

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

**Aufnahme und Elimination des volatilen
Inhalationsanästhetikums Desfluran bei
unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen der Lunge -
eine tierexperimentelle Studie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von:
aus

Marie Christina Wolf
Bielefeld

Bielefeld, 10. September 2021

Dokumentationsblatt

Bibliographische Daten

Marie Christina Wolf:

Aufnahme und Elimination des volatilen Inhalationsanästhetikums Desfluran bei unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen der Lunge - eine tierexperimentelle Studie (2021)

61 Seiten, 12 Tabellen, 8 Abbildungen, 78 Quellen.

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt von global veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen in der Lunge auf die Aufnahme und Elimination des Inhalationsanästhetikums Desfluran in einer tierexperimentellen Studie an juvenilen Schweinen.

Hierzu inhalierten, nach Induktion und Aufrechterhaltung einer totalen intravenösen Allgemeinanästhesie, 7 Tiere für drei \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse Desfluran über 45 min. Im ersten Zyklus wurden die Desfluran - Partialdrücke bei einem unveränderten, normalen \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge gemessen. Das um $\approx 66\%$ verringerte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis im zweiten Versuchszyklus wurde über eine Dobutamgabe und ein Herabsetzen der Atemfrequenz erreicht. Durch das Einführen und Füllen eines Ballonkatheters in den rechten Vorhof der Tiere und das Steigern der Atemfrequenz konnte das \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis im dritten Versuchszyklus um $\approx 55\%$ gesteigert werden. Die arteriellen und pulmonal - venösen Desfluran - Partialdrücke wurden zu 8 Zeitpunkten während der Aufnahme und Elimination in jedem Versuchszyklus gemessen.

Das \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge hatte einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Inhalationsanästhetikums Desfluran, insbesondere auf den arteriellen Partialdruck. Verglichen mit dem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, erhöhte ein erniedrigtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Zeitspanne, bis zu der 90 % des maximalen Partialdrucks (p90) im arteriellen Blut erreicht bzw. eliminiert wurden; sowohl während der Aufnahme (von ≈ 6 min auf ≈ 39 min) als auch während der Elimination (von ≈ 7 min auf ≈ 20 min). Ein erhöhtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis verzögerte nur die Aufnahme des Gases (von ≈ 6 min auf ≈ 23 min) in das arterielle Blut.

Schlüsselwörter

Allgemeinanästhesie

Alveoläre Ventilation

Aufnahme

Desfluran

Elimination

Herzzeitvolumen

Lungenerkrankungen

Mechanische Ventilation

MMIMS (Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry)

Pharmakokinetik

Tiermodell

Ventilations -/ Perfusions - Verhältnis

Volatile Anästhetika

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Schlüsselwörter	II
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einführung	1
1.1 Theoretischer Hintergrund	2
1.2 Pharmakokinetik volatiler Anästhetika	3
1.2.1 Pharmakokinetische Modelle	4
1.2.2 Absorption	5
1.2.3 Distribution	7
1.2.4 Metabolisierung	10
1.2.5 Exkretion	10
2 Ziele und Hypothesen der Dissertation	12
3 Material und Methoden	13
3.1 Studiendesign	13
3.2 Ethische Aspekte	13
3.3 Versuchstiere	13
3.4 Vorbereitungsphase und Allgemeinanästhesie	14
3.4.1 Allgemeinanästhesie	14
3.4.2 Tracheotomie und mechanische Ventilation	15
3.4.3 Hämodynamisches Monitoring	15
3.4.4 Blutgasanalyse	16
3.4.5 Inhalation des inhalativen Anästhetikums	16
3.5 Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS) - Messung der Blut - Partialdrücke des Desflurans	17

3.6	Basiswerte der Gesamt - VAQ der Lunge.....	17
3.7	Studienprotokoll.....	18
3.8	Studienabschnitte	19
3.8.1	Vorbereitungsphase	19
3.8.2	Basiswerte (T ₁).....	19
3.8.3	Normale Ventilation und normales HZV (T ₂ , T ₃).....	20
3.8.4	LV/HCO (T ₄ , T ₅ , T ₆)	20
3.8.5	HV/LCO (T ₇ , T ₈ , T ₉).....	20
3.8.6	Beendigung der Versuche.....	20
3.9	Datenanalyse	21
4	Ergebnisse	23
4.1	Versuchstiere.....	23
4.2	Veränderungen der VAQ - Verhältnisse in den Studienphasen.....	23
4.3	Hämodynamik, Ventilation und Gasaustausch bei Versuchstieren mit normalem VAQ - Verhältnis (T₁ bis T₃)	25
4.4	Interventionen zur Veränderung der VAQ - Verhältnisse	31
4.4.1	Veränderungen der alveolären Ventilation	31
4.4.2	Beeinflussung der pulmonalen Perfusion	31
4.5	Veränderungen des Gasaustausches in Abhängigkeit von den unterschiedlichen VAQ - Verhältnissen.....	32
4.6	Pharmakokinetik von Desfluran in Abhängigkeit von unterschiedlichen VAQ - Verhältnissen.....	32
4.7	Desfluran - Aufnahme in das arterielle Blut.....	33
4.7.1	Desfluran - Aufnahme in das arterielle Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion.....	33
4.7.2	Zeitkonstanten des Verlaufs der arteriellen Desfluran - Partialdrücke in der Einwaschphase	35
4.7.3	Desfluran - Abgabe aus dem arteriellen Blut.....	35

4.7.4	Desfluran - Abgabe aus dem arteriellen Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion.....	36
4.7.5	Zeitkonstanten des Verlaufs der arteriellen Desfluran - Partialdrücke während der Abgabe	37
4.8	Desfluran - Aufnahme in das gemischt - venöse Blut.....	38
4.8.1	Desfluran - Aufnahme in das gemischt - venöse Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion	38
4.9	Desfluran - Abgabe aus dem gemischt - venösen Blut.....	40
4.9.1	Desfluran - Abgabe aus dem gemischt - venösen Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion	40
4.10	Differenzen zwischen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücken während der Aufnahme und Abgabe	41
5	Diskussion.....	43
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
5.2	Tiermodell	44
5.3	Desfluran - Pharmakokinetik bei normalem VAQ - Verhältnis	45
5.4	Veränderungen der Ventilation und Perfusion	46
5.4.1	Extremvarianten des VAQ - Verhältnisses	46
5.4.2	Beeinflussung der Ventilation	46
5.4.3	Beeinflussung des Herzzeitvolumens.....	48
5.4.4	Beeinflussung des Gasaustausches	50
5.4.5	Beeinflussung des VAQ - Verhältnisses	51
5.5	Modelle der Pharmakokinetik Desflurans	52
5.6	Pharmakokinetik des Desflurans in der vorliegenden Studie	53
5.6.1	Einflussfaktoren auf die Desfluran - Aufnahme in diesen Versuchen	54
5.6.2	Einflussfaktoren auf die Desfluran - Abgabe in diesen Versuchen	55

5.7	Vergleich zwischen MMIMS und endexpiratorischer Konzentration	56
5.8	Limitationen der Experimente	57
5.9	Schlussfolgerungen	58
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis	62
8	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	68
9	Danksagung	70
10	Ehrenerklärung	71

Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholten Messungen
ASA	American Society of Anesthesiologists
AMV	Atemminutenvolumen
BGA	Blut - Gas - Analyse
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
etCO ₂	Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
FG	fat group / Fettgruppe
HV/LCO	high ventilation / low cardiac output = erhöhte Ventilation / erniedrigtes HZV
HZV	Herzzeitvolumen
LV/HCO	Low ventilation / high cardiac output = erniedrigte Ventilation / erhöhtes HZV
MAK	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MG	muscle group / Muskelgruppe
MIGET	Multiple Inert Gas Elimination Technique
MMIMS	Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry
MPAP	Mittlerer pulmonal - arterieller Druck
MV _{alv}	Alveoläres Minutenvolumen
P _{AW peak}	Atemwegsspitzenruck
P _{aw mean}	Mittlerer Atemwegsdruck
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss
PIF	Inspiratorischer Spitzenfluss
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pmvCO ₂	Pulmonal - venöser Kohlendioxidpartialdruck
pmvO ₂	Pulmonal - venöser Sauerstoffpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonal - vaskulärer Widerstand
\dot{Q}	Perfusion

SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SqRT	Square root of time
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
T	Zeitpunkt
TIVA	Total intravenöse Allgemeinanästhesie
\dot{V}_A	Alveoläres Atemminutenvolumen
\dot{V}_A/\dot{Q}	Ventilations / Perfusions - Quotient
Vol.%	Volumenprozent
V _D	Totraumvolumen
V _T	Tidalvolumen / Atemzugvolumen
VRG	Vessel - rich - group / gefäßreiches Gewebe
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einführung

Eine Allgemeinanästhesie wird als ein Zustand der Amnesie und der Immobilität definiert, wobei letztere durch die Reflexlosigkeit bei Schmerzreizen charakterisiert ist (1).

