigung (BGA)     $HbO_2$ : Anteil des oxygenierten Hämoglobins (Oxymetrie)

$Q_{\text{Norm}}$ : Perfusionsanteil mit normalem V/Q     $Q_{\text{Low}}$ : Perfusionsanteil mit niedrigem V/Q

# Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )

Auch unter NO-Inhalation blieben die logarithmierten Standardabweichungen von Ventilation und Perfusion erhöht. Auffällig ist eine divergente Tendenz von  $\text{LogSD}_Q$  in den beiden Gruppen: Während in der Almitringrouppe ein Anstieg zu erkennen ist, bleibt der Wert in der Placebogruppe nahezu gleich. Der Effekt reicht jedoch nicht aus, um eine signifikante Interaktion zwischen NO und Almitrin statistisch zu belegen ( $p = 0,072$ ).

Die  $\Delta P_aO_2$  blieb unter NO-Inhalation unverändert niedrig, es traten somit keine erneuten Diffusionsstörungen auf.

		$\text{LogSD}_Q$	$\text{LogSD}_V$	$\Delta P_aO_2$ [mmHg]
Placebo	0 ppm	1,11 ± 0,45	0,78 ± 0,27	0 ± 20
	10 ppm	1,17 ± 0,48	0,83 ± 0,31	5 ± 45
Almitrin	0 ppm	1,14 ± 0,53	1,03 ± 0,73	13 ± 85
	10 ppm	1,57 ± 0,33	1,00 ± 0,49	22 ± 92

**Tabelle 11:** *V/Q-Inhomogenitäten unter NO-Inhalation*

$\text{LogSD}_Q$ : logarithmierte Standardabweichung der Perfusion

$\text{LogSD}_V$ : logarithmierte Standardabweichung der Ventilation

$\Delta P_aO_2$ : Differenz zwischen tatsächlichem und durch die MIGET errechnetem  $P_aO_2$

#### 4.5.2 Hämodynamische Veränderungen unter NO-Inhalation

Die NO-Inhalation resultierte in einer Verminderung des pulmonalarteriellen Widerstands und einer Abnahme des mittleren pulmonalarteriellen Drucks. Der Herzindex fiel etwas ab, Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck blieben unverändert. Auch bei den Parametern der Hämodynamik waren keine signifikanten Interaktionen zwischen NO und Almitrin feststellbar, Gruppenunterschiede existierten nicht. Der Anstieg des systemischen Widerstands in der Placebogruppe war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,089$ ).

		CI [l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	HR [min <sup>-1</sup> ]	MAP [mmHg]	SVRI [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	MPAP [mmHg]	PVRI [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]
Placebo	0 ppm	3,91 ± 1,34	66 ± 21	81 ± 14	1744 ± 546	26 ± 8	306 ± 144
	10 ppm	3,45 ± 1,09#	64 ± 15	85 ± 10	1971 ± 634	24 ± 7#	277 ± 116#
Almitrin	0 ppm	3,13 ± 1,09	64 ± 20	78 ± 12	1958 ± 566	24 ± 6	337 ± 113
	10 ppm	2,81 ± 0,86#	66 ± 15	77 ± 14	2043 ± 646	21 ± 5#	290 ± 105#

**Tabelle 12:** *Hämodynamische Veränderungen unter NO-Inhalation*

CI: Herzindex

HR: Herzfrequenz

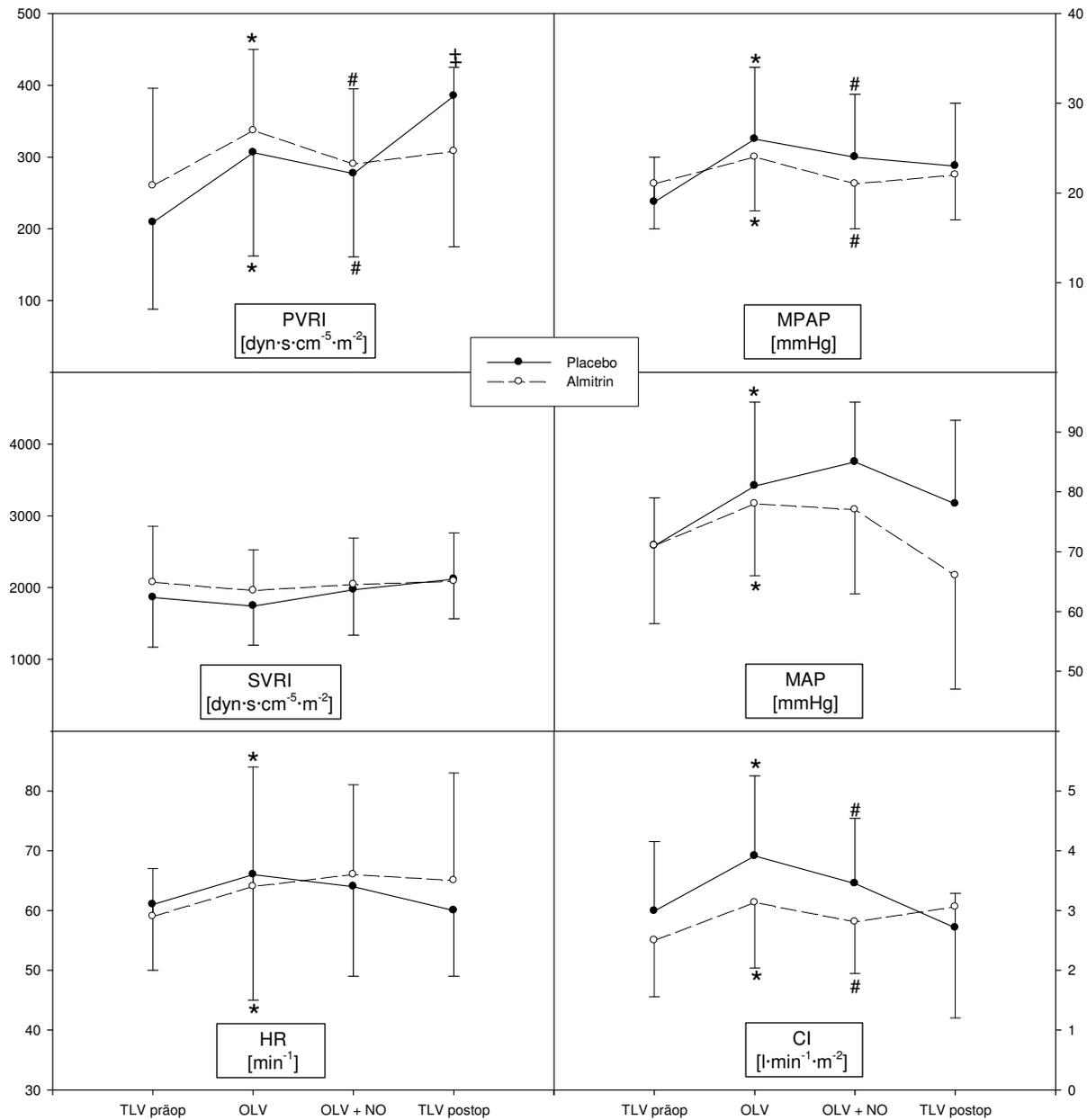
MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex

MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstandsindex

# Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )



**Abbildung 5:** Hämodynamische Veränderungen unter NO-Inhalation  
 Zur besseren Veranschaulichung sind die einzelnen Messwerte unterschiedlich skaliert dargestellt.

- \* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )
- # Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )
- ‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

## 4.6 Rückkehr zur Zwei-Lungen-Beatmung am Operationsende

### 4.6.1 Oxygenierung am Operationsende

Mit der Rückkehr zur Zwei-Lungen-Beatmung am Operationsende fiel der intrapulmonale Shunt in der Placebogruppe deutlich ab und erreichte fast wieder sein Ausgangsniveau. In der Almitrigruppe hingegen blieb er auf dem Niveau der Ein-Lungen-Beatmung und war damit sowohl gegenüber der Ausgangsmessung als auch gegenüber der Placebogruppe signifikant erhöht. Dies ging mit einer verminderten Perfusion normoventilierter Lungenareale ( $Q_{\text{Norm}}$ ) in der Almitrigruppe sowohl gegenüber der Ausgangsmessung als auch gegenüber der Placebogruppe einher. Der Perfusionsanteil minderbelüfteter Lungenabschnitte ( $Q_{\text{Low}}$ ) stieg hingegen in beiden Gruppen an und erreichte wieder das Ausgangsniveau. Dementsprechend war auch die Inhomogenität der Perfusion ( $\text{LogSD}_Q$ ) in der Almitrigruppe am Operationsende signifikant höher als zum Ausgangszeitpunkt und als in der Placebogruppe. Die Inhomogenität der Ventilation ( $\text{LogSD}_V$ ) hingegen zeigte sich unverändert und ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Die genannten Unterschiede zwischen den Gruppen hatten keinen Einfluss auf die Parameter der Oxygenierung selbst ( $P_aO_2$ ,  $O_2\text{Sat}$  und  $HbO_2$ ), die in beiden Gruppen auf ihr Ausgangsniveau zurückkehrten.

	$P_aO_2$ [mmHg]	$O_2\text{Sat}$ [%]	$HbO_2$ [%Hb]	$Q_{\text{Norm}}$ [%]	$Q_{\text{Low}}$ [%]	Shunt [%]
<b>Placebo</b>	327 ± 86	99 ± 1	96,6 ± 1,2	64,9 ± 22,8	24,2 ± 22,5	10,8 ± 9,5
<b>Almitrin</b>	311 ± 51	99 ± 0	96,6 ± 0,3	48,5 ± 18,9‡	22,6 ± 9,3	28,8 ± 23,8‡

	$\text{LogSD}_Q$	$\text{LogSD}_V$
<b>Placebo</b>	1,22 ± 0,59	0,84 ± 0,33
<b>Almitrin</b>	1,68 ± 0,44‡	0,92 ± 0,24

**Tabelle 13:** Gruppenunterschiede am Ende der Operation  
 $O_2\text{Sat}$ : arterielle Sauerstoffsättigung (BGA)  
 $Q_{\text{Norm}}$ : Perfusionsanteil mit normalem V/Q  
 $HbO_2$ : Anteil des oxygenierten Hämoglobins (Oxymetrie)  
 $Q_{\text{Low}}$ : Perfusionsanteil mit niedrigem V/Q  
 $\text{LogSD}_Q$ : logarithmierte Standardabweichung der Perfusion  
 $\text{LogSD}_V$ : Logarithmierte Standardabweichung der Ventilation  
‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

#### 4.6.2 Hämodynamik am Operationsende

Die Parameter der Hämodynamik kehrten am Operationsende in beiden Gruppen auf ihr Ausgangsniveau zurück. Lediglich der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand blieb gegenüber der Ausgangsmessung weiterhin erhöht. Dieser Effekt war in der Placebogruppe deutlich stärker ausgeprägt als in der Almitringroup, ohne dass dies einen signifikanten Einfluss auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck gehabt hätte.

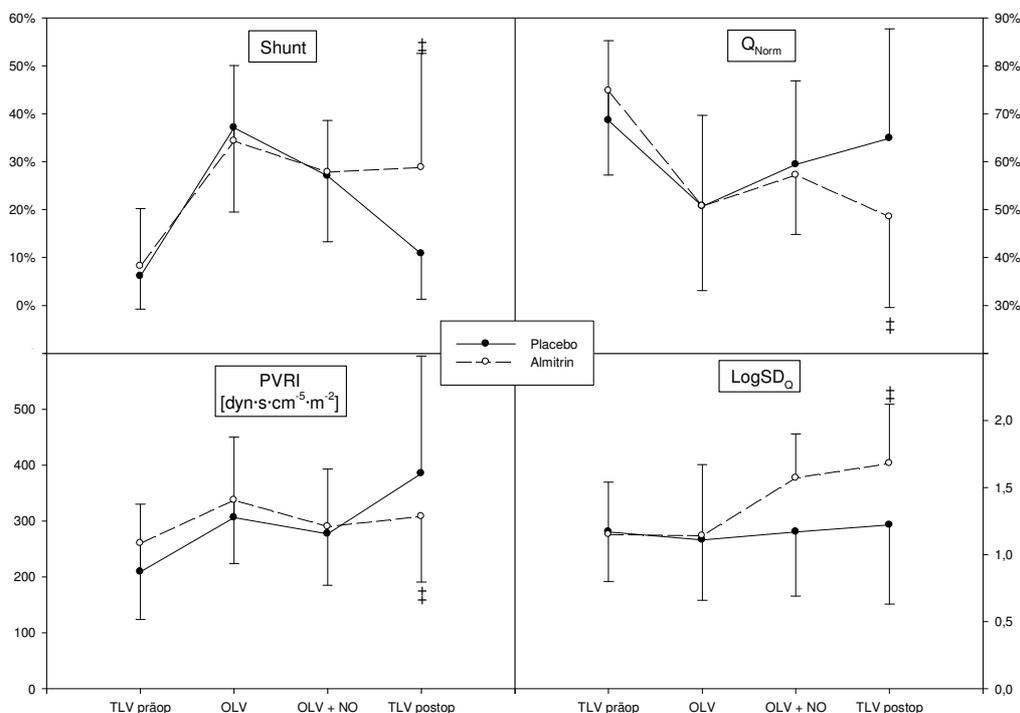
	CI [l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	HR [min <sup>-1</sup> ]	MAP [mmHg]	SVRI [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	MPAP [mmHg]	PVRI [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]
Placebo	2,71 ± 0,58	60 ± 11	78 ± 14	2118 ± 552	23 ± 7	385 ± 210
Almitrin	3,06 ± 1,86	65 ± 18	66 ± 19	2087 ± 678	22 ± 5	308 ± 117‡

**Tabelle 14:** Hämodynamik am Operationsende

CI: Herzindex  
 HR: Herzfrequenz  
 MAP: mittlerer arterieller Blutdruck  
 MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck  
 SVRI: systemischer Gefäßwiderstandsindex  
 PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstandsindex  
 ‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

#### 4.7 Unterschiede Almitrin vs. Placebo

Zusammenfassend ergaben sich also für die Almitringroup lediglich am Ende der Operation überhaupt signifikante Unterschiede gegenüber der Placebogruppe. Es fand sich ein höherer Shuntanteil bei gegenläufig niedrigerem  $Q_{\text{Norm}}$  und einem niedrigeren PVRI. Dies findet seinen Ausdruck in einer größeren Inhomogenität der V/Q-Verteilung ( $\text{LogSD}_Q$ ).