Bereits seit über 150 Jahren werden gasförmige Substanzen zur Induktion und zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie in der klinischen Medizin verwendet (2). Die erste Inhalationsanästhesie mit Schwefeläther wurde 1846 von William T. G. Morton durchgeführt und ebnete den Weg für die moderne Anästhesie (3). Etwa 100 Jahre später löste die erste Generation der halogenierten Inhalationsanästhetika, das nicht brennbare Halothan, die bis dahin verwendeten, brennbaren Gase wie Cyclopropan und Diethylether, ab (4). Einige Substanzen der zweiten Generation der halogenierten volatilen Anästhetika, wie z. B. das Methoxyfluran, wurden jedoch aufgrund beobachteter Nierenschäden nur über einen kurzen Zeitraum verwendet (4). Mit der Einführung der dritten Generation von Inhalationsanästhetika (Isofluran, Sevofluran und Desfluran) wurde die Allgemeinanästhesie insgesamt sicherer und effektiver, da diese neuen Gase weniger entzündlich, besser steuerbar und nebenwirkungsärmer sind als ihre Vorgänger (4). Zu Beginn des 21. Jahrhunderts haben sich die Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran in der klinischen Praxis durchgesetzt (5).

Um eine Allgemeinanästhesie erfolgreich durchführen zu können, müssen die Medikamente in einer Dosis verabreicht werden, bei der die Narkose ausreichend tief ist, der Patient oder die Patientin jedoch nicht durch eine Überdosierung gefährdet werden. Für diese Balance sind genaue Kenntnisse der Pharmakokinetik, also der Aufnahme, Verteilung und Abgabe der verwendeten Anästhetika, wichtig. Eine gasgeführte Allgemeinanästhesie wird über die Aufnahme der Inhalationsanästhetika über die Atemwege und die Lunge eingeleitet und aufrechterhalten. Das Beenden der Gaszufuhr führt durch das Abatmen der Substanzen zur Beendigung der Anästhesie. Über eine Änderung der zugeführten Gaskonzentrationen kann die Anästhesietiefe schnell beeinflusst werden. Im Gegensatz hierzu werden intravenöse Anästhetika direkt in

das Blut appliziert. Danach kann deren Wirkung nicht mehr beeinflusst werden, diese lässt erst mit der Metabolisierung und der Ausscheidung der Substanzen nach (6).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Inhalationsanästhetika sind insbesondere bei jungen, gesunden Personen oder solchen mit leichten, nicht einschränkenden Allgemeinerkrankungen (Klasse ASA I oder II nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists), untersucht worden (7)(8)(9). In der klinischen Routine werden jedoch häufig Menschen mit Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems chirurgisch versorgt und hierzu einer Allgemeinanästhesie unterzogen.

Die Erkrankungen der Atemwege und der Lunge spielen eine zunehmende Rolle in der Morbidität und Mortalität der älteren Personen in Ländern mit hohem Einkommen, und es wird erwartet, dass die Inzidenzen dieser Erkrankungen in den nächsten Jahren weltweit zunehmen (10)(11). Für die Optimierung des anästhesiologischen Managements bleibt zu klären, in welchem Maße Veränderungen in der Ventilation, der Perfusion oder des Ventilations/Perfusions - Verhältnisses (\dot{V}_A/\dot{Q}) die Pharmakokinetik volatiler Anästhetika und damit insbesondere die Ein- und Ausleitung einer gasgeführten Allgemeinanästhesie bei den zunehmend älteren und kardiopulmonal kompromittierten Patienten beeinflussen.

1.1 Theoretischer Hintergrund

Das ideale, volatile (Inhalations-) Anästhetikum ist durch definierte Eigenschaften charakterisiert: Es sollte ein schnelles Ein- und Ausleiten der Allgemeinanästhesie ermöglichen und damit gut steuerbar sein. Zusätzlich sollte es eine große therapeutische Breite ohne toxische Nebenwirkungen besitzen, eine analgetische Potenz beinhalten sowie eine ausreichende Muskelrelaxierung und Reflexdämpfung hervorrufen (12). Halogenierte Äther wie Desfluran, Isofluran und Sevofluran können den überwiegenden Anteil dieser Kriterien eines idealen, inhalativen Anästhetikums erfüllen (4).

Nach der Einführung des Inhalationsanästhetikums Desfluran im Jahr 1991 in den USA und 1995 in Deutschland hat die klinische Erfahrung einige Vorteile dieser Substanz gegenüber anderen halogenierten Anästhetika ge-

zeigt: Es ist das im Blut und Gewebe am wenigsten lösliche, halogenierte, inhalative Anästhetikum (4). Der niedrige Blut/Gas - Löslichkeitskoeffizient (Quotient der Konzentrationen eines volatilen Anästhetikums im Blut und in der gasförmigen Phase bei gleichen Partialdrücken) von 0,42 (12) führt zu einer sehr schnellen Anflutung und einem schnellen Erreichen einer ausreichenden Anästhesietiefe, einer guten Steuerbarkeit der Allgemeinanästhesie und ermöglicht zudem ein schnelles und kontrolliertes Aufwachen, da sich die Partialdrücke im Blut und im Inspirationsgas sehr schnell angleichen (13).

Dank der geringen Fettlöslichkeit akkumuliert es nur sehr langsam, und die Patienten wachen nach einer länger dauernden Allgemeinanästhesie deshalb schneller auf (14).

Des Weiteren können, aufgrund der extrem niedrigen Metabolisierungsrate des Desflurans (< 0,02 %) keine toxischen Effekte des Inhalationsanästhetikums auf die Leber oder die Niere nachgewiesen werden (7).

1.2 Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

Die Inhalationsanästhetika werden mit der Inspirationsluft in die Alveolen der Lunge transportiert, diffundieren entlang des Partialdruckgradienten über die alveolokapilläre Membran in das Blut und gelangen über den Kreislauf an ihren primären Wirkort, das zentrale Nervensystem (2).

Zu Beginn einer Allgemeinanästhesie sollte der wirksame Partialdruck der Anästhetika im Blut und im zentralen Nervensystem möglichst schnell erreicht und anschließend konstant gehalten werden können. Verschiedene pharmakokinetische Modelle versuchen, den Verlauf und die Höhe dieses Partialdrucks sowie die jeweiligen Einflussfaktoren zu beschreiben und vorauszusagen (15). Im Allgemeinen werden hierzu die Aufnahme des Anästhetikums (Absorption), dessen Verteilung (Distribution), seine Verstoffwechslung (Metabolisierung) und schließlich die Ausscheidung (Exkretion) untersucht (16).

Vier Faktoren beeinflussen die Aufnahme und Verteilung eines volatilen Anästhetikums: Die Ventilation der Lunge, die Aufnahme des Gases aus den Alveolen in das Blut, die Metabolisierung des Gases und schließlich der Austausch des Gases zwischen den Geweben (17).