**Abbildung 6:** Übersicht der Gruppenunterschiede

Zur besseren Veranschaulichung sind die einzelnen Messwerte unterschiedlich skaliert dargestellt.

‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

#### 4.8 Sonstige Beobachtungen im Studienkollektiv

Betrachtet man den zentralen Venendruck und den pulmonalkapillären Verschlussdruck, so zeigt sich über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg ein langsamer Abfall, der erst im kompletten zeitlichen Verlauf statistisch signifikant wird, ohne post hoc einem einzelnen Messzeitpunkt und damit einer Intervention zugeordnet werden zu können.

	Gruppe	TLV (präoperativ)	OLV		TLV (postoperativ)
			ohne NO	mit NO	
<b>CVP</b> [mmHg]	Placebo	9 ± 4	9 ± 5	8 ± 5	7 ± 7†
	Almitrin	10 ± 4	8 ± 3	8 ± 3	6 ± 6†
<b>PCWP</b> [mmHg]	Placebo	13 ± 5	13 ± 5	13 ± 4	11 ± 4†
	Almitrin	14 ± 5	11 ± 4	11 ± 3	12 ± 5†

**Tabelle 15:** Entwicklung der Vorlastdrücke im Untersuchungszeitraum

† signifikanter Unterschied über den gesamten Untersuchungsverlauf ( $p < 0,05$ )

Gleiches gilt für den arteriellen pH und den Base Excess. Auch hier zeigt sich ein über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg statistisch signifikanter Abfall, ohne dass diese Unterschiede in der post hoc Analyse einem einzelnen Messzeitpunkt zuzuordnen wären.

	Gruppe	TLV (präoperativ)	OLV		TLV (postoperativ)
			ohne NO	mit NO	
<b>apH</b>	Placebo	7,40 ± 0,04	7,34 ± 0,07	7,34 ± 0,08	7,33 ± 0,07†
	Almitrin	7,41 ± 0,04	7,34 ± 0,04	7,34 ± 0,06	7,32 ± 0,07†
<b>BE</b>	Placebo	1,2 ± 1,8	0,1 ± 2,8	-0,7 ± 3,9	-1,8 ± 2,4†
	Almitrin	0,7 ± 2,1	-1,3 ± 1,9	0,9 ± 2,1	-2,5 ± 2,1†

**Tabelle 16:** Entwicklung des Säure-Base-Haushalts im Untersuchungszeitraum

† signifikanter Unterschied über den gesamten Untersuchungsverlauf ( $p < 0,05$ )

Der Methämoglobinspiegel stieg über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg signifikant an und auch dieser Anstieg war in der post hoc Analyse keinem einzelnen Messzeitpunkt zuzuordnen, insbesondere nicht der NO-Inhalation.

	Gruppe	TLV (präoperativ)	OLV		TLV (postoperativ)
			ohne NO	mit NO	
<b>MetHb</b> [%]	Placebo	0,90 ± 0,29	1,02 ± 0,26	1,01 ± 0,21	1,00 ± 0,26†
	Almitrin	0,93 ± 0,27	0,93 ± 0,22	0,99 ± 0,25	0,97 ± 0,26†

**Tabelle 17:** Entwicklung des Methämoglobinspiegels im Untersuchungszeitraum

† signifikanter Unterschied über den gesamten Untersuchungsverlauf ( $p < 0,05$ )

Bei den genannten Parametern bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

## 4.9 Ergebnistabellen

Im Folgenden sind zu Übersichtszwecken die relevanten erhobenen Parameter noch einmal gemeinsam aufgeführt. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind gekennzeichnet, soweit sie für die Beantwortung der Fragestellung oder die Bewertung von Einflussfaktoren bzw. Störgrößen relevant sind. Auf eine gesonderte Legende wurde aufgrund des Tabellenumfangs verzichtet, es sei auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

	Gruppe	TLV präoperativ	OLV		TLV postoperativ
			ohne NO	mit NO	
<b>PIP</b> [cmH <sub>2</sub> O]	Placebo	18 ± 2	25 ± 6*	24 ± 5	22 ± 5
	Almitrin	19 ± 4	26 ± 6*	26 ± 7	20 ± 4
<b>apH</b>	Placebo	7,40 ± 0,04	7,34 ± 0,07	7,34 ± 0,08	7,33 ± 0,07†
	Almitrin	7,41 ± 0,04	7,34 ± 0,04	7,34 ± 0,06	7,32 ± 0,07†
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> [mmHg]	Placebo	304 ± 67	117 ± 48*	141 ± 65#	327 ± 86
	Almitrin	324 ± 68	125 ± 63*	146 ± 65#	311 ± 51
<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></b> [mmHg]	Placebo	42 ± 7	47 ± 14	48 ± 18	42 ± 10
	Almitrin	39 ± 6	45 ± 5	45 ± 8	45 ± 8
<b>BE</b>	Placebo	1,2 ± 1,8	0,1 ± 2,8	-0,7 ± 3,9	-1,8 ± 2,4†
	Almitrin	0,7 ± 2,1	-1,3 ± 1,9	0,9 ± 2,1	-2,5 ± 2,1†
<b>O<sub>2</sub>Sat</b> [%]	Placebo	99 ± 1	97 ± 2*	98 ± 2#	99 ± 1
	Almitrin	99 ± 0	97 ± 3*	98 ± 3#	99 ± 0
<b>HbO<sub>2</sub></b> [%Hb]	Placebo	96,6 ± 0,6	93,5 ± 2,5*	95,2 ± 1,3#	96,6 ± 1,2
	Almitrin	96,6 ± 0,5	94,2 ± 2,1*	95,0 ± 1,1#	96,6 ± 0,3
<b>MetHb</b> [%Hb]	Placebo	0,90 ± 0,29	1,02 ± 0,26	1,01 ± 0,21	1,00 ± 0,26†
	Almitrin	0,93 ± 0,27	0,93 ± 0,22	0,99 ± 0,25	0,97 ± 0,26†
<b>CI</b> [l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	Placebo	2,99 ± 1,16	3,91 ± 1,34*	3,45 ± 1,09#	2,71 ± 0,58
	Almitrin	2,50 ± 0,94	3,13 ± 1,09*	2,81 ± 0,86#	3,06 ± 1,86
<b>HR</b> [l·min <sup>-1</sup> ]	Placebo	61 ± 11	66 ± 21*	64 ± 15	60 ± 11
	Almitrin	59 ± 8	64 ± 20*	66 ± 15	65 ± 18
<b>MAP</b> [mmHg]	Placebo	71 ± 8	81 ± 14*	85 ± 10	78 ± 14
	Almitrin	71 ± 13	78 ± 12*	77 ± 14	66 ± 19
<b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	Placebo	1862 ± 693	1744 ± 546	1971 ± 634	2118 ± 552
	Almitrin	2072 ± 782	1958 ± 566	2043 ± 646	2087 ± 678

**Tabelle 18:** Übersicht über die Ergebnisse - Teil I

\* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )

# Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )

‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )

† signifikanter Unterschied über den gesamten Untersuchungsverlauf ( $p < 0,05$ )

	Gruppe	TLV präoperativ	OLV		TLV postoperativ
			ohne NO	mit NO	
<b>CVP</b> [mmHg]	Placebo	9 ± 4	9 ± 5	8 ± 5	7 ± 7†
	Almitrin	10 ± 4	8 ± 3	8 ± 3	6 ± 6†
<b>PVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> ]	Placebo	209 ± 121	306 ± 144*	277 ± 116#	385 ± 210
	Almitrin	260 ± 136	337 ± 113*	290 ± 105#	308 ± 117‡
<b>MPAP</b> [mmHg]	Placebo	19 ± 5	26 ± 8*	24 ± 7#	23 ± 7
	Almitrin	21 ± 5	24 ± 6*	21 ± 5#	22 ± 5
<b>PCWP</b> [mmHg]	Placebo	13 ± 5	13 ± 5	13 ± 4	11 ± 4†
	Almitrin	14 ± 5	11 ± 4	11 ± 3	12 ± 5†
<b>Shunt</b> [%]	Placebo	6,1 ± 6,9	37,1 ± 17,6*	27,0 ± 13,7#	10,8 ± 9,50
	Almitrin	8,2 ± 12	34,3 ± 15,8*	27,8 ± 10,8#	28,8 ± 23,8‡
<b>Q<sub>Low</sub></b> [%]	Placebo	25,3 ± 17,7	12,2 ± 12,9*	13,6 ± 12,2	24,2 ± 22,5
	Almitrin	17,0 ± 15,6	15,0 ± 16,1*	14,7 ± 11,6	22,6 ± 9,30
<b>Q<sub>Norm</sub></b> [%]	Placebo	68,6 ± 16,7	50,7 ± 19*	59,4 ± 17,5#	64,9 ± 22,8
	Almitrin	74,8 ± 17,6	50,7 ± 17,6*	57,2 ± 12,4#	48,5 ± 18,9‡
<b>Q<sub>Mean</sub></b>	Placebo	0,23 ± 0,12	0,34 ± 0,19	0,34 ± 0,19	0,29 ± 0,19
	Almitrin	0,25 ± 0,10	0,61 ± 1,20	0,69 ± 1,23	0,21 ± 0,09
<b>LogSD<sub>Q</sub></b>	Placebo	1,17 ± 0,37	1,11 ± 0,45	1,17 ± 0,48	1,22 ± 0,59
	Almitrin	1,15 ± 0,39	1,14 ± 0,53	1,57 ± 0,33	1,68 ± 0,44‡
<b>Totraum</b> [%]	Placebo	56,1 ± 8,90	61,9 ± 19,6	57,9 ± 16,5	64,0 ± 18,3
	Almitrin	60,0 ± 12,6	60,8 ± 18,1	55,4 ± 14,6	57,2 ± 16,4
<b>High V<sub>A</sub>/Q</b> [%V]	Placebo	0,42 ± 1,72	0,41 ± 1,50	0,46 ± 1,13	0,59 ± 1,41
	Almitrin	0,04 ± 0,12	2,65 ± 8,74	3,72 ± 9,15	1,41 ± 3,24
<b>Normal V<sub>A</sub>/Q</b> [%V]	Placebo	41,9 ± 8,5	37,3 ± 19,6	41,8 ± 16,0	36,3 ± 16,6
	Almitrin	41,9 ± 9,8	39,1 ± 16,2	42,6 ± 14,5	44,0 ± 11,9
<b>LogSD<sub>V</sub></b>	Placebo	0,78 ± 0,18	0,78 ± 0,27	0,83 ± 0,31	0,84 ± 0,33
	Almitrin	0,77 ± 0,23	1,03 ± 0,73	1,00 ± 0,49	0,92 ± 0,24
<b>ΔPaO<sub>2</sub></b> [mmHg]	Placebo	88 ± 62	0 ± 20*	5 ± 45	16 ± 64
	Almitrin	73 ± 152	13 ± 85*	22 ± 92	-43 ± 140
<b>RSS</b>	Placebo	6,88 ± 7,50	4,26 ± 5,19	3,26 ± 3,16	8,51 ± 13,3
	Almitrin	4,06 ± 3,46	5,15 ± 7,71	3,61 ± 6,10	1,95 ± 1,57

**Tabelle 19:** Übersicht über die Ergebnisse – Teil II\* Unterschied zwischen OLV und TLV präoperativ ( $p < 0,05$ )# Unterschied zwischen NO und Kontrolle ( $p < 0,05$ )‡ Unterschied zwischen Almitrin und Placebo ( $p < 0,05$ )† signifikanter Unterschied über den gesamten Untersuchungsverlauf ( $p < 0,05$ )

## **5. Diskussion**

### **5.1 Studienkollektiv**

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um den typischen Querschnitt unserer Klinik. Eine Selektion nach zugrundeliegender Erkrankung, Operationsindikation oder Krankheitsschwere fand über die Ein- bzw. Ausschlusskriterien hinaus nicht statt. Dadurch handelt es sich mit einer Ausnahme in allen Fällen um ältere Patienten, die sich des Eingriffs wegen eines Malignomverdachts bzw. eines bereits gesicherten Bronchialkarzinoms unterziehen mussten. Die typische Geschlechterverteilung des Bronchialkarzinoms spiegelt sich daher auch im deutlichen Überwiegen männlicher Patienten im Studienkollektiv wider: In der untersuchten Altersgruppe war im Untersuchungszeitraum von einem Verhältnis von etwa einer erkrankten Frau pro drei erkrankten Männern auszugehen. Mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren waren unsere Patienten jünger, als dies anhand von Literaturangaben zu erwarten gewesen wäre; das Bronchialkarzinom wurde zum Zeitpunkt unserer Untersuchung durchschnittlich im Alter von 68 Jahren diagnostiziert [95, 96].

Die Pathogenese des Bronchialkarzinoms (ganz überwiegend Nikotinabusus oder „Passivrauchen“) findet ihren Ausdruck auch in der Betrachtung der präoperativen Lungenfunktion. In beiden Gruppen lagen pulmonale Vorerkrankungen im Sinne einer eingeschränkten FEV<sub>1</sub> als Ausdruck einer obstruktiven Ventilationsstörung vor und auch die Vitalkapazität war in beiden Gruppen leicht vermindert. Dass es sich insgesamt um Eingriffe an erkrankten Lungen mit entsprechend erhöhtem intraoperativen Hypoxämierisiko handelt, zeigt die Analyse der Ventilations-Perfusions-Verteilungen besonders eindrucksvoll: Bereits unter Zwei-Lungen-Beatmung bestanden deutlich pathologische Inhomogenitäten, wie vor allem an den hohen LogSD<sub>Q</sub> Werten beider Gruppen zu erkennen ist. Außerdem weist die deutliche Differenz zwischen vorhergesagten und tatsächlichen arteriellen Sauerstoffpartialdrücken auf das Vorliegen relevanter Diffusionsstörungen hin.

Schwere kardiale Vorerkrankungen bestanden nicht, die Narkoseeinleitung und der operative Verlauf wurden von allen Patienten hämodynamisch gut toleriert; lediglich in einem Fall war die kurzzeitige Gabe von Volumenboli und eines niedrig-potenten Sympathomimetikums erforderlich. Kein Patient musste wegen fortbestehender hämodynamischer Instabilität bzw. Katecholamintherapie aus der Studie ausgeschlossen werden.

## **5.2 Stickstoffmonoxid**

### 5.2.1 Bisherige Erkenntnisse zur NO-Inhalation unter OLV

Während eine Verbesserung der Oxygenierung durch NO beim ARDS durch eine große Zahl an Studien belegt wird [Übersichten z.B. bei 97, 44, 45, 46], ist die Datenlage bei der Ein-Lungen-Beatmung uneinheitlich.

Rich et al. fanden 1994 zwar einen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalarteriellen Widerstandes durch die Inhalation von 20 ppm NO unter Ein-Lungen-Beatmung. Dieser Effekt trat jedoch nur bei Patienten mit einem zuvor erhöhten MPAP auf und war überdies nicht von einer Verbesserung der Oxygenierung begleitet, ferner wurden technische Probleme der Seitentrennung diskutiert [98].

1997 untersuchten Wilson et al. die Auswirkungen der Inhalation von 40 ppm NO während Ein-Lungen-Beatmung bei 6 Patienten und konnten keinerlei Effekt auf die Hämodynamik oder die Oxygenierung feststellen [48]. Auch Moutafis et al. konnten in der bereits zitierten Arbeit von 1997 keine Verbesserung der Oxygenierung unter NO allein feststellen [61], ebenso wenig Fradji et al., die 1998 die Auswirkung von 20 ppm NO bei 60 Patienten untersuchten [99]. Schwarzkopf et al. untersuchten 2001 die Auswirkung von 20 ppm NO an 152 Patienten und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass NO die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung nicht verbessert [49].

### 5.2.2 Erklärungsansatz für die bisherige Erfolglosigkeit

1995 unternahmen Lu et al. den Versuch, Dosis-Wirkungs-Kurven für die NO-Inhalation im Rahmen des ARDS zu erstellen. Waren vorher zumeist hohe Konzentrationen im Bereich von 40 ppm verwendet worden, so konnten sie nun zeigen, dass eine Verbesserung des  $P_{aO_2}$  auch im Bereich von 0,15-1,5 ppm erfolgt [51]. Auch Wysocki et al., Gillart et al., Gallart et al., Dembinski et al. und Taylor et al. fanden beim ARDS eine deutliche Verbesserung des  $P_{aO_2}$  unter niedrigen NO-Konzentrationen im Bereich von 5-10 ppm [53, 54, 55, 56, 100].

Gerlach et al. untersuchten 2003 die Dosis-Wirkungs-Beziehungen von inhalativem NO im schweren ARDS und konnten zeigen, dass unter 10 ppm NO initial eine deutliche Oxygenierungsverbesserung auftrat. Der maximale Effekt verschob sich jedoch im zeitlichen Verlauf zu niedrigeren Dosisbereichen um 1 ppm hin und neuerliche Dosiserhöhungen auf 10 bzw. 100 ppm führten dann zu einer Verschlechterung der Oxygenierung [101].

Auch in der pädiatrischen Intensivmedizin ist die Wirksamkeit niedriger inhalativer NO-Konzentrationen belegt, wie Okamoto et al. 1998 für Konzentrationen von 0,25 bis 5 ppm bei Kindern mit ARDS [102] und Kinsella et al. 1999 für Konzentrationen von 5 ppm bei unreifen Frühgeborenen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz zeigen konnten [103].

Im Einklang mit den Ergebnissen aktueller Metaanalysen [104, 105] sehen daher die derzeitigen Empfehlungen einer europäischen Expertenkommission den Einsatz niedriger NO-Konzentrationen (unter 10 ppm) als „Rescue-Therapie“ bei schwerstem Lungenversagen vor [106].

Unsere Arbeitsgruppe konnte in tierexperimentellen Untersuchungen am Schwein zeigen, dass auch unter Ein-Lungen-Beatmung die Verbesserung der Oxygenierung durch niedrige inhalative NO-Konzentrationen von 4 bzw. 8 ppm im Vergleich zu hohen Konzentration von 16 bzw. 32 ppm deutlicher ausfällt [107, 108].

Dem entgegen stehen die Beobachtungen von Michelet et al. die 2005 die Effekte verschiedener PEEP-Niveaus auf die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung an gesunden Schweinen untersuchten. Sie fanden eine Verbesserung der Oxygenierung durch die Applikation eines PEEP von 5 und 10 cmH<sub>2</sub>O, die durch die zusätzliche Inhalation von 4 ppm NO nicht weiter gesteigert werden konnte. Allerdings kam es in der Gruppe, in der ein PEEP von 15 cmH<sub>2</sub>O angewandt wurde, erst durch die zusätzliche NO-Inhalation zu einer Oxygenierungsverbesserung [50]. Dies könnte als NO-vermittelte Kompensation der durch den (zu) hohen PEEP verursachten Perfusionswiderstände gedeutet werden.

Eine Ursache für die überwiegend negativen Beobachtungen zur Wirksamkeit von NO unter Ein-Lungen-Beatmung im Gegensatz zum ARDS könnte also die Verwendung von zu hohen inspiratorischen Konzentrationen sein:

Die Annahme, die Hypoxämie unter OLV resultiere ausschließlich aus dem (pathophysiologisch recht simplen) reinen Shuntfluss durch die nicht ventilierte Lunge, bedarf einer etwas differenzierteren Betrachtung. Wie in Kapitel 5.1 erwähnt, handelt es sich aufgrund der gewählten Einschlusskriterien in der vorliegenden Arbeit um Eingriffe an einer erkrankten Lunge mit entsprechenden pathologischen Veränderungen des Gasaustauschs. Zu diesen patientenseitigen Faktoren kommen die Beeinflussung der pulmonalen Strombahn durch die chirurgischen Manipulationen selbst und die entsprechenden Gewebsreaktionen auf das operative Trauma hinzu. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies auch bei anderen Studien im Rahmen der NO-Inhalation unter Ein-Lungen-Beatmung der Fall war.

In einer grundlegenden tierexperimentellen Arbeit zu diesem Thema untersuchten Hopkins et al. 1997 die Auswirkungen einer mit 80 ppm relativ hohen Konzentration von inhalativem NO auf verschiedene Gruppen von Versuchstieren [52]. Sie fanden, dass sich die Oxygenierung mit dieser Dosierung verbessern ließ, wenn die Ursache der Hypoxämie ein reiner Shuntfluss war. Die Gruppe der Tiere, bei denen die Hypoxämie aus einer komplexeren Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung resultierte, reagierte hingegen uneinheitlich, profitierte jedoch insgesamt nicht von der NO-Inhalation. Die Ursache hierfür war eine

signifikante Erhöhung des Blutflusses durch Bereiche niedriger Ventilation und damit eine weitere Verschlechterung der Ventilations-Perfusions-Verteilung, bedingt durch die NO-Inhalation. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Patienten, bei denen die Ursache der Hypoxämie durch eine Kombination von Shunt und anderweitigen V/Q-Verteilungsstörungen bedingt ist, eine niedrige Konzentration von NO gewählt werden sollte, um die negativen Effekte der NO-Inhalation auf die V/Q-Verteilung zu minimieren. Sie empfehlen für weitere Untersuchungen Konzentrationen von 10 ppm und darunter.

In unseren eigenen tierexperimentellen Arbeiten fand sich unter Verwendung von 32 ppm NO eine Zunahme des Anteils von Arealen mit niedrigem V/Q-Verhältnis und eine zunehmende Inhomogenität der Perfusionsverteilung, was wir auf die inadäquate Vasodilatation in normoventilierten Lungenarealen mit ursprünglich normalem V/Q durch zu hohe NO-Dosierung zurückführen [107, 108].

Ein zweiter wichtiger Aspekt bei der Verwendung relativ hoher NO-Dosierungen ist die Frage nach der gegebenen Selektivität, sprich nach der strikt lokalen Wirkung. Hiervon wurde früher allgemein ausgegangen, da NO durch die Bindung an Hämoglobin so rasch inaktiviert wird, dass es nur lokal wirken kann. Stamler et al. und Gow et al. konnten jedoch zeigen, dass NO in einem beschränkten Umfang über eine S-Nitrosylierung SNO-Hämoglobin bildet und über diesen Weg eine Vasodilatation auch in sauerstoffarmen Bereichen entfaltet [109, 110]. Cannon et al. demonstrierten 2001 die klinische Relevanz, indem sie nach Supprimierung der endogenen NO-Synthese am isolierten Unterarm mit konsekutiver Vasokonstriktion eine Verbesserung der Unterarmperfusion durch die Inhalation von 80 ppm NO mit entsprechendem Anstieg des arteriellen SNO-Hämoglobin-Gehalts nachweisen konnten [111].

Inzwischen existiert eine Reihe von Untersuchungen mit deutlichen Hinweisen darauf, dass inhalativ verabreichtes NO über die S-Nitrosylierung verschiedener Proteine (z.B. SNO-Albumin, SNO-Hämoglobin) und den anschließenden Transfer der SNO-Gruppe über SNO-Cystein und stereoselektive aktive Transportmechanismen in den intrazellulären Raum eine Vielzahl systemischer Wirkungen entfalten kann [Übersicht bei 112]. Die unterschiedlichen systemischen Effekte erscheinen derzeit sehr komplex, ihre Regulation und gegenseitigen Wechselwirkungen sind noch unzureichend untersucht und verstanden.

Die über die strikt lokale Wirkung in ventilierten Lungenabschnitten hinausgehende unselektive pulmonale Vasodilatation auch in nicht bzw. wenig ventilierten Arealen durch höhere NO-Dosierungen mag also ein weiterer Grund für die teilweise negativen Ergebnisse bisheriger Studien sein.