Tabelle 1. Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften von volatilen Anästhetika, aus (12)

Parameter	Desfluran	Sevofluran	Isofluran
Blut/Gas - Löslichkeitskoeffizient	0,42	0,69	1,46
Fett/Blut - Löslichkeitskoeffizient	27,3	47,5	45
Metabolisierungsgrad	0,02 %	3 - 5 %	0,2 %
Siedepunkt	22,8 °C	58,5 °C	48,5 °C
Dampfdruck	664 mmHg	160 mmHg	238 mmHg

1.2.1 Pharmakokinetische Modelle

1.2.1.1 Das Kompartimentmodell

Die Pharmakokinetik volatiler Anästhetika wird häufig mit Hilfe des physiologischen Kompartimentmodells beschrieben (s. Abbildungen 2 und 3). Dabei wird der Organismus in eine unterschiedliche Anzahl von Kompartimenten, die meist keine anatomischen Korrelate aufweisen, mit den dazugehörigen Gewebe/Blut - Löslichkeitskoeffizienten eingeteilt (18). Nachdem das Inhalationsanästhetikum über die Lunge in das Blut aufgenommen wurde, wird im Kompartimentmodell angenommen, dass ein Partialdruckausgleich des Gases zwischen dem arteriellen Blut und den Kompartimenten erfolgt, welcher sowohl von der Durchblutung als auch von dem Volumen des jeweiligen Kompartiments abhängig ist. Die Angaben zum Volumen und der Perfusion einzelner Kompartimente variieren jedoch zwischen verschiedenen Untersuchungen und Modellen (19)(20).

1.2.1.2 Das „Square root of time“ - Modell

J. W. Severinghaus hat bereits 1954 im Rahmen von Studien mit Distickstoffmonoxid (N₂O) postuliert, dass dessen Aufnahme sich umgekehrt proportional zu der Quadratwurzel der Zeit verhält (21). Darauf basierend haben H. Lowe und E. Ernst ein „Square root of time“ (SqRT) - Modell entwickelt, welches die Aufnahme volatiler Anästhetika vorhersagen sollte: Eine erste Dosis des Anästhetikums („prime dose“) sättigt das geschlossene Beatmungssystem, die

Lunge und das arterielle Blut der Person auf. Weitere Dosen („unit doses“) werden während bestimmter Zeitintervalle vom Körper des Patienten aufgenommen. Insgesamt entsteht so die „cumulative dose“ (22). In klinischen Beobachtungen zeigte sich, dass sich der zeitliche Verlauf der tatsächlichen Aufnahme volatiler Anästhetika von dem mit dem SqRT - Modell vorhergesagten unterscheidet: Die Aufnahme des Inhalationsanästhetikums Sevofluran sinkt in geringerem Maße als von dem SqRT - Modell vorhergesagt (23). Das Modell von Lowe und Ernst ist jedoch hilfreich, um Dosierungsrichtlinien für geschlossene Anästhesiegeräte zu erstellen (15).

1.2.2 Absorption

Die Absorption beschreibt den Übertritt eines Pharmakons in das Blut (16). Im Falle volatiler Anästhetika, wird diese durch die alveoläre Ventilation, die Gasaufnahme über die alveolokapilläre Membran sowie die Lungenperfusion bestimmt.

Durch die Ventilation gelangt das volatile Anästhetikum über die großen Bronchien und kleinen Bronchiolen bis in die Alveolen. Die alveoläre Konzentration des Gases gleicht sich der inspiratorischen umso schneller an, je weniger Gas aus den Alveolen in das Blut aufgenommen wird (17).

Drei Variablen beeinflussen die Gasaufnahme in das Blut: die Blutlöslichkeit des Gases, das Herzzeitvolumen (HZV) und die Differenz der Partialdrücke zwischen der Alveole und dem venösem Blut (17). Ein niedriger Blut/Gas - Löslichkeitskoeffizient führt zu einem schnelleren Anstieg der alveolären Konzentration (8). Dieser Partitionskoeffizient beträgt für Desfluran für den Menschen 0,42 (12) und für Schweine 0,35 (24). Nach dem Dalton - Gesetz ist die treibende Kraft für die Diffusion aus dem Alveolargas in das Blut oder aus dem Blut in die Gewebe der Partialdruckunterschied zwischen beiden Kompartimenten (12).

Ein hohes HZV und damit eine gesteigerte Perfusion sowie ein großer Partialdruckunterschied zwischen der Alveole und dem pulmonal - venösen Blut führen zu einer schnelleren Diffusion des Gases in das Blut und damit zu einer schnelleren Gasaufnahme (17). Laut E. Eger limitiert die Perfusion der Gewebe die Aufnahme eines volatilen Anästhetikums (15).

1.2.2.1 Einfluss des \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses auf die Gasaufnahme in das Blut

Für den idealen Gasaustausch müssen die Perfusion und Ventilation in der gesamten Lunge übereinstimmen: Damit würde ein einheitlicher $\dot{V}_A/\dot{Q} = 1$ in allen Bereichen der Lunge resultieren (25). *In vivo* werden jedoch, auch bei gesunden Menschen, in verschiedenen Lungenregionen unterschiedliche \dot{V}_A/\dot{Q} gemessen: Bei einem aufrecht stehenden Menschen nehmen sowohl die Durchblutung als auch die Belüftung einzelner horizontal verlaufender Lungenabschnitte von apikal nach basal zu (26). Da die Durchblutung der Lunge von kranial nach kaudal aufgrund der Schwerkraft schneller zunimmt als die Belüftung, resultiert ein uneinheitlicher \dot{V}_A/\dot{Q} : Er fällt von der Spitze der Lunge zu den basalen Abschnitten ab (27).

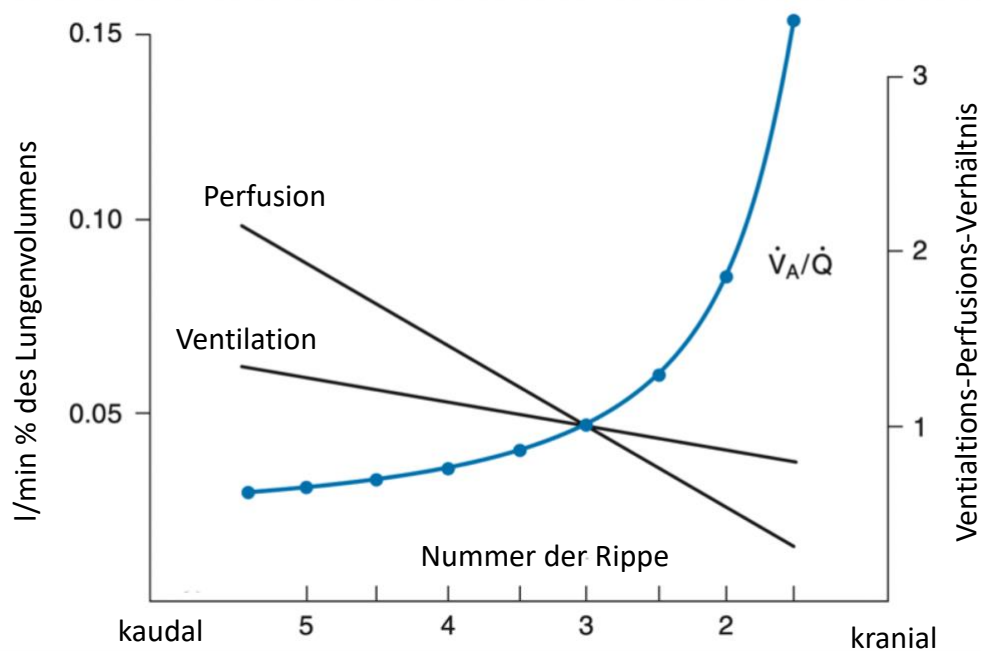


Abbildung 1. Verteilung der Ventilation und des Blutflusses in der Lunge eines aufrecht stehenden Menschen. Die Ventilation und Perfusion sind in den basalen Lungenabschnitten höher als in den apikalen; das Ventilation /- Perfusions - Verhältnis fällt von apikal nach kaudal ab, aus (27).