### 5.2.3 Eigene Ergebnisse der NO-Inhalation

Unter Verwendung einer entsprechend niedrigen Dosierung fanden wir, den Voraussagen von Hopkins et al. entsprechend, eine Verbesserung der Oxygenierung durch die 15-minütige Inhalation von 10 ppm NO. Diese war durch eine Reduktion des intrapulmonalen Shuntflusses bedingt und von einer Reduktion des pulmonalarteriellen Widerstands und Mitteldrucks begleitet. Allerdings deutete sich auch bei dieser Dosierung bereits eine Inhomogenitätszunahme (Anstieg der  $\text{LogSD}_Q$ ) an: Die Blutflussumverteilung erfolgte nicht ausschließlich zugunsten normoventilierter Areale, sondern betraf in geringem Umfang auch minderventilierte Lungenabschnitte.

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass die Ursache für die bisher beobachteten negativen Ergebnisse vor allem in den zu hoch gewählten Dosierungen zu suchen ist, da sich der Pathomechanismus der Ein-Lungen-Beatmung – zumindest bei Eingriffen an der kranken Lunge – nicht nur auf einen erhöhten intrapulmonalen Shunt reduzieren lässt, sondern auch komplexere Störungen der Ventilations-Perfusions-Verteilung berücksichtigt werden müssen. Weitere Untersuchungen zur exakten Dosisfindung am Patienten im Rahmen der Ein-Lungen-Beatmung erscheinen daher sinnvoll. Vielversprechend wäre zum Beispiel eine vergleichende Untersuchung zwischen thorakoskopischen Eingriffen unterschiedlicher Indikation.

Eine weitere Ursache für die widersprüchlichen Beobachtungen könnte der Einfluss von Störgrößen sein. So weit dies den Beschreibungen zu entnehmen war, wurde (mit Ausnahme von [64], s.u.) die NO-Inhalation bei allen anderen Studien *während* der jeweiligen chirurgischen Maßnahmen durchgeführt, die gerade im Bereich der Lungenchirurgie einen ganz erheblichen Einfluss auf die Ventilations-Perfusions-Verteilung haben können. Bei unserer Studie hingegen erfolgte nach der Eröffnung des Thorax durch den Operateur eine Operationspause, in der die NO-Inhalation und alle damit verbundenen Messungen durchgeführt werden konnten. Natürlich ist dieses Vorgehen nicht unbegrenzt durchführbar und uns stand – aus grundsätzlichen ethischen Erwägungen – nur ein knapp bemessener zeitlicher Rahmen zur Verfügung.

Das Ziel aller Untersuchungen ist natürlich letztendlich die Verbesserung der Oxygenierung während der chirurgischen Maßnahmen und nicht in Operationspausen. Trotzdem stellen chirurgische Manipulationen, Veränderungen der Narkosetiefe und Beatmungsmodifikationen erhebliche Störgrößen dar, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in unseren Augen nahezu unmöglich machen. Hier kann nicht von standardisierten, bei jedem Patienten gleichartigen Einflüssen ausgegangen werden; Art und Ausmaß der Störungen können sich von Patient zu Patient und von Studie zu Studie erheblich unterscheiden.

## 5.3 Almitrin

### 5.3.1 Erläuterungen und Hypothesen zur Wirkungsweise von Almitrin

Almitrin wurde Ende der 70'er Jahre von Servier Laboratories aus Pribedil (einem Dopamin-rezeptoragonisten) synthetisiert und kam als Analeptikum auf den Markt. Erste Arbeiten dazu wurden 1981 veröffentlicht. Mit dieser Substanz stand erstmalig ein Medikament zur Verfügung, das über einen peripheren Mechanismus Einfluss auf die Atmung und den Gasaustausch nahm und aufgrund des Fehlens zentraler Nebenwirkungen den bislang eingesetzten Präparaten überlegen war. Almitrin wurde zunächst zur Behandlung von postnarkotischen Atemantriebsstörungen verwendet, jedoch auch bald als Alternative zur Sauerstofftherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen eingesetzt. Zahlreiche Studien belegten seine Wirksamkeit [82, 113, 114], der zugrundeliegende Mechanismus blieb jedoch zunächst weitestgehend unklar.

Der einzige gesicherte Punkt war, dass Almitrin als Agonist an den Chemorezeptorzellen des Glomus caroticum wirkt und ihre Hypoxiereaktion dosisabhängig erhöht [75, 115]. Die daraus resultierende Verbesserung der Oxygenierung beruht auf einer erhöhten alveolären Ventilation, die durch eine Erhöhung der Atemfrequenz, des Atemzugvolumens und des mittleren Inspirationsflusses zustande kommt, während das Verhältnis von Inspiration zu Expiration sich unter Almitringabe gegenüber Hypoxie nicht weiter verändert [73, 74, 116, 117].

Es zeigte sich jedoch bald, dass dies nicht die einzige Wirkung von Almitrin sein konnte; Castaing et al. konnten 1986 zeigen, dass Almitrin auch den Gasaustausch von kontrolliert-beatmeten Patienten verbessert [118], was nicht über eine Steigerung des Atemantriebs geschehen konnte, sondern andere Ursachen haben musste. Mélot et al. (1989) führten diesen zweiten Weg der Almitrinwirkung auf eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zurück [119], was in der Folge ebenfalls durch zahlreiche Arbeiten belegt werden konnte, die als Grundlage eine Verstärkung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) nachwiesen [119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126].

Nachdem dieser Mechanismus identifiziert worden war, lag der Gedanke nahe, Almitrin auch bei anderen Erkrankungen einzusetzen, bei denen ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion zugrunde liegt. An erster Stelle ist hier das ARDS zu nennen. In der Tat konnte die Anwendung bei diesen Krankheitsbildern einige Erfolge aufweisen, die Ergebnisse bleiben jedoch bis heute widersprüchlich [z.B. 127].

Almitrin scheint also zwei verschiedene Wirkungen zu haben, die offenbar strikt voneinander getrennt sind, da Hughes et al. 1986 zeigen konnten, dass die Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses auch nach einer Entfernung der peripheren Chemorezeptorzellen des

Glomus caroticum auftritt [128]. Diese durch weitere Arbeiten [129, 130] bestätigte Beobachtung schließt eine Almitrinwirkung auf die HPV über Beeinflussung des Glomus aus und lässt auf eine direkte Wirkung an der pulmonalen Strombahn schließen. Dies konnten Gotschall et. al 1992 bestätigen; sie fanden eine Imitation der Hypoxiereaktion auch an isolierten Lungen- bzw. Gefäßpräparaten [123]. Als weiterer komplizierender Umstand kommt die Beobachtung hinzu, dass Almitrin in höherer Dosierung die HPV wiederum hemmt [124, 125] und dass Almitrin bei sehr starker systemischer Hypoxie seine Wirkung offenbar einbüßt [eigene Beobachtungen im Tiermodell].

Die Vermittlung der Hypoxiereaktion der peripheren Chemorezeptorzellen erfolgt über Hypoxie-induzierte Veränderungen im Redox-Status, insbesondere über reduziertes NADPH. Dieses inaktiviert einen  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen- $\text{K}^{+}$ -Kanal ( $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ) in der Zellmembran, der für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials verantwortlich ist. Hypoxie bewirkt also eine Reduktion der Offenwahrscheinlichkeit dieses Kanals und wirkt damit einer Stabilisierung des Membranpotentials entgegen, was wiederum zu einer Depolarisation der Zelle führt. Diese Depolarisation führt zur Generierung von Aktionspotentialen und zur Freisetzung von Transmittersubstanzen, die Einfluss auf die Atemregulation haben.

López-López et al. konnten nun 1998 zeigen, dass Almitrin ein selektiver Antagonist dieser  $\text{O}_2$ -sensitiven- $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen- $\text{K}^{+}$ -Kanäle ist und auf diesem Wege den Effekt eines niedrigen  $\text{P}_a\text{O}_2$  auf die peripheren Chemorezeptoren imitiert [72].

Die wichtigste gegenwärtige Theorie zur HPV beruht auf der Tatsache, dass es sich dabei um einen zellulären Mechanismus handelt, da sie nicht nur an deendothelialisierten Gefäßpräparaten [131, 132], sondern sogar an einzelnen glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien (pulmonal arterial smooth muscle cells, PASM-Zellen) nachgewiesen werden konnte [133]. Diese Theorie macht für die HPV den gleichen Mechanismus verantwortlich, der auch in den Zellen der peripheren Chemorezeptoren für die Hypoxie-Sensitivität zuständig ist [134]. Hieraus lässt sich direkt eine hypothetische Erklärung für die Wirkung des Almitrins ableiten: Analog zu seinem Effekt auf die Zellen der peripheren Chemorezeptoren blockiert es auch an der pulmonalen Strombahn selektiv den Kanal, der für die Vermittlung der Hypoxiereaktion zuständig ist und imitiert somit einen niedrigen  $\text{P}_a\text{O}_2$ . Diese Hypothese ist auch gut mit der Beobachtung in Einklang zu bringen, dass Almitrin im Gegensatz zu potenteren Vasokonstriktoren bei maximaler HPV keine weitere Konstriktionsantwort mehr bewirkt und dass umgekehrt bei Almitrin-induzierter Vasokonstriktion nur noch eine geringe Hypoxieantwort erfolgt [123, 124], da es sich hier um einen „kompetitiven Synergismus“ am gleichen Ionenkanal handelt. Meines Wissens steht die experimentelle Bestätigung dieser Hypothese derzeit noch aus.

Der bei tierexperimentellen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe beobachtete Wirkungsverlust von Almitrin bei stärkster systemischer Hypoxie (der vielleicht auch eine Erklärung für die teilweise widersprüchlichen Beobachtungen zur Wirksamkeit von Almitrin bei bestimmten Indikationen wie ARDS oder Ein-Lungen-Beatmung darstellt) beruht vermutlich auf der simplen aber häufig nicht beachteten Tatsache, dass die größeren Äste der Pulmonalarterien (>500µm Durchmesser) von Vasa vasorum aus den Bronchialarterien versorgt werden. Marshall et al. konnten 1991 die Zusammenhänge zwischen  $P_aO_2$  der Bronchialarterien und der HPV aufzeigen [135]. Demnach führt eine milde systemische Hypoxie zu einer Verstärkung der HPV, da die PASM-Zellen sensibel auf den niedrigen  $P_aO_2$  ihrer Umgebung reagieren. Bei stärker werdender Hypoxie reagieren die Bronchialarterien – wie auch die anderen systemischen Gefäßgebiete – mit der Freisetzung vasodilatierender Substanzen, die über die Vasa vasorum dann auch die pulmonale Strombahn weiten. Eine Konstriktion – sei sie nun Hypoxie- oder Almitrin-induziert – wird dadurch aufgehoben. Diese Theorie deckt sich mit den Beobachtungen, dass der Grad der beobachteten HPV-Antwort in reziproker Relation zur dilatativen Antwort der Bronchialgefäße steht [136, 137]. Weiterhin ist zu beachten, dass die starke Stimulation der peripheren Chemorezeptoren bei schwerer systemischer Hypoxie ebenfalls zu einer Dilatation der Pulmonalarterien führt, die die Abschwächung bzw. Aufhebung der HPV bewirken kann [135].

Bei Untersuchungen zur Almitrinwirkung auf die HPV sollte also darauf geachtet werden, dass die systemische Hypoxie eine – vermutlich speziesspezifische – kritische Schwelle nicht unterschreitet.

Die teilweise widersprüchlichen Beobachtungen zur Wirkung von Almitrin (Atemstimulation vs. V/Q-Beeinflussung) beruhen also offenbar im Wesentlichen auf einer Abhängigkeit des Wirkortes von der Dosierung, auf den z. T. deutlichen Unterschieden in den Patientenkollektiven bzw. den im Tierexperiment verwandten Spezies sowie auf einer erheblichen interindividuellen Variabilität der mit der gleichen Dosierung erzielten Plasmaspiegel [138].

Die beobachtete Hemmung der HPV in hoher Dosierung kann vielleicht ebenfalls auf die Stimulation der peripheren Chemorezeptoren zurückgeführt werden. Wie bereits weiter oben erwähnt, konnten Marshall et. al 1991 zeigen, dass eine starke hypoxische Stimulation dieser Zellen zu einer Dilatation konstringierter pulmonaler Gefäße führt und die HPV aufhebt [135]. Möglicherweise reicht die Almitrin-induzierte Stimulation bei höherer Dosierung aus, um ebenfalls diesen Effekt zu erzielen und damit die eigene Wirkung auf die pulmonale Strombahn aufzuheben.

Eine weitere – unwahrscheinlichere – Möglichkeit wäre, dass Almitrin auch in den Bronchialarterien eine Hypoxieantwort hervorruft, die hier, wie oben gezeigt, zu einer Dilatation auch

der pulmonalen Strombahn führen würde. Dem steht allerdings entgegen, dass bislang keine Wirkungen von Almitrin auf die systemische Hämodynamik beobachtet werden konnten, was bei einer hypoxie-ähnlichen Vasodilatation hätte der Fall sein müssen.

### 5.3.2 Bisherige Erkenntnisse zur Almitringabe unter OLV

Meines Wissens existieren außer den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe [107, 108] bislang keine tierexperimentellen Daten zur Anwendung von Almitrin im Rahmen der Ein-Lungen-Beatmung.

Wie Moutafis et al. in [64] berichten, geht die tierexperimentelle Erstanwendung auf die Berichte von Takasaki et al. aus dem Jahre 1989 [58] und Chen et al. aus dem Jahre 1990 [126] zurück. Dem muss jedoch widersprochen werden:

Wie an anderer Stelle der vorliegenden Arbeit bereits erwähnt, diente die Studie von Chen et al. zusammen mit ihrem Gegenpart [139] dem Nachweis der – damals noch hypothetischen – Beeinflussung der HPV durch Almitrin und lieferte wichtige Erkenntnisse zur Dosisfindung. Sie fand unter Zwei-Lungen-Beatmung am geschlossenen Thorax statt, durch seitengetrennte Beatmung mit unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen wurde lediglich eine *Ein-Lungen-Hypoxie* induziert. Ähnliches gilt für die Arbeit von Takasaki et al., bei der der Thorax zwar für die Präparation und Platzierung der Flusssensoren an der pulmonalen Strombahn mittels medianer Sternotomie eröffnet wurde, aber ebenfalls durch seitengetrennte Beatmung mit verschiedenen Gasgemischen eine einseitige Hypoxie erzeugt wurde. Als tierexperimentelles Modell der Ein-Lungen-Beatmung unter klinischen Bedingungen eignet sich ein solcher Versuchsaufbau nicht.

Zur klinischen Anwendung von Almitrin im Rahmen der OLV existieren gegenwärtig in der Literatur sechs Veröffentlichungen, von denen fünf aus der gleichen Arbeitsgruppe stammen. Bei der ersten Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, offene klinische Studie, die 1997 von Moutafis et al. in Frankreich durchgeführt wurde, so dass die Autoren die dort zugelassene parenterale Applikationsform anwenden konnten [61]. Sie fanden einen deutlichen Anstieg des  $P_aO_2$  durch die kombinierte Gabe von  $16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  parenteralem Almitrin und 40 ppm NO. Die Studie beschränkte sich auf die Auswertung der Blutgasanalysen und der üblichen Überwachungsparameter. Angaben zur Hämodynamik – insbesondere der pulmonalen Strombahn – und zur Veränderung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse wurden nicht gemacht, ebenso wenig Angaben zu den erzielten Plasmaspiegeln.

Auf dem Boden dieser Ergebnisse setzte die gleiche Arbeitsgruppe die Almitringabe in zwei publizierten Fällen als „Rescue-Therapie“ im Rahmen der Ein-Lungen-Beatmung ein: Moutafis et al. berichten 1999 von der erfolgreichen Anwendung der Kombination aus

20 ppm NO und der kontinuierlichen parenteralen Gabe von  $16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin bei einem Patienten, bei dem es im Rahmen einer bronchopulmonalen Lavage zu einer bedrohlichen Hypoxämie gekommen war [62]. Außerdem berichten Dalibon et al. 2002 kasuistisch über den Einsatz von Almitrin bei einem  $\text{P}_a\text{O}_2$ -Abfall während eines thorakoskopischen Eingriffs. Es gelang ihnen, durch die Zufuhr einer 10-minütigen „loading dose“ von  $12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  und einer anschließenden Dauerinfusion von  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin, wieder eine suffiziente Oxygenierung herzustellen [63].

Ebenfalls 2002 publizierten Moutafis et al. die Ergebnisse einer zweiten klinischen Studie [64]. Sie untersuchten in einem placebokontrollierten, doppelblinden Design die Auswirkungen der kontinuierlichen parenteralen Gabe von  $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin im Rahmen lungenchirurgischer Eingriffe unter OLV an 16 Patienten. Sie fanden unter Almitrin einen deutlich geringeren Anstieg des errechneten transpulmonalen Shunts und damit einhergehend einen deutlich geringeren Abfall des  $\text{P}_a\text{O}_2$  als in der Placebogruppe. Hämodynamische Auswirkungen der Almitringabe auf die pulmonale oder systemische Strombahn traten nicht auf. Hervorzuheben ist weiterhin, dass die Untersuchung der Almitringabe analog zu unserem Studiendesign in einer 30-minütigen Operationspause nach chirurgischer Eröffnung des Thorax in Seitenlage stattfand. Leider wurden auch in dieser Arbeit keine Plasmaspiegel gemessen.

Nach diesen Vorarbeiten schloss die gleiche Arbeitsgruppe eine Interventionsstudie an, die Dalibon et al. 2004 publizierten [60]. Sie untersuchten die Auswirkungen der OLV auf 28 lungenchirurgische Patienten. Fiel die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung unter 95%, so erfolgte eine Randomisierung in Almitrin- oder Placebogruppe. In der Almitrigruppe wurden – analog zur „Rescue-Therapie“ in [63] – eine „loading dose“ von  $12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  über zehn Minuten und eine anschließende Dauerinfusion von  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  appliziert. Unter dieser Therapie konnte in der Almitrigruppe bei 8 von 9 Patienten wieder eine Sauerstoffsättigung über 95% erzielt und gehalten werden, in der Placebogruppe war dies nur bei einem Patienten der Fall. Signifikante Änderungen des Herz-Zeit-Volumens traten in beiden Gruppen nicht auf, allerdings verzichteten die Autoren aus nachvollziehbaren ethischen Erwägungen auf die präemptive Anlage eines Pulmonalarteriekatheters bei allen eventuell in Frage kommenden Patienten. Die HZV-Messung erfolgte daher über eine transösophageale Dopplersonde, Angaben zur Hämodynamik der pulmonalen Strombahn konnten also nicht gemacht werden. Auch in dieser Arbeit verzichteten die Autoren auf die Bestimmung der Almitrin-Plasmaspiegel. Sie weisen allerdings selbst darauf hin, dass das pharmakologische Wissen über die Infusionskinetik von Almitrin sehr dürftig sei und ihr Dosierungsschema mit der Wahl einer „loading dose“ auf den pragmatischen Überlegungen bezüglich eines möglichst

raschen Wirkbeginns beruhe, ohne von wissenschaftlichen Daten getragen zu werden.

Die oben beschriebenen Ergebnisse der französischen Arbeitsgruppe konnten 2005 von einem spanischen Team bestätigt werden [59]. Silva-Costa-Gomes et al. untersuchten die Effekte einer Kombination von 4 bzw. 16  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin und 10 ppm NO auf Oxygenierung und Hämodynamik unter OLV im Vergleich zu einer Placebogruppe an insgesamt 42 lungenchirurgischen Patienten. Sie fanden eine Reduktion des kalkulierten transpulmonalen Shuntflusses und damit einhergehend eine deutliche Oxygenierungsverbesserung unter 4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin und 10 ppm NO ohne relevante Beeinflussung der Hämodynamik. Unter 16  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin und 10 ppm NO fand sich zwar ein weiterer Anstieg des arteriellen  $\text{PO}_2$ , dieser war allerdings nicht mit einer weiteren Reduktion des berechneten Shunts verbunden und ging mit einer deutlichen Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks einher. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kombination aus Almitrin und NO eine sinnvolle Therapieoption darstellt, falls einfachere klinische Behandlungsroutinen (z.B. CPAP-Applikation auf die nicht-ventilierte Lunge) versagen oder nicht zur Anwendung kommen können. Sie sehen selber weiteren Untersuchungsbedarf bezüglich der Wirkungen der Einzelsubstanzen, da ja nur fixe Kombinationen untersucht worden waren.

### 5.3.3 Eigene Ergebnisse der oralen Almitringabe

Es ist nicht gelungen, eine Verbesserung der Oxygenierung durch die orale Gabe von Almitrin nachzuweisen. Es zeigten sich allerdings signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die sich unserer Ansicht nach aus einer Kombination zwischen zu hoch gewählter Dosierung und verspätetem Wirkungseintritt erklären lassen:

Pharmakokinetische Untersuchungen an Patienten mit einer COPD haben gezeigt, dass der Plasmaspiegel drei Stunden nach der Gabe von 100 mg Almitrin  $194,5 \pm 139,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  beträgt [140]. Eine Studie an gesunden Freiwilligen zeigte mit einem gemessenen Plasmaspiegel von  $188 \pm 77 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  eine weitgehende Übereinstimmung [141].

Almitrin-Spiegel in dieser Größenordnung wurden in einer Studie an Hunden erzielt, denen  $14,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin kontinuierlich zugeführt wurden. Bei diesen Plasmaspiegeln wurde eine *Abschwächung* der HPV mit Abnahme des arteriellen  $\text{PO}_2$  beobachtet [139]. In einer weiteren Untersuchung mit identischem Studiendesign beobachteten die Autoren eine *Verstärkung* der HPV unter der Zufuhr von  $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  [126]. Der Almitrin-Plasmaspiegel betrug dabei  $52,9 \pm 4,4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ , was der Plasmakonzentration drei Stunden nach oraler Gabe von 25 bis 50 mg Almitrin beim Menschen entspricht [141]. Eine Abschwächung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion bzw. ein fehlender verstärkender Effekt werden

auch durch Arbeiten einer Reihe anderer Autoren für hochdosiertes Almitrin beschrieben [61, 122, 139] – mögliche Erklärungsansätze hierfür sind weiter oben bereits dargestellt worden.

Wir vermuten daher, dass die von uns verwandte Dosierung mit 100 mg Almitrin per os zu hoch gewählt war. Dazu würden die Beobachtungen passen, dass in der Almitriningruppe bei Messzeitpunkt 4 im Vergleich zur Placebogruppe ein signifikant höherer transpulmonaler Shunt sowie ein signifikant niedrigerer Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands im Sinne einer Almitrin-bedingten Abschwächung der HPV zu verzeichnen war.

Im Widerspruch zu dieser Hypothese stehen die Ergebnisse der bereits zitierten Arbeit von Silva-Costa-Gomes et al. [59]; hier wurden unter  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin Plasmaspiegel von  $157 \pm 73 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  und unter  $16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Almitrin Plasmaspiegel von  $659 \pm 113 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  erzielt und in beiden Fällen im Gegensatz zu den beschriebenen tierexperimentellen Ergebnissen *Verbesserungen* der Oxygenierung beobachtet. Leider gehen die Autoren in ihrer Publikation nicht weiter auf diesen Umstand ein, der die Frage aufwirft, inwieweit die pharmakokinetischen Erkenntnisse über die parenterale Almitringabe vom Hund auf den Menschen übertragbar sind.

Aus pharmakokinetischen Untersuchungen ist bekannt, dass der maximale Almitrin-Spiegel erst ca. zwei bis drei Stunden nach oraler Gabe erreicht wird [141]. Bei diesen Studien ging der Almitringabe stets eine Mahlzeit voraus bzw. die Gabe erfolgte sogar im Rahmen einer definierten, fetthaltigen Standardmahlzeit [142]. Auch nahmen die Probanden während und nach der Almitringabe entsprechende Mengen Flüssigkeit zu sich. Im Gegensatz dazu ging bei unseren Patienten der Almitringabe eine mindestens 6-stündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz voraus und auch die Einnahme selbst erfolgte entsprechend des präoperativen Nüchternheitsgebots mit einer minimalen Flüssigkeitsmenge. Wie Campell et al. zeigen konnten, ist unter diesen Bedingungen mit einem stark verzögerten Anstieg der Plasmakonzentrationen von Almitrin zu rechnen, was die Autoren auf die hohe Fettlöslichkeit von Almitrin und die generell verlangsamte Motilität des Verdauungstraktes zurückführen [62]. Wir sehen hierin die Ursache dafür, dass der von uns beobachtete vermutliche Almitrin-Effekt (Abschwächung statt Verstärkung der HPV aufgrund zu hoher Dosierung) erst zum Messzeitpunkt 4, sprich mehrere Stunden nach der oralen Gabe und damit deutlich später als eigentlich erwartet, erfolgte.

Insgesamt sind die postoperativen Daten von Messzeitpunkt 4 allerdings mit einer gewissen Zurückhaltung zu interpretieren. Die mit dem unterschiedlichen Ausmaß der erforderlichen Geweberesektion einhergehenden anatomischen Veränderungen des Bronchial- und Gefäßsystems sind im Gegensatz zum tierexperimentellen Ansatz nicht standardisierbar und es könnten relevante Unterschiede zwischen Placebo- und Almitriningruppe bestanden haben.

#### 5.4 Sonstige Beobachtungen im Studienkollektiv

Die durch die Beatmungsumstellung auf Ein-Lungen-Beatmung hervorgerufenen Veränderungen der Beatmungsdrücke, der Oxygenierung sowie der Hämodynamik entsprechen in Art und Ausmaß den in der Literatur und Lehrmeinung beschriebenen und sollen daher an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden. Unerwartete Beobachtungen oder auffällige Abweichungen traten nicht auf.