Die Verteilungen von Ventilation und Perfusion in der Lunge werden jedoch nicht nur von der Schwerkraft beeinflusst. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass sich der Blutfluss zwischen Bauch - und Rückenlage in einer

vertikal verlaufenden Lungenregion nicht wesentlich verändert (28). Die Inhomogenität der Perfusion konnte bei Primaten, sowohl in horizontalen Ebenen mit gleicher Gravitation als auch in vertikalen Ebenen mit einem Gravitationsgradienten festgestellt werden. Der vertikale Gradient der Lungenperfusion ist bei Primaten in der aufrechten Position größer als in einer kopfüber hängenden Position. Es ist anzunehmen, dass die Gravitation zwar eine Rolle bei der Verteilung der Perfusion in der Lunge spielt, sie jedoch ebenfalls von weiteren physiologischen Faktoren beeinflusst wird. Diese umfassen die Drücke in Arterien, Venen und Alveolen, zum Beispiel bestimmt durch Verzweigungen, und deren Effekt auf den Blutfluss (29).

Die Allgemeinanästhesie sowie die maschinelle Beatmung selbst führen zu Veränderungen der Perfusion und ebenfalls der Ventilation in der Lunge, sodass insgesamt ein \dot{V}_A/\dot{Q} - Missverhältnis mit Ausbildung intrapulmonaler Shunts entsteht (30). Experimentell wurde demonstriert, dass die veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse der Lunge einen negativen Einfluss auf den Gasaustausch haben (31) und, dass ein über die Norm verminderter \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge insgesamt zu einem langsameren, arteriellen Partialdruckanstieg von schlecht löslichen Inhalationsanästhetika wie Desfluran führt (32).

Um die Effekte des intrapulmonalen Shunts und damit eines veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses der Lunge untersuchen zu können, wurde in einer klinischen Studie der Wechsel von einer Zwei - Lungen - auf eine Ein - Lungen - Ventilation beim Menschen im Rahmen von thoraxchirurgischen Eingriffen genutzt. Der festgestellte Abfall des arteriellen Desfluran - Partialdrucks nach der Ventilationsumstellung war, im Gegensatz zu dem Abfall in der Sevofluran - Gruppe, statistisch nicht zu sichern. Hier war die Pharmakokinetik des schlechter löslichen Desflurans nicht stärker beeinträchtigt als die des besser löslichen Sevoflurans (33).

1.2.3 Distribution

Die volatilen Anästhetika werden mit dem Blutfluss, quantifiziert durch das HZV, in die verschiedenen Gewebe transportiert. Das Kompartimentmodell veranschaulicht, wie verschiedene Gewebetypen, abhängig von deren Durchblutung und Kapazität, volatile Anästhetika aufnehmen: Das gefäßreiche Gewebe (vessel rich group, VRG; Gehirn, Herz, Leber, Darm und Nieren), die

Muskelgruppe (muscle group, MG; Muskeln und Haut) sowie das Fettgewebe (fat group, FG) sind dabei maßgeblich. Die Möglichkeit der einzelnen Gewebetypen, volatile Anästhetika aufzunehmen, hängt von deren Volumen und ihrer Affinität zu diesen Gasen, bezogen auf die Lunge, ab. Diese Affinität wiederum wird als Gewebe/Gas - Partitionskoeffizient, also dem Quotienten der Konzentrationen des volatilen Anästhetikums im Gewebe und in der gasförmigen Phase bei gleichen Partialdrücken, beschrieben. Da das VRG am stärksten, also mit dem größten Anteil des HZV, perfundiert wird, kann dieses Kompartiment zu Beginn der Anästhesie die größte Menge des Anästhetikums aufnehmen. Das Fettgewebe (FG) hat jedoch die größte Kapazität, volatile Anästhetika zu binden, da die Fettlöslichkeit z. B. des Desflurans (Fett/Gas - Partitionskoeffizient = 13) die Löslichkeit im Muskelgewebe (MG) und in den VRG weit überschreitet (17).

Multipliziert man das Volumen eines Gewebes mit dessen Gewebe/Blut - Partitionskoeffizienten und dividiert dieses anschließend durch den Blutfluss dieses Gewebes, ergibt sich die Zeit, in der 63 % des Gaspartialdrucks im arteriellen Blut erreicht werden (17). Diese Zeitdauer gibt als vergleichbare Konstante Aufschluss über die Geschwindigkeit, mit der ein bestimmtes Gewebe Inhalationsanästhetika aufnimmt bzw. abgibt. Die Perfusion einzelner Regionen ist jedoch kaum zu bestimmen. Zusätzlich werden, insbesondere in der Lunge, bei steigendem Perfusionsdruck und höherem Herzzeitvolumen Gefäße rekrutiert. Dies erschwert die Berechnung der Zeitkonstante, bis ein bestimmter Gaspartialdruck in einem Gewebe erreicht wird.

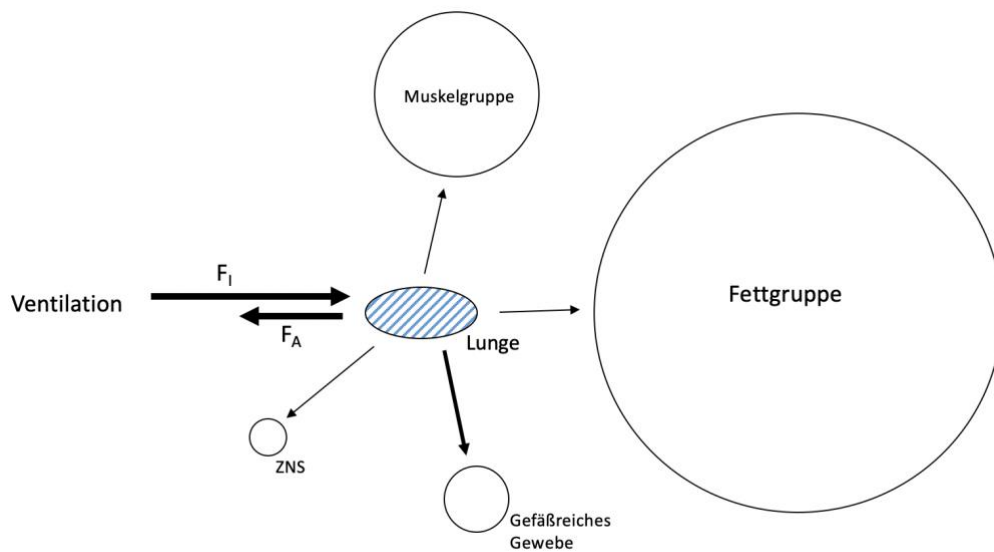


Abbildung 2. Kompartimentmodell zu Beginn der Desfluran - Zufuhr. Der F_I - Pfeil symbolisiert die inspiratorische Anästhesiegaskonzentration und ist länger als der F_A - Pfeil, der die ausgeatmete Anästhesiegaskonzentration darstellt. Die Differenz der Pfeile zeigt die aufgenommene Gasmenge an. Die von der Lunge ausgehenden Pfeile zeigen die Verteilung des Gases in die einzelnen Kompartimente „Muskelgruppe“, „Fettgruppe“ und „gefäßreiches Gewebe“ (ohne ZNS) an. Die Größe der Kreise der einzelnen Gewebe und Gruppen spiegeln deren Volumen und Affinität zu Desfluran wieder: Je größer der Kreis desto mehr Desfluran kann dieses Gewebe speichern. Abbildung modifiziert nach (17)

Da das Vermögen der einzelnen Regionen, Gase zu binden, beschränkt ist, nimmt die Geschwindigkeit, mit der das Gas in das Gewebe diffundiert, mit ansteigendem Partialdruck in diesem Gewebe ab. Infolgedessen steigen die Partialdrücke der volatilen Anästhetika des venösen Blutes der Gewebe, zuerst der VRG und nach längerer Anästhesie auch der MG und FG, zunehmend an. So nimmt der Partialdruckunterschied zwischen dem venösen Blut der Gewebe und damit dem arteriellen Blut der Lunge und dem Alveolargas ab, und es wird weniger Gas aus der Lunge in das Blut aufgenommen. Somit kann zu diesem Zeitpunkt die inspiratorische Gaskonzentration verringert werden, um die alveoläre Konzentration aufrecht zu erhalten (17).

Kleine Anteile der aufgenommenen volatilen Anästhetika diffundieren zwischen den verschiedenen Geweben (34). Diese Anteile sind klinisch jedoch ohne Bedeutung.

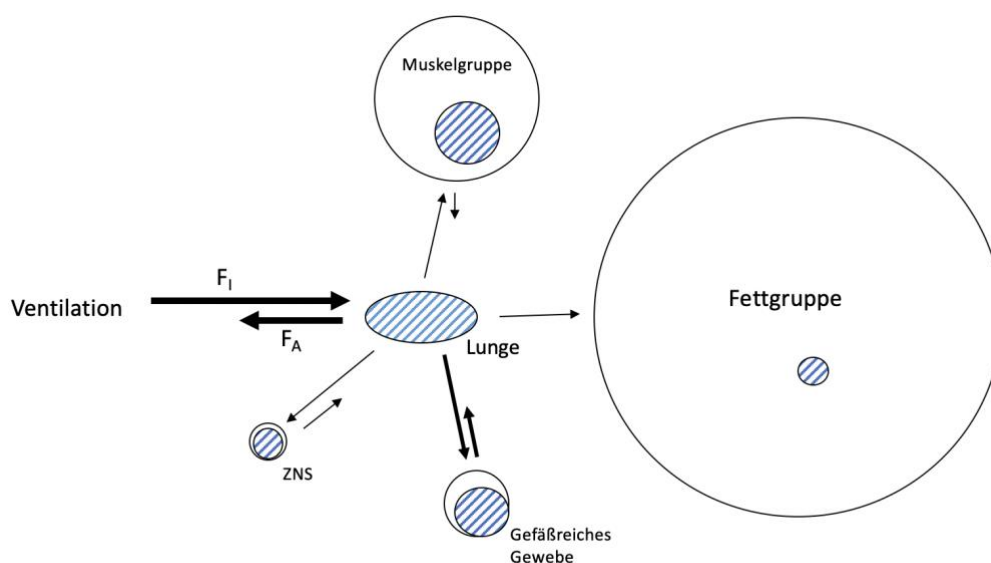


Abbildung 3. Kompartimentmodell 5 min nach Beginn der Desfluran - Inhalation. Der F_I - Pfeil symbolisiert die inspiratorische Anästhesiegaskonzentration und ist länger als der F_A - Pfeil, der die ausgeatmete Anästhesiegaskonzentration darstellt. Die Differenz der Pfeile zeigt die aufgenommene Gasmenge an. Die von der Lunge ausgehenden Pfeile zeigen die Verteilung des Gases in die einzelnen Kompartimente „Muskelgruppe“, „Fettgruppe“ und „gefäßreiche Gruppe“ (ohne ZNS) an. Die Pfeile, die von den Kompartimenten zu der Lunge zeigen, symbolisieren die Abgabe des Anästhesiegases in das Blut und den Transport (zurück) in die Lunge. Die Dicke der Pfeile zeigt den Anteil des Blutflusses, mit dem ein Gewebe durchblutet wird, an: Je dicker der Pfeil, desto höher der Blutfluss. Die Größe der Kreise der einzelnen Gewebe spiegeln deren Volumen und Affinität zu Desfluran wieder: Je größer der Kreis desto mehr Desfluran kann dieses Gewebe speichern. Die gestrichelten Bereiche repräsentieren die Anteile des jeweiligen Gewebes, in denen sich bereits Desfluran angereichert hat. Abbildung modifiziert nach (17)

1.2.4 Metabolisierung

Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass Desfluran das sowohl *in vitro* (35) als auch *in vivo* (36) am wenigsten metabolisierte derzeit verfügbare volatile Anästhetikum darstellt. Die Metabolisierungsrate wird auf $< 0,02\%$ geschätzt, sodass die Metabolisierung kaum zur Elimination des Gases aus dem Körper beiträgt (17). Halothan hingegen weist eine Metabolisierungsrate von 15 - 20 % auf (37).

1.2.5 Exkretion

Aufgrund ihrer sehr geringen Metabolisierungsrate werden halogenierte Inhalationsanästhetika, mit Ausnahme des Halothans, fast vollständig über die

Lunge wieder abgeatmet. Sobald der Gaspartialdruck in dem Blut der Lungenarterie höher ist als derjenige des alveolären Gasgemisches, diffundiert das volatile Anästhetikum über die alveolokapilläre Membran in die Alveole und kann während der Expiration abgeatmet werden (38).

Die Geschwindigkeit, mit welcher der Partialdruck des volatilen Anästhetikums im arteriellen Blut sinkt, wird von dessen Blutlöslichkeit und der in den unterschiedlichen Geweben vorhandenen Menge des Anästhetikums bestimmt. Je schlechter das Anästhetikum im Blut löslich ist, desto größer ist der Anteil des Gases, welcher vom Blut in das Alveolargas übertritt und nicht im Blut gelöst rezirkuliert (17). Mit höherem HZV werden die Gase schneller aus den Geweben oder Kompartimenten in die Lunge transportiert und dort eliminiert (39)(40).

Wenn sich die alveoläre Ventilation erhöht, kann mehr Gas aus der Alveole abgeatmet werden, der alveoläre Gaspartialdruck sinkt und entsprechend des Diffusionsgradienten kann mehr des Anästhetikums aus dem Blut in das Alveolargas übertreten (17).

Da die Inhalationsanästhetika pulmonal eliminiert werden, gilt die Elimination und somit der Verlauf und die Dauer der Ausleitung bei Anwendung volatiler Anästhetika bei Patienten mit einem stark ausgeprägten Lungenemphysem, z. B. im Rahmen einer Lungenvolumenreduktion, als unvorhersehbar. Intravenöse Anästhetika, wie Propofol, gelten bei diesen Operationen als vorteilhaft, da deren Wirkdauer nicht von der pulmonalen Elimination abhängt (41) und das Lungenemphysem mit einem massiven \dot{V}_A/\dot{Q} - Missverhältnis, welches den Gasaustausch erheblich beeinträchtigt, assoziiert ist (42).

2 Ziele und Hypothesen der Dissertation

Das Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der folgenden Hypothesen:

- (1) Der arterielle Desfluran - Partialdruck in Abhängigkeit von der Zeit folgt bei der Inhalation von Desfluran bei einem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge einer doppelt - exponentiellen Funktion bis zum Erreichen eines Gleichgewichts.
- (2) Der arterielle Desfluran - Partialdruck in Abhängigkeit von der Zeit folgt in der Auswaschphase bei einem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge einer doppelt - exponentiellen Funktion bis zum Erreichen eines Gleichgewichts.
- (3) Veränderungen der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse beeinflussen sowohl die für die Aufnahme als auch die für die Elimination notwendige Zeitspanne.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende prospektive, kontrollierte, tierexperimentelle Studie wurde im Hedenstierna - Laboratorium der Universität Uppsala und in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto - von - Guericke - Universität Magdeburg durchgeführt.

3.2 Ethische Aspekte

Von der Tierschutzkommission der Universität Uppsala, Schweden, wurde das Versuchsprotokoll für sieben juvenile Schweine der Rasse Yorkshire/Norwegisches Landschwein geprüft und genehmigt. Die Tiere wurden während der Experimente entsprechend der geltenden Richtlinien betreut und behandelt (43).