Interpretiert man die gemessenen Drücke CVP und PCWP als Verlaufsparemeter der individuellen Volumensituation, so dürfte der signifikante Abfall über die gesamte OP-Dauer hinweg auf eine etwas zu restriktive Volumensubstitution hinweisen. Dazu würde auch die leichte metabolische Azidose passen, die sich über den Gesamtzeitraum ausbildete. Hämodynamische Instabilitäten traten jedoch nicht auf und auch die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung fiel bei keinem Patienten auf Werte ab, die eine Mangelperfusion hätten vermuten lassen. Wir messen dieser Beobachtung daher aufgrund ihrer marginalen Ausprägung keine relevante Bedeutung bei.

Der beobachtete Anstieg des Methämoglobinspiegels ließ sich statistisch keinem einzelnen Messzeitpunkt zuordnen. Wie ausführlich beschrieben, erfolgte die Reihenfolge der NO- und der Kontroll-Inhalation randomisiert, was aber bei der Auswertung der Ergebnisse bewusst nicht berücksichtigt wurde. Dies beinhaltet einen systematischen Fehler im Hinblick auf das Methämoglobin: Bei Patienten, bei denen die NO-Inhalation vor der Kontroll-Inhalation stattfand, dürften die MetHb-Spiegel auch in der anschließenden Kontrollmessung noch erhöht gewesen sein. Dadurch ist eine eindeutige statistische Zuordnung im Nachhinein nicht mehr möglich. Für diesen Punkt hätte daher die Inhalationsreihenfolge berücksichtigt werden müssen. Der Anstieg fiel jedoch insgesamt so gering aus, dass ihm keine klinische Relevanz zukommt.

Ein interessanter Nebenbefund ergibt sich aus der Betrachtung der Differenz zwischen dem tatsächlichen und dem mittels MIGET errechneten Sauerstoffpartialdruck ( $\Delta P_aO_2$ ). War diese in der Ausgangsmessung noch relevant erhöht und wies damit auf eine Diffusionsstörung hin, so kam es bereits mit Beginn der Ein-Lungen-Beatmung zu einem deutlichen Abfall und es lag praktisch keine Differenz mehr vor. Dieser Effekt bestand auch noch am Ende der Operation unter Zwei-Lungen-Beatmung. Offenbar hatte die beobachtete Diffusionsstörung ihren alleinigen Ursprung in den pathologisch veränderten Lungenarealen der operierten Lunge, so dass nach Ausschaltung mittels Ein-Lungen-Beatmung bzw. später nach Resektion keine derartige Störung am restlichen Lungengewebe mehr vorlag.

### 5.5 Beantwortung der Fragestellung

1. *Ist die inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid in niedriger Konzentration (10 ppm) eine Möglichkeit, die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung zu verbessern und die Ventilations-Perfusions-Verteilung positiv zu beeinflussen?*

Ja. Die inhalative Applikation von 10 ppm Stickstoffmonoxid verbesserte in der vorliegenden Untersuchung die Ventilations-Perfusions-Verteilung und damit die Oxygenierung unter Ein-Lungen-Beatmung. Der Effekt war jedoch geringer ausgeprägt als erwartet.

2. *Ist die Kombination von inhalativem Stickstoffmonoxid und oralem Almitrin der Monotherapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid hinsichtlich Oxygenierung und Ventilations-Perfusions-Verteilung unter Ein-Lungen-Beatmung überlegen?*

Nein. Die präoperative Gabe von 100 mg oralem Almitrin ging nicht mit einer weiteren Verbesserung einher. Es zeigten sich im Gegenteil eher Hinweise auf einen vermuteten negativen Effekt durch zu hohe Dosierung. Die orale Applikationsform erwies sich insgesamt als zu unzuverlässig für einen derartigen Einsatz.

3. *Welche Veränderungen der Hämodynamik entstehen bei der inhalativen Gabe von Stickstoffmonoxid bzw. seiner Kombination mit oralem Almitrin?*

Die inhalative Gabe von 10 ppm Stickstoffmonoxid führte zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation mit Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstands und Senkung des pulmonalarteriellen Blutdrucks sowie einer partiellen Reduktion der OLV-induzierten Steigerung des Herz-Zeit-Volumens ohne weitere Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik zu zeigen. Die Kombination mit 100 mg oralem Almitrin bewirkte keine weiteren Veränderungen.

## **6. Zusammenfassung**

In der modernen Thoraxanästhesie kommt der Ein-Lungen-Beatmung eine große Bedeutung zu. Trotz differenzierter Narkoseführung kommt es, bedingt durch die Ausbildung eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts über die nicht beatmete Lunge, während der Ein-Lungen-Beatmung immer wieder zu bedrohlichen Hypoxämien.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob die beim ARDS erprobte Anwendung von NO und Almitrin auch unter OLV eine Verbesserung der Oxygenierung bewirken kann.

In die Studie eingeschlossen wurden 32 Patienten, die sich an unserer Klinik einer elektiven Lobektomie unterziehen mussten. Die Patienten erhielten randomisiert, doppelt-verblindet entweder 100 mg Almitrin oder Placebo zwei Stunden präoperativ per os. Intraoperativ erfolgte die Inhalation von NO bzw. Luft in randomisierter Reihenfolge nacheinander bei jedem Patienten im Sinne eines Cross-Over-Designs, die Parameter der Oxygenierung, der Hämodynamik sowie die Ventilations-Perfusions-Verteilung wurden zu 4 Messzeitpunkten (TLV vor OP, OLV ohne NO, OLV mit NO, TLV nach OP) bestimmt.

In beiden Gruppen zeigte sich eine Verbesserung der Oxygenierung und der Ventilations-Perfusions-Verteilung im Sinne einer Shuntreduktion nach der 15-minütigen Inhalation von 10 ppm NO. Eine signifikante Interaktion zwischen Almitrin und NO-Inhalation ließ sich nicht nachweisen, die Gabe von 100 mg Almitrin per os zwei Stunden präoperativ führte zu keiner weiteren Verbesserung der Oxygenierung.

Die beobachteten NO-Effekte stehen teilweise im Widerspruch zu anderen Studien, die keine Verbesserung der Oxygenierung durch NO unter OLV beobachten konnten. Unseres Erachtens mag die Ursache hierfür in den zu hoch gewählten NO-Dosierungen liegen, die aus der ARDS-Behandlung übernommen wurden, während niedrigere NO-Dosierungen bis maximal 10 ppm den pathophysiologischen Unterschieden zwischen ARDS und OLV nach aktueller tierexperimenteller Studienlage eher Rechnung tragen.

Den fehlenden Almitrin-Effekt führen wir in erster Linie darauf zurück, dass wir aus genehmigungsrechtlichen Gründen leider gezwungen waren, auf die orale Applikationsform zurückzugreifen, die sich unter der präoperativen Nüchternheitssituation durch eine deutlich verzögerte und individuell schwer vorhersagbare Resorptionskinetik auszeichnet. Weitere Studien mit parenteraler Applikation erscheinen uns aufgrund vielversprechender eigener tierexperimenteller Arbeiten und der aktuellen Literatur empfehlenswert.

## **7. Summary**

One-lung ventilation (OLV) plays an important role in modern thoracic anesthesia. Despite any rational anesthesiologic management, oxygenation during OLV is impaired by a relevant transpulmonary shunt-fraction due to the remaining perfusion of the non-ventilated lung, which may cause periods of severe hypoxemia.

The aim of the present study was to find out whether the combination of almitrine and inhaled nitric oxide – known for improving oxygenation in severe ARDS – was also able to reduce shunt-fraction and therefore hypoxemia during OLV.

We included 32 patients who underwent elective lobectomy at our hospital. Patients were randomized to receive either almitrine 100 mg per os or placebo 2 hours before operation in a double-blinded manner. After opening of the chest and establishing OLV each patient inhaled 10 ppm NO and “placebo” (air) for 15 minutes in randomized order (cross-over-design) and changes of oxygenation, hemodynamic and ventilation/perfusion-distribution were examined at 4 times (TLV before operation, OLV without NO, OLV with NO, TLV after operation).

In both groups we found an increase in oxygenation and reduction of the transpulmonary shunt-fraction and pulmonary vascular resistance after 15 minutes inhalation of 10 ppm NO. There were no significant differences between the almitrine and the placebo group neither with nor without inhalation of NO. An improvement of oxygenation during OLV by orally administered almitrine two hours before operation could therefore not be shown.

We observed effects of inhaled NO that are partly contradictory to previous studies where no improvement of oxygenation during OLV occurred. Probably the reason is using the high doses of inhaled NO established in treatment studies in ARDS whereas lower doses up to 10 ppm seem likely to better reflect the pathophysiologic differences between OLV and ARDS according to actual animal studies.

The missing effect of almitrine can be explained by the unreliable orally administration which we were forced to use due to medicolegal reasons. Under preoperativ fasting the enteral resorption is delayed and of high interindividual variability. We therefore do strongly recommend the use of parenteral administration for further studies.

## **8. Literaturverzeichnis**

- 1 *Carlens E*  
A new flexible double-lumen tube for bronchspirometry  
Journal of Thoracic Surgery 1949; 18: 742-746
- 2 *Liu HP, Lin PJ, Hsieh MJ, Chang JP, Chang CH*  
Thoracoscopic surgery as a routine procedure for spontaneous pneumothorax  
Chest 1995; 107: 559-562
- 3 *Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, Ayarra FJ, Gallardo G, Trivino A*  
Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience  
Asian cardiovascular & thoracic annals 2009; 17: 313-326
- 4 *Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, Petersen RP, Onaitis MW, Toloza E, Harpole DH, D'Amico TA*  
Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy  
Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2009; 138: 419-425
- 5 *Wakabayashi A*  
History of thoracoscopic surgery in Japan and the world  
General thoracic and cardiovascular surgery 2009; 57: 64-70
- 6 *Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Najam F*  
Robot-assisted lobectomy for early-stage lung cancer: report of 100 consecutive cases  
Annals of thoracic surgery 2009; 88: 380-384
- 7 *Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS*  
The National Emphysema Treatment Trial: summary and update  
Thoracic surgery clinics 2009; 19: 169-185
- 8 *The International Society for Heart and Lung Transplantation*  
Twenty-fifth annual data report 2008  
<http://www.ishlt.org>
- 9 *Katz JA, Laverne RG, Fairley HB, Thomas AN*  
Pulmonary gas exchange during endobronchial anesthesia: Effect of tidal volume and PEEP  
Anesthesiology 1982; 56: 164-171
- 10 *Tremper KK, Konchigeri HN, Cullen BF, Kapur PA, Thangathurai D, Percival C*  
Transcutaneous monitoring of oxygen tension during one-lung anesthesia  
Journal of thoracic and cardiovascular surgery 1984; 88: 22-25
- 11 *Zaugg M, Lucchinetti E, Zalunardo MP, Zumstein S, Spahn DR, Pasch T, Zollinger A*  
Substantial changes in arterial blood gases during thoracoscopic surgery can be missed by conventional intermittent laboratory blood gas analyses  
Anesthesia & Analgesia 1998; 87: 647-653
- 12 *Sticher J, Junger A, Hartmann B, Benson M, Jost A, Golinski M, Scholz S, Hempelmann G*  
Computerized anesthesia record keeping in thoracic surgery – Suitability of electronic anesthesia records in evaluating predictors for hypoxemia during one-lung ventilation  
Journal of Clinical Monitoring and Computing 2002; 17: 335-343
- 13 *Slinger P, Suissa S, Triolet W*  
Predicting arterial oxygenation during one-lung anaesthesia  
Canadian Journal of Anaesthesia 1992; 39: 1030-1035
- 14 *Yamamoto Y, Watanabe S, Kano T*  
Gradient of bronchial end-tidal CO<sub>2</sub> during two-lung ventilation in lateral decubitus position is predictive of oxygenation disorder during subsequent one-lung ventilation  
Journal of Anesthesia 2009; 23: 192-197
- 15 *Guenon T, Journois D, Silleran-Chassany J, Frappier J, D'attelis N, Salem A, Safran D*  
Prediction of arterial oxygen tension during one-lung ventilation: analysis of preoperative and intraoperative variables  
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2002; 16: 199-203