3.3 Versuchstiere

Die Pharmakokinetik des volatilen Anästhetikums Desfluran, beeinflusst von Veränderungen der Ventilation und Perfusion der Lunge sowie deren Verhältnissen zueinander, wurde in dieser Studie anhand eines etablierten Tiermodells untersucht (44) (45) (46).

Die Schätzung des Stichprobenumfangs wurde auf Basis einer vorherigen Studie am Schweinmodell mit analogem Versuchsablauf durchgeführt (46). Mithilfe des zweiseitigen t - Tests wurde berechnet, dass bei einem Signifikanzlevel von (α) 5 % und einer Testgüte von (β) 20 % mindestens 5 Tiere getestet werden müssen, um eine Differenz von mehr als 50 % des arteriellen Desfluran - Partialdrucks zwischen den \dot{V}_A/\dot{Q} - Zuständen während der Aufnahme messen zu können. Der Unterschied der Zeitspanne bis zum Erreichen des arteriellen Partialdrucks von 90 % des individuellen Maximums (p90), wurde als die primäre Variable definiert.

Um die Versuchstiere auf die Experimente vorzubereiten, fand die letzte Fütterung am Vorabend statt, der Zugang zu Wasser wurde bis zum Experiment nicht limitiert.

3.4 Vorbereitungsphase und Allgemeinanästhesie

Die Vorbereitung, Einleitung und Erhaltung der Allgemeinanästhesie wurden bei allen Schweinen in gleicher Weise mit identischem Monitoring und Instrumentierung durchgeführt. Aufgrund des verwendeten Studiendesigns erfolgte keine Randomisierung bzw. Verblindung; die Experimente wurden nacheinander folgend durchgeführt.

3.4.1 Allgemeinanästhesie

Das anästhesiologische Management und die Rahmenbedingungen der Versuche wurde bereits in vorherigen Studien, die in der Universität Uppsala durchgeführt wurden, ausführlich beschrieben und publiziert (46) (45). Um die Allgemeinanästhesie einzuleiten, wurden den Tieren Xylazine (2,2 mg/kg, Rompun[®], Bayer, Leverkusen, Deutschland) und Tiletamine/Zolazepam (6 mg/kg, Zoletil[®], Virbac, Carros, Frankreich) intramuskulär verabreicht.

Nachdem eine ausreichend tiefe Narkose anhand des Ausbleibens des Kornealreflexes und der Reflexantwort des Hinterbeins auf einen Schmerzreiz sowie die fehlende vegetative Reaktionen auf die Manipulationen gesichert war, wurden die Tiere in Rückenlage positioniert, und die Trachea wurde oral mit einem endotrachealen Tubus (ID 7 mm, Mallinckrodt, Athlone, Irland) intubiert.

Anschließend wurde eine Venenverweilkanüle (18 G, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) in einer Ohrvene platziert. Über diese Venenverweilkanüle wurde die Muskelrelaxierung durch einen Bolus von 2 mg/kg Rocuronium (Esmeron[®], N.V. Organon, Oss, Niederlande) induziert und anschließend über die kontinuierliche Gabe von 2,5 mg/kg/h Rocuronium fortgeführt.

Um die Narkose im Sinne einer totalen intravenösen Allgemeinanästhesie (TIVA) aufrechtzuerhalten, wurden Propofol (5 mg/kg/h Diprivan[®], Astra, Södertälje, Sweden), Midazolam (0,12 mg/kg/h, Midazolam Actavis[®], Actavis Group, Hafnersfjordur, Island) sowie Fentanyl (0,04 mg/kg/h, Leptanal[®], Janssen-Cilag AB, Schweden) kontinuierlich appliziert. Die Flüssigkeitszufuhr erfolgte durch die kontinuierliche Gabe einer Elektrolytlösung (NaCl 0,9 %, Fresenius Kabi, Halden, Norwegen) zur Sicherstellung einer Urinproduktion von ≈ 1 ml/kg/h.

Die Schweine wurden während des Experimentes auf einer Wärmedecke gelagert, um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten ($37,5 \pm 0,5$ °C). Die Überwachung der zentralen Körpertemperatur erfolgte über den liegenden Pulmonalkatheter (PAK 7,0 French, Swan-Ganz Thermodilutionskatheter, Baxter, Irvine, CA, USA). Um die Urinausscheidung zu überwachen, wurde den Tieren ein suprapubischer Blasenkatheeter (Sympakath®; Ruesch AG, St. Gallen, Schweiz) gelegt.

3.4.2 Tracheotomie und mechanische Ventilation

Nachdem die Allgemeinanästhesie etabliert war, wurden die Tiere unter kontrollierter, maschineller Beatmung tracheotomiert, und der orotracheale Tubus wurde gegen einen ID 9 mm geblockten, endotrachealen Tubus (Mallinckrodt, Athlone, Irland) ausgetauscht. Die Lungen wurden mechanisch volumenkontrolliert mit einem Sauerstoffgehalt von 40 Vol.% in der Inspirationsluft und einem endexpiratorischen Druck von 5 cmH₂O beatmet (KION® Beatmungsgerät, Siemens Elema AB, Solna, Schweden). Der Frischgasfluss betrug mehr als das Doppelte des Atemminutenvolumens (AMV) im halboffenen System.

Das Tidalvolumen (V_T) wurde auf 10 ml/kg des aktuellen Körpergewichtes, das Inspiration/Expirationen - Verhältnis auf 1 : 2 festgelegt. Die Atemfrequenzen (A_f) wurden individuell derart angepasst, dass der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$) konstant aufrechterhalten wurde.

Die Ventilationsparameter wurden am proximalen Ende des endotrachealen Tubus mit einem Standard - Anästhesie - Monitor (SC 9000 XL, Siemens, Erlangen, Deutschland) gemessen und zusätzlich mit einem NICO₂® - System (Respironics Novamatrix, Inc., Wallingford, CT, USA) bestimmt. Die Konzentrationen des volatilen Anästhetikums wurden kontinuierlich mit Hilfe eines Infrarotanalysators (Capnomac® Ultima; Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) dokumentiert.

3.4.3 Hämodynamisches Monitoring

Es wurde ein arterieller Katheter (20 G, Becton-Dickinson Critical Care Systems, Singapur) in der rechten Arteria carotis externa platziert, um den arte-

riellen Blutdruck kontinuierlich messen zu können. Um für die Blutgasanalysen arterielle Blutproben zu entnehmen, wurde ein weiterer Katheter in eine großlumige Arterie an der hinteren Gliedmaße gelegt.

Über die rechte Vena jugularis wurde ein zentraler Katheter in die Vena cava superior eingeführt, um den zentralvenösen Druck abzuleiten (4,0 French, Becton - Dickinson Critical Care Systems, Singapur). Zusätzlich wurde über dieselbe Vene ein Pulmonalkatheter (PAK 7,0 French, Swan - Ganz Thermodilutionskatheter, Baxter, Irvine, CA, USA) bis in die Wedgeposition vorgeschoben. Dessen Lage wurde vor jedem neuen Schritt des Experiments überprüft, um sicherzustellen, dass sich die Spitze des Katheters immer in einem Gebiet mit hohem Blutfluss befand. Über den Pulmonalkatheter wurden die gemischt - venösen Blutproben entnommen und die pulmonal - arteriellen Drücke abgeleitet. Um das HZV zu bestimmen, wurde die Methode der Thermodilution mit Hilfe des Pulmonalkatheters verwendet.

Das Herzzeitvolumen (HZV), die Herzfrequenz (Hf), der mittlere arterielle Druck (MAP), der mittlere pulmonal - arterielle Blutdruck (MPAP), der zentral - venöse Druck (ZVD) und die periphere arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) wurden als hämodynamische Daten mit dem SC 9000 XL Monitor (Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) gemessen und fortlaufend dokumentiert.

3.4.4 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysen wurden unmittelbar, nachdem das Blut luftblasenfrei abgenommen wurde, mit standardisierten Blutgaselektroden (ABL 500 und OSM 3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) analysiert. Diese waren speziell an die Messung der Variablen im Schweineblut angepasst und nach den Vorgaben des Herstellers geeicht worden.

3.4.5 Inhalation des inhalativen Anästhetikums

Desfluran (Suprane®, Baxter Int., Deerfield, IL, USA) wurde mittels eines KION® Beatmungsgerätes (Siemens Elema AB, Solna, Schweden) in einem halboffenen System verabreicht. Unter kontrollierter, mechanischer Ventilation wurde den Tieren ~ 1 Vol. % Desfluran mit einem hohen Frischgasfluss (> 2 x AMV) zugeführt.

Es wurde anhand vorheriger Experimente die niedrigste Konzentration des Inhalationsanästhetikums gewählt, bei der das Verhältnis zwischen dem wahren Signal und Artefakten bei der Messung des arteriellen Partialdrucks mittels der MMIMS sicher war (47).

3.5 Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS) - Messung der Blut - Partialdrücke des Desflurans

Die Aufnahme und Abgabe des Narkosegases über die Lunge wurde anhand der Partialdrücke im arteriellen und gemischt - venösen Blut sowie endtidal bestimmt.

Die Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry (MMIMS System, Oscillopy®, Folsom, Pennsylvania, USA) ist eine Methode, um Partialdrücke von Gasen in einer wässrigen Phase als Signalstärke zu analysieren. Hierbei werden die Blutproben nur durch eine Membran von dem Vakuum der Massenspektroskopie getrennt, sodass die gelösten Narkosegase direkt über diese Membran in das Vakuum diffundieren können, in dem die Partialdrücke mit Hilfe der Massenspektroskopie als Signalstärke wiedergegeben werden. Der Partialdruck des Desflurans wurde direkt analysiert, indem der Ionenfluss eines bestimmten Masse/Ladung - Verhältnisses (für Desfluran 101) bestimmt wurde (48) (49).

Es wurden parallel Proben aus dem arteriellen und gemischt - venösen (pulmonal - arteriellen) Blut in EDTA-Glasspritzen (FORTUNA® OPTIMA, 5 ml, Luerlock, Poulten & Graf GmbH, Wertheim, Deutschland) aufgenommen und dem Messgerät zugeführt. Die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte der Variablen HZV, AMV und Körpertemperatur wurden manuell in das Gerät eingetragen, sodass die Probenparameter angepasst werden konnten.

Ein Signalplateau des Spektrometers wird von dem System automatisch erkannt und als Partialdruckkorrelat des jeweiligen Gases zu einem bestimmten Zeitpunkt gespeichert.

3.6 Basiswerte der Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge

Für jedes untersuchte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge (I) normal, (II) verringerte alveoläre Ventilation und gleichzeitig gesteigertes HZV

(niedrige \dot{V}_A / hohe \dot{Q} : **LV/HCO**) und (III) gesteigerte alveoläre Ventilation und vermindertes HZV (hohe \dot{V}_A / niedrige \dot{Q} : **HV/LCO**) wurden die Messwerte vor der Inhalation von Desfluran als Basiswerte bestimmt, um im Anschluss an die Experimente den Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge bestimmen zu können. Das HZV wurde in Duplikaten gemessen und gemittelt. Weiterhin wurden zehn kapnographische Kurven ohne offensichtliche Artefakte aus den NICO₂[®] - Daten gemittelt, welche zuvor über 2 min gespeichert worden waren. Das von dem NICO₂[®] - System gemessene alveoläre Minutenvolumen (wurde jeweils über diese 10 Atemzüge gemittelt. Das NICO₂[®]-System berechnet das alveoläre Minutenvolumen, indem das ausgeatmete Minutenvolumen gemessen und von diesem der Atemwegs - und Maschinentotraum, nach der Fowler - Methode bestimmt, abgezogen werden. Zuletzt wurde der Quotient aus den ermittelten alveolärem Minutenvolumen und HZV gebildet, um den Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge zu berechnen.

3.7 Studienprotokoll

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse in der Lunge (normal, LV/HCO, HV/LCO) auf die Pharmakokinetik des volatilen Anästhetikums Desfluran. In Abbildung 4 sind die verschiedenen experimentellen Schritte und Phasen dargestellt.

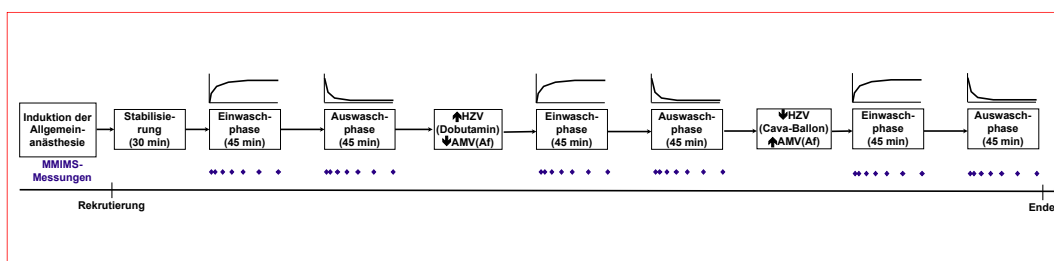


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Studienablaufs

Die Messwerte der Hämodynamik, der Ventilationsmechanik sowie des Gasaustauschs der Versuchstiere wurden zu den folgenden Zeitpunkten dokumentiert, auf welche in den Abbildungen und Tabellen Bezug genommen wird: T₁ (Basiswert) nach einer Stabilisierungsphase von 30 min im Anschluss an die Anästhesieeinleitung und Instrumentierung, vor dem Beginn der ersten Einwaschphase des Desflurans, T₂ nach der ersten Desfluran - Einwaschphase

(~ 1 Vol. %, 45 min) während des Plateaus, T_3 zum Ende der ersten Desfluran - Auswaschphase 45 min nach der Beendigung der Desfluran - Inhalation. Die Zeitpunkte T_1 bis T_3 beschreiben somit den ersten Desfluran - Aufnahme/Eliminationszyklus im gesunden Tier mit einem physiologischen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis von $\approx 0,9$ (vgl. Tabelle 2).

Die Zeitpunkte T_4 , T_5 und T_6 umfassen analog zum ersten den zweiten Versuchszyklus, in welchem die Aufnahme (~ 1 Vol. %, 45 min) und Elimination von Desfluran (45 min), unter den Bedingungen einer signifikant verringerten alveolären Ventilation und eines gleichzeitig gesteigerten HZV erfolgte (low \dot{V}_A / high \dot{Q} entspricht verringerter alveolärer Ventilation - hohes HZV, LV/HCO). Anschließend erfolgte die Bestimmung der Desfluran - Pharmakokinetik während der Zeitpunkte T_7 , T_8 und T_9 unter den Bedingungen einer gesteigerten alveolären Ventilation und eines gleichzeitig verminderten HZV (high \dot{V}_A / low \dot{Q} entspricht gesteigerter alveolärer Ventilation - niedriges HZV, HV/LCO).

Alle Bestimmungen der kardiopulmonalen Parameter sowie die Messungen der arteriellen sowie gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke wurden zu den definierten Zeitpunkten während des Versuchsablaufes durchgeführt und protokolliert (vgl. Abbildung 4).

3.8 Studienabschnitte

3.8.1 Vorbereitungsphase

In dieser Phase wurde die Allgemeinanästhesie eingeleitet und die Instrumentierung sowie das Monitoring im Versuchstier etabliert.

3.8.2 Basiswerte (T_1)

Nach einem alveolären Rekrutierungsmanöver, für welches die Lungen mit einem inspiratorischen Druck von 40 mbar für 10 sec gebläht wurden, erfolgte eine Stabilisierungsphase von 30 min. Anschließend wurden die hämodynamischen Daten, Ventilation und Gasaustausch als Basiswerte gemessen (T_1).