- 16 *Nomoto Y*  
Preoperative pulmonary blood flow and one-lung anaesthesia  
Canadian Journal of Anaesthesia 1987; 34: 447-449
- 17 *Groh J, Kuhnle GEH, Ney L, Sckell A, Goetz AE*  
Einfluß von Beatmung, Thorakotomie und Ein-Lungenventilation auf die intrapulmonale Perfusionsverteilung  
Anaesthesist 1995; 44: 319-327
- 18 *Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, Hamada N, Kano T*  
Sequential changes of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation  
Anesthesia & Analgesia 2000; 90: 28-34
- 19 *Bardoczky GI, Szegedi L, d'Hollander AA, Moures JM, de Francquen P, Yernault JC*  
Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effects of position and FiO<sub>2</sub>  
Anesthesia & Analgesia 2000; 90: 35-40
- 20 *Von Euler US, Liljestrand G*  
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat  
Acta Physiologica Scandinavica 1946; 12: 301-320
- 21 *Benumof JL, Wahrenbrock EA*  
Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures  
Journal of Applied Physiology 1975; 38: 846-850
- 22 *Ohlsson J, Middaugh M, Hlastala MP*  
Reduction of lung perfusion increases VA/Q heterogeneity  
Journal of Applied Physiology 1989; 66: 2423-2430
- 23 *Marshall BE, Marshall C, Benumof JL, Saidman LJ*  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension  
Journal of Applied Physiology 1981; 51: 1543-1551
- 24 *Nagendran J, Stewart K, Hoskinson M, Archer SL*  
An anesthesiologist's guide to hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for managing single-lung anesthesia and atelectasis  
Current Opinion in Anaesthesiology 2006; 19: 34-43
- 25 *Malmkvist G, Fletcher R, Nordstrom L, Werner O*  
Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function  
British Journal of Anaesthesia 1989; 63: 696-701
- 26 *Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP*  
Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience  
Annals of Thoracic Surgery 1990; 49: 785-791
- 27 *Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, Lefrak SS*  
Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedure in patients with severe emphysema  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1996; 11: 1319-1330
- 28 *Wasnick JD, Acuff T*  
Anesthesia and minimally invasive thoroscopically assisted coronary artery bypass: a brief clinical report  
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1997; 11: 552-555
- 29 *Cohen E, Eisenkraft JB*  
Positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation improves oxygenation in patients with low arterial oxygen tensions  
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1996; 10: 578-582
- 30 *Grichnik KP, Shaw A*  
Update on one-lung ventilation: the use of continuous positive airway pressure ventilation and positive end-expiratory pressure ventilation – clinical application  
Current Opinion in Anesthesiology 2008; 22: 23-30

- 31 *Garutti I, Martinez G, Cruz P, Pineiro P, Olmedilla L, de la Gala F*  
The impact of lung recruitment on hemodynamics during one-lung-ventilation  
*Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009; 23: 506-508
- 32 *Tusman G, Bohm SH, Sipmann FS, Maisch S*  
Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation  
anesthesia  
*Anesthesia & Analgesia* 2004; 98: 1604-1609
- 33 *Cinnella G, Grasso S, Natale C, Sollitto F, Cacciapaglia M, Angiolollo M, Pavone G, Mirabella L, Dambrosio M*  
Physiological effects of an lung-recruiting strategy applied during one-lung ventilation  
*Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 766-775
- 34 *Karzai W, Schwarzkopf K*  
Hypoxemia during one-lung ventilation  
*Anesthesiology* 2009; 110: 1402-1411
- 35 *Lohser J*  
One-lung ventilation calls for one-lung recruitment  
*Anesthesia & Analgesia* 2007; 104: 220
- 36 *Ducros L, Moutafis M, Castelain MH, Liu N, Fischler M*  
Pulmonary air trapping during two- and one-lung ventilation  
*Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13: 35-39
- 37 *Bardoczky G, d'Hollander A, Yernaut JC, Van Meuylen A, Moures JM, Rocmans P*  
On-line expiratory flow-volume curves during thoracic surgery: occurrence of auto-PEEP  
*British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 25-28
- 38 *Yokota K, Toriumi T, Sari A, Endou S, Mihira M*  
Auto-positive end-expiratory pressure during one-lung ventilation using a double-lumen endobronchial tube  
*Anesthesia & Analgesia* 1996; 82: 1007-1010
- 39 *Hedenstierna G, Reber A*  
Manipulating pulmonary blood flow during one-lung anaesthesia  
*Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40: 2-4
- 40 *Furchgott RF, Zawadzki JV*  
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine  
*Nature* 1980; 288: 373-376
- 41 *Ignarro LJ, Burga GM, Woods KS, Byrnes KS, Chaudhuri G*  
Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1987; 84: 9265-9269
- 42 *Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S*  
Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor  
*Nature* 1987; 327: 524-526
- 43 *Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, Musthafa AA, Dremsizov TT, Lidicker J, Lave JR*  
Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide  
*Critical Care Medicine* 2006; 34: 2883-2890
- 44 *Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW*  
Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults  
*Critical Care* 2009; 13: 221
- 45 *Busch T, Bercker S, Laudi S, Donaubauer B, Petersen B, Kaisers U*  
Inhaled nitric oxide for rescue treatment of refractory hypoxemia in ARDS patients  
*AINS* 2008; 43: 778-783
- 46 *Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M, Pille C, Spies C*  
Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach  
*Journal of International Medical Research* 2008; 36: 211-221

- 47 *Laudi S, Busch T, Bercker S, Donaubauer B, Kaisers U*  
Therapeutic options for patients with acute lung injury  
*AINS* 2007; 42: 794-799
- 48 *Wilson WC, Kapelanski DP, Benumof JL, Newhart II JW, Johnson FW, Channick RN*  
Inhaled nitric oxide (40 ppm) during one-lung ventilation, in the lateral decubitus position, does not decrease pulmonary vascular resistance or improve oxygenation in normal patients  
*Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1997; 11: 172-176
- 49 *Schwarzkopf K, Klein U, Schreiber T, Preußler NP, Bloos F, Helfritsch H, Sauer F, Karzai W*  
Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen  
*Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 842-847
- 50 *Michelet P, Roch A, Brousse D, D'Journo XB, Bregeon F, Lambert D, Perrin G, Papazian L, Thomas P, Carpentier JP, Auffray JP*  
Effects of PEEP on oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation  
*British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 267-273
- 51 *Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, Vicaut E, Puybasset L, Diaby M, Coriat P, Rouby JJ*  
Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome  
*Anesthesiology* 1995; 83: 929-943
- 52 *Hopkins SR, Johnson EC, Richardson RS, Wagner H, De Rosa M, Wagner PD*  
Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156: 484-491
- 53 *Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, Lemaire F, Brochard L*  
Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome  
*Intensive Care Medicine* 1994; 20: 254-259
- 54 *Gillart T, Bazin JE, Cosserant B, Guelon D, Aigouy L, Mansoor O, Schoeffler P*  
Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS  
*Canadian Journal of Anaesthesia* 1998; 45: 402-440
- 55 *Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Corat P, Rouby JJ*  
Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158: 1770-1777
- 56 *Dembinski R, Max M, Lopez F, Kuhlen R, Sünnner M, Rossaint R*  
Effect of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury  
*Intensive Care Medicine* 2000; 26: 221-228
- 57 *Roch A, Papazian L, Bregeon F, Gainnier M, Michelet P, Thirion X, Saux P, Thomas P, Jammes Y, Auffray JP*  
High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine?  
*Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1737-1743
- 58 *Takasaki M, Oh-Oka T, Saito Y, Kosaka Y*  
Low dose almitrine bismesylate improves pulmonary gas exchange during canine one-lung hypoxia  
*Critical Care Medicine* 1989; 17: 661-665
- 59 *Silva-Costa-Gomes T, Gallart L, Valles J, Trillo L, Minguella J, Puig MM*  
Low- vs high-dose almitrine combined with nitric oxide to prevent hypoxia during open-chest one-lung ventilation  
*British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 410-416
- 60 *Dalibon N, Moutafis M, Liu N, Law-Koune JD, Monsel S, Fischler M*  
Treatment of hypoxemia during one-lung ventilation using intravenous almitrine  
*Anesthesia & Analgesia* 2004; 98: 590-594

- 
- 61 *Moutafis M, Liu N, Dalibon N, Kuhlman N, Ducors L, Castelain MH, Fischler M*  
The effects of inhaled nitric oxide and its combination with intravenous almitrine on  $P_aO_2$  during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopic procedures  
*Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 1130-1135
- 62 *Moutafis M, Dalibon N, Colchen A, Fischler M*  
Improving oxygenation during bronchopulmonary lavage using nitric oxide inhalation and almitrine infusion  
*Anesthesia & Analgesia* 1999; 89: 302-304
- 63 *Dalibon N, Liu N, Moutafis M, Gaillard S*  
Treatment of hypoxaemia during one-lung ventilation with almitrine  
*The Lancet* 2002; 359: 1347-1348
- 64 *Moutafis M, Dalibon N, Liu N, Kuhlman G, Fischler M*  
The effects of intravenous almitrine on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation  
*Anesthesia & Analgesia* 2002; 94: 830-834
- 65 *Wagner PD, Saltzman HA, West JB*  
Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory  
*Journal of Applied Physiology* 1974; 36: 588-599
- 66 *Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CEW*  
A mathematical evaluation of the multiple breath nitrogen washout (MBNW) technique and the multiple inert gas elimination technique (MIGET)  
*Journal of Theoretical Biology* 1998; 194: 517-539
- 67 *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* 1993; 49: 815-824
- 68 *Ratner ER, Wagner PD*  
Resolution of the multiple inert gas method for estimating VA/Q maldistribution  
*Respiration Physiology* 1982; 49: 293-313
- 69 *Kapitan KS, Wagner PD*  
Linear programming analysis of VA/Q distributions: limits on central moments  
*Journal of Applied Physiology* 1986; 60: 1772-1781
- 70 *Wagner PD*  
The multiple inert gas elimination technique (MIGET)  
*Intensive Care Medicine* 2008; 34: 994-1001
- 71 *Dünges B, Karmrodt J, Baumgardner JE, Markstaller K*  
Ventilations-Perfusions-Verteilungen in der Lunge – Eine neue Technik zur schnellen Bestimmung  
*Anaesthesist* 2007; 56(6): 612-616
- 72 *Lopez-Lopez JR, Perez-Garcia MT, Canet E, Gonzalez C*  
Effects of almitrine bismesylate on the ionic currents of chemoreceptor cells from the carotid body  
*Molecular Pharmacology* 1998; 43: 330-339
- 73 *Gaudy JH, Sigard JF, Gateau O*  
Ventilatory effects of almitrine bismesylate in dogs breathing normoxic, hyperoxic and hypoxic mixtures  
*Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1990; 34: 90-94
- 74 *Powles ACP, Tuxen DV, Mahood CB, Pugsley SO, Campbell EJM*  
The effect of intravenously administered almitrine, a peripheral chemoreceptor agonist, on patients with chronic air-flow obstruction.  
*American Review of Respiratory Disease* 1983; 127: 284-289
- 75 *Stanley NN, Galloway JM, Gordon B, Pauly N*  
Increased respiratory chemosensitivity induced by infusing almitrine intravenously in healthy men  
*Thorax* 1983; 38: 200-204
- 76 *Vidon N, Chaussade S, Jeannot JP, Huchet B, Franchisseur C, Bernier JJ*  
Almitrine bismesylate disposition in the human digestive tract  
*European Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 37: 487-491

- 
- 77 *Campbell DB, Gordon B, Taylor A, Taylor D, Williams J*  
The biodisposition of almitrine bismesylate in man: a review  
European Journal of Respiratory Diseases 1983; 64(126): 337-347
- 78 *Stavchanski S, Doluisio JT, Macleod CM, Szalkowski MB, Bachand RT, Heilmann R, Sebree TB, Geary RS*  
Single oral doseproportionality pharmacokinetics of almitrine bismesylate in humans  
Biopharmacology and Drug Disposition 1989; 10: 229-237
- 79 *Tweney J*  
Almitrine bismesylate: current status  
Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire 1987; 23(11): 153-163
- 80 *Servier Deutschland GmbH*  
Fachinformation Vectarion  
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Aulendorf 1996
- 81 *Bouche R, Lacomblez L, Leger JM, Chaunu MP, Ratnahirana H, Brunet P, Hauw JJ, Cathala HP, Laplane D*  
Peripheral neuropathies during treatment with almitrine: report of 46 cases.  
Journal of Neurology 1989; 236(1): 29-33
- 82 *Voisin C, Howard P, Ansquer JC*  
Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD -  
Vectarion international multicentre study group  
Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire 1987; 23(11): 169-182
- 83 *Ignarro LJ*  
Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties  
The FASEB Journal 1989; 3: 31-36
- 84 *Stamler JS, Sinel DJ, Loscalzo J*  
Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms  
Science 1993; 258: 1898-1902
- 85 *Hibbs JJ, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM*  
Nitric oxide: a cytotoxicactivated macrophage effector molecule  
Biochemical and Biophysical Research Communications 1988; 157: 87-94
- 86 *Arroyo PL, Hatch-Pigott V, Mower HF, Cooney RV*  
Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants  
Mutation Research 1992; 281: 193-202
- 87 *Nguyen T, Brunson D, Crospi CL, Pennman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR*  
DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro  
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1992; 89: 3030-3034
- 88 *Law-Koune JD, Roche S, Mourgeon E, Lu Q, Puybasset L, Kalfon P, Rouby JJ, Viars P*  
Acute toxicity of inhaled NO in patients with ARDS  
Anesthesiology 1994; 81: A263
- 89 *Bauer LM, Beckman JS, Bridges RJ, Fuller CM, Matalon S*  
Peroxynitrite inhibits sodium uptake in rat colonic membrane vesicles  
Biochimica et Biophysica Acta 1992; 1104: 84-87
- 90 *Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA*  
Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric  
oxide and superoxide  
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1990; 87: 1620-1624
- 91 *Haddad LY, Crow JP, Yaozu Y, Beckman J, Matalon S*  
Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A (SP-A)  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1994; 149: A549
- 92 *Hägmen M, Frostell C, Arnberg H, Sandhagen B, Hedenstierna G*  
Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit  
Acta Physiologica Scandinavica 1994; 151: 125-129

- 93 *Stavert DM, Lehnert BE*  
Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods  
*Inhalation Toxicology* 1990; 2: 53-57
- 94 *Guth DF, Mavis RD*  
Biochemical assessment of acute nitrogen dioxide toxicity in rat lung  
*Toxicology and Applied Pharmacology* 1985; 81: 128-138
- 95 *Beelte AK, Pritzkeleit R, Katalinic A*  
Lungenkrebsinzidenz und -mortalität – aktuelle Trends und Hochrechnungen aus dem Krebsregister Schleswig Holstein  
*Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133: 1487-1492
- 96 *Beelte AK*  
Das Bronchialkarzinom in Schleswig-Holstein von 1999-2003. Inaugural-Dissertation  
Deutsches Krebsregister 2008: [www.krebsregister-sh.de/projekte/prom\\_beelte.pdf](http://www.krebsregister-sh.de/projekte/prom_beelte.pdf)
- 97 *Payen DM, Muret J*  
Nitric oxide and almitrine: the definitive answer for hypoxemia  
*Current Opinion in Anesthesiology* 1999; 12: 37-42
- 98 *Rich GF, Lowson SM, Johns RA, Daugherty MO, Uncles DR*  
Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary vascular resistance without impairing oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing cardiac surgery  
*Anesthesiology* 1994; 80: 57-62
- 99 *Fradji K, Samain E, Delefosse D, Farah E, Marty J*  
Placebo-controlled study of inhaled nitric oxide to treat hypoxaemia during one-lung ventilation  
*British Journal of Anaesthesia* 1999; 82: 208-212
- 100 *Taylor RW, Zimmermann JL, Dellinger RP, Straube RC, Griner GJ, Davis K, Kelly KM, Smith TC, Small RJ*  
Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial  
*Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2004; 291: 1603-1609
- 101 *Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, Rossaint R, Falke KJ*  
Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study  
*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167: 1008-1015
- 102 *Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, Kikuta K, Sato T*  
Efficiency of inhaled nitric oxide in children with ARDS  
*Chest* 1998; 114: 827-833
- 103 *Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, Walsh-Sukys MC, McCaffrey MJ, Cornfield DN, Bhutani VK, Cutter G, Baier M, Abman SH*  
Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled-trial  
*The Lancet* 1999; 354: 1061-1065
- 104 *Sokol S, Jacobs JE, Bohn D*  
Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults (Cochrane Review)  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD002787
- 105 *Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO*  
Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis  
*British Medical Journal* 2007; 334: 779-786
- 106 *Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, Herve P, Jolliet P, Kaisers U, Litvan H, Macrae DJ, Maggiorini M, Merczin N, Mueller B, Payen D, Ranucci M, Schranz D, Zimmermann R, Ullrich R*  
Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations  
*Intensive Care Medicine* 2005; 31: 1029-1041

- 
- 107 *Sticher J, Scholz S, Böning O, Schermuly RT, Schumacher C, Walmrath D, Hempelmann G*  
Small-dose nitric oxide improves oxygenation during one-lung ventilation: an experimental study  
*Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(6): 1557-1562
- 108 *Bickel-Schumacher C*  
Veränderungen des pulmonalen Gasaustauschs und der Hämodynamik während Ein-Lungen-Beatmung unter Almitrinbismesylat und Stickstoffmonoxid  
VVB Laufersweiler Verlag, Wettenberg 2006
- 109 *Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K, Piantadosi CA*  
Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient  
*Science* 1997; 276: 2034-2037
- 110 *Gow AJ, Luchsinger BP, Pawloski JR, Single DJ, Stamler JS*  
The oxyhemoglobin reaction of nitric oxide  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1999; 96: 9027-9032
- 111 *Cannon RO, Schechter AN, Panza JA, Ognibene FP, Pease-Fye ME, Waclawiw MA, Shelhamer JH, Gladwin MT*  
Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery  
*The Journal of Clinical Investigation* 2001; 108: 279-287
- 112 *Gaston B*  
Summary: systemic effects of inhaled nitric oxide  
*Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: 170-172
- 113 *Weitzenblum E, Schrijen F, Apprill M, Prefaut C, Yernault JC*  
One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients  
*European Respiratory Journal* 1991; 4: 1215-1222
- 114 *Stradling JR, Nicholl CG, Cover D, Davies EE, Hughes JM, Pride NB*  
The effects of oral almitrine on pattern of breathing and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease  
*Clinical Science* 1984; 66: 435-441
- 115 *Stradling JR, Barnes P, Pride NB*  
The effects of almitrine on the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in normal subjects  
*Clinical Science* 1982; 63: 401-404
- 116 *Szereda-Przestaszewska M, Jakus J, Stransky A, Barani H*  
Characteristics of augmented breaths provoked by almitrine bismesylate in cats  
*Experimental Physiology* 1992; 77: 109-117
- 117 *Georgopoulos D, Walker S, Anthonisen NR*  
Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia  
*Journal of Applied Physiology* 1989; 67: 1157-1163
- 118 *Castaing Y, Manier G, Guenard H*  
Improvement in ventilation-perfusion relationship by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation  
*American Review of Respiratory Diseases* 1986; 134(5): 910-916
- 119 *Mélot C, Dechamps P, Hallemans R, Decroly P, Mols P*  
Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by low dose almitrine bismesylate in normal humans  
*American Review of Respiratory Diseases* 1989; 139: 111-119
- 120 *Simonneau G, Meignan M, Denjean A, Raffestin B, Harf A, Prost JF*  
Cardiopulmonary effects of a single dose of almitrine at rest and on exercise in patients with hypoxic chronic airflow obstruction  
*Chest* 1986; 89: 174-179
- 121 *Mélot C, Naejie R, Rothschild T, Mertens P, Mols P, Hallemans R*  
Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD  
*Chest* 1983; 83: 528-533

- 122 *Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, West JB*  
Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog  
*American Review of Respiratory Diseases* 1983; 128: 288-293
- 123 *Gottschall EB, Fernyak S, Wuertemberger G, Voelkel NF*  
Almitrine mimics hypoxic vasoconstriction in isolated rat lungs  
*American Journal of Physiology* 1992; 263: H383-391
- 124 *Naeije R, Lejeune P, Vachiéry JL, Leeman M, Melot C, Hallemans R, Delcroix M, Brimiouille S*  
Restored hypoxic pulmonary vasoconstriction by peripheral chemoreceptor agonists in dogs  
*American Review of Respiratory Diseases* 1990; 142: 789-795
- 125 *Russell PC, Emery CJ, Nicholl J, Barer GR, Howard P*  
Interactions between hypoxic and almitrine-induced vasoconstriction in the rat lung  
*Clinical Science* 1992; 82: 265-272
- 126 *Chen L, Miller FL, Clarke WR, Clergue FX, Marschall C, Marshall BE*  
Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs  
*Anesthesia & Analgesia* 1990; 71: 475-483
- 127 *Reyes A, Lopez-Messa JB, Alonso P*  
Almitrine in acute respiratory failure: effects on pulmonary gas exchange and circulation  
*Chest* 1987; 91: 389-393
- 128 *Hughes JM, Allison DJ, Goatcher A, Tripathi A*  
Influence of alveolar hypoxia on pulmonary vasomotor responses to almitrine in the dog  
*Clinical Science* 1986; 70: 555-564
- 129 *Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Closset J*  
Pulmonary vascular responses to surgical chemodervation and chemical sympathectomy in dogs  
*Journal of Applied Physiology* 1989; 66: 42-50
- 130 *Nakanishi S, Hiramoto T, Ahmed N, Nishimoto Y*  
Almitrine enhances in low dose the reactivity of pulmonary vessels to hypoxia  
*Respiration Physiology* 1988; 74: 139-150
- 131 *Yuan XJ, Tod M, Rubin L, Blaustein MP*  
Contrasting effects of hypoxia on tension in rat pulmonary and mesenteric arteries  
*American Journal of Physiology* 1990; 259: H281-H289
- 132 *Jin N, Packer C, Rhoades R*  
Pulmonary arterial hypoxic contraction: signal transduction  
*American Journal of Physiology* 1992; 263: L73-L78
- 133 *Madden J, Vadula M, Kurup V*  
Effects of hypoxia and other vasoactive agents on pulmonary and cerebral artery smooth muscle cells  
*American Journal of Physiology* 1992; 263: L384-L393
- 134 *Weir EK, Archer SL*  
The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels  
*The FASEB Journal* 1995; 9: 183-189
- 135 *Marshall BE, Marshall C, Magno M, Lilagan P, Pietra GG*  
Influence of bronchial arterial PO<sub>2</sub> on pulmonary vascular resistance  
*Journal of Applied Physiology* 1991; 70: 405-415
- 136 *Charan NB, Lakshminarayan S, Albert RK, Kirk W, Butler J*  
Hypoxia and hypercarbia increase bronchial blood flow through bronchopulmonary anastomoses in anesthetized dogs  
*American Review of Respiratory Diseases* 1986; 134: 89-92
- 137 *Warren RL, Powell WJ*  
Acute alveolar hypoxia increases bronchopulmonary shunt flow in the dog  
*Journal of Clinical Investigation* 1986; 77: 1515-1524
- 138 *Le Merre C, Ansquer JC, Clark MJ, Zouari N, Prefaut C*  
Is the mode of action of almitrine bismesylate dose dependent?  
*Respiration* 1989; 56: 212-219

- 
- 139 *Chen L, Miller FL, Malmkvist G, Clergue FX, Marshall C, Marshall BE*  
High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs  
*Anesthesiology* 1987; 67: 534-542
- 140 *Bury T, Jeannot JP, Ansquer JC, Radermecker M*  
Dose-response and pharmaco-kinetic study with almetrine bismesylate after single oral administration in COPD patients  
*European Respiratory Journal* 1989; 2: 49-55
- 141 *MacLeod CN, Thomas RW, Bartley EA, Perkhurst GW, Bachand RT*  
Effects and handling of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung-injury  
*Intensive Care Medicine* 2000; 26: 221-228
- 142 *Campbell DB, Ings RMJ, Gordon BH*  
The effect of food on the bioavailability of almitrine bismesylate, a new chemoreceptor agonist  
*British Journal of Clinical Pharmacology* 1985; 20: 547P

## **Danksagung**

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. em. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Sticher für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Verwirklichung dieser Arbeit.

Den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, Dr. O. Böning, Dr. C. Neuhäuser und Dr. S. Scholz, in deren Händen die Rekrutierung, Aufklärung und anästhesiologische Betreuung der Studienpatienten lag und die mir jederzeit mit ihrer Fachkenntnis zur Seite standen.

Herrn Prof. Dr. W. Seeger und Herrn Prof. Dr. D. Walmrath sowie den Mitarbeitern seines Laboratoriums an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen für die Durchführung der MIGET-Analysen.

Herrn Prof. em. Dr. Schwemmler und seinen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern, die mit ihrer Bereitschaft, die für die Messungen notwendigen OP-Pausen hinzunehmen, diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben – auch wenn dies oft einen verspäteten Feierabend für alle Beteiligten bedeutete.

Dem Pflegepersonal der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen, das den zusätzlichen Arbeitsaufwand im Rahmen der Studie gern zu leisten bereit war und mir mit seiner guten Laune und Freundlichkeit die langen Studientage erheblich erleichtert hat.

Allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, und sie so realisierbar gemacht haben.

Meinen Eltern für die Ermöglichung meiner gesamten Ausbildung, ihre geduldige Unterstützung und die gelungene Mischung aus Motivation und Ermahnung in den schwierigeren Abschnitten dieser Arbeit.

Meiner Freundin, die bereitwillig und verständnisvoll auf einen guten Teil unserer gemeinsamen Zeit verzichtet hat und mir bei der Gestaltung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Und zuletzt zwei Kollegen, die vermutlich weder damit rechnen, hier genannt zu werden, noch diese Arbeit jemals zu Gesicht bekommen werden: Dr. B. Lotz und Dr. H. Löser aus der Abteilung für Anästhesie des Kreiskrankenhauses Bad Homburg. Sie haben in mir die Begeisterung für das Fach Anästhesie geweckt und mir gleichzeitig die menschliche Seite dieses Faches nahegebracht.