3.8.3 Normale Ventilation und normales HZV (T₂, T₃)

Bei normalem AMV und unverändertem HZV wurde den Tieren ab dem Zeitpunkt 0 min (T₁) mittels des Verdampfers des KION Beatmungsgerätes das Anästhesiegas (~ 1,0 Vol. % Desfluran im Inspirationsgasgemisch) kontinuierlich zugeführt. Arterielle und gemischt - venöse Blutproben sowie endtidale Gasproben wurden zeitgleich nach 1, 2, 5, 10, 20, 30 und 45 min entnommen (Einwaschphase, T₂) und die Partialdrücke von Desfluran mit dem MMIMS - System bestimmt. Anschließend wurde die Zufuhr des Desflurans gestoppt und die Probenentnahme wurde in der gleichen Sequenz wiederholt (Auswaschphase, T₃).

3.8.4 LV/HCO (T₄, T₅, T₆)

Nach dem vollständigen Abatmen des volatilen Anästhetikums und einer 15 - minütigen Stabilisierungsphase wurde den Schweinen kontinuierlich Dobutamin (Dobutamin - ratiopharm®, Merckle GmbH, Blaubeuren, Deutschland) infundiert. Dabei wurde die Dosis für jedes Schwein individuell titriert. Um das AMV zu reduzieren, wurde die Af bei konstantem Zugvolumen (V_T) reduziert (T₄). Nachfolgend wurde das volatile Anästhetikum erneut verabreicht, und die Messungen wurden, wie oben beschrieben, für die Ein - (T₅) und Auswaschphase (T₆) wiederholt. Nach Abschluss der Messungen wurde die Dobutamininfusion gestoppt und die Af normalisiert.

3.8.5 HV/LCO (T₇, T₈, T₉)

Nach einer weiteren Stabilisierungsphase wurde das HZV reduziert, indem ein transfemorale eingeführter Fogarty - Katheter (8 F, Edwards Lifesciences Nordic AB, Malmo, Schweden) im rechten Vorhof platziert und aufgeblasen wurde. Durch die Verdoppelung der Af wurde das AMV erhöht (T₇). Anschließend wurden die Messungen zur Aufnahme (T₈) und Elimination (T₉) des Desflurans zu den angegebenen Zeitpunkten erneut wiederholt.

3.8.6 Beendigung der Versuche

Am Ende des Experiments wurden die Tiere durch eine intravenöse Kaliumchlorid - Injektion (150 mval) in tiefer Allgemeinanästhesie getötet.

3.9 Datenanalyse

Die MMIMS - Daten wurden mittels eines nichtlinearen Regressionsmodells mithilfe von Sigmaplot, Version 11 (Systat Software Inc., USA) analysiert. Zunächst wurden die individuellen Daten für jedes Schwein berechnet, wobei das End - Plateau - Signal der arteriellen Aufnahmekurve im normalen Zustand als Referenzwert (= 1,0) festgelegt wurde. Als primäre Variable wurde die Zeitspanne bis zum Erreichen von 90 % des arteriellen Desfluran - Partialdruck - Plateaus (p90) im gesunden Versuchstier festgelegt.

Die gemessenen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke, sowohl im gesunden Tier mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis als auch während der Extremsituationen LV/HCO und HV/LCO wurden auf diesen Referenzwert bezogen.

Die Messdaten der Desfluran - Partialdrücke zu jedem Zeitpunkt wurden anschließend für die sieben Tiere gemittelt und mit der Student - T - Methode die 99 % Konfidenzintervalle bestimmt. Die skalierten Desfluran - Partialdrücke in Abhängigkeit von der Zeit wurden als doppelt - exponentielle Funktion dargestellt: Folgende Hypothesen sollten mit diesen Versuchen überprüft werden:

$$(1) \text{ Aufnahme: } y = F(t) = a(1 - e^{-bt}) + c(1 - e^{-dt})$$

$$(2) \text{ Elimination: } y = F(t) = a(e^{-bt}) + c(e^{-dt})$$

wobei a und c die schnellen und langsamen Kompartimente ($a + c = 1$) darstellen, in die das Narkosegas aufgenommen, bzw. aus denen das Gas abgegeben wird; b und d repräsentieren die Inversen der Zeitkonstanten.

Um die Daten auf Normalverteilung zu testen, wurde der Shapiro - Wilks - W - Test angewandt. Die Varianzhomogenität wurde mit der Levene - Statistik überprüft. Normalverteilte Daten (kardiopulmonale und Beatmungsvariablen) wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt und mit der einfaktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) analysiert.

Die sequenziellen Veränderungen in dem relativen MMIMS - Signal (entsprechend der Blut - Partialdrücke des volatilen Anästhetikums) zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden mit einem allgemeinen linearen

Modell für Messwiederholungen untersucht. Bei allen Analysen wurden die Unterschiede mit einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

Sowohl für das normale \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis als auch für die erniedrigten und erhöhten Relationen wurden für jeden Zeitpunkt während der Desfluran - Aufnahme und - Elimination die Differenz zwischen dem arteriellen und dem gemischt - venösen Desfluran - Partialdruck berechnet. Die Flächen unter den Kurven der Partialdruck - Differenzen wurden mittels der Trapez - Regel mit Sigmaplot Version 13 (Systat Software Inc., USA) berechnet und mit der einfaktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) für jedes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Versuchstiere

In diese tierexperimentelle, prospektive Studie wurden sieben juvenile Schweine der Rasse Yorkshire/Norwegisches Landschwein eingeschlossen. Die Versuchstiere waren im Mittel 2,5 Monate alt und wogen $26 \pm 1,5$ kg. Die Einleitung und die Aufrechterhaltung der Anästhesie sowie die verwendete Instrumentierung und das Monitoring wurden bei jedem Versuchstier in gleicher Weise vorgenommen.

Die Tiere unterschieden sich nicht in ihren biometrischen Variablen. Es traten keine Komplikationen während des Versuchsablaufs auf, welche die Messergebnisse hätten beeinflussen können.

4.2 Veränderungen der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse in den Studienphasen

Die jeweiligen globalen Ventilations -/ Perfusionsverhältnisse sind in der Tabelle 2 dargestellt. Diese waren während des jeweiligen Versuchszyklus ohne signifikante Abweichungen konstant.

Das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion der Lunge (\dot{V}_A/\dot{Q}) betrug zu Beginn des Versuches im gesunden Versuchstier im Mittel durchschnittlich $0,9 \pm 0,2$ (T₁ bis T₃).

Als Folge der verminderten alveolären Ventilation und des gleichzeitig erhöhten HZV reduzierte sich das globale \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis auf $0,3 \pm 0,1$, das entsprach einem Drittel des zum Zeitpunkt T₁ bestimmten Wertes. Die venöse Beimischung pulmonal - arteriellen Blutes in der Lunge (venous admixture) verdoppelte sich nahezu während des Zeitraumes T₄ bis T₆.

Aus der Steigerung der alveolären Ventilation und des gleichzeitig reduzierten HZV während T₇ bis T₉ errechnete sich ein globales \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis von $1,4 \pm 0,4$; dieses entsprach einer Steigerung von ≈ 55 % gegenüber dem T₁ - Wert.

Tabelle 2. Globale Ventilations -/ Perfusions - Verhältnisse der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T₁ bis T₉; Definition siehe Text. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Veränderungen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , das Symbol (#) die Differenzen zwischen den Zuständen LV/HCO sowie HV/LCO zu den Messzeitpunkten, (p < 0,05)

Zeitpunkt/ Variable	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LV/HCO	LV/HCO	LV/HCO	HV/LCO	HV/LCO	HV/LCO
Desfluran	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination
\dot{V}_A/\dot{Q}	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,3 ± 0,1 *	0,3 ± 0,1 *	0,3 ± 0,1 *	1,4 ± 0,4 * #	1,7 ± 0,2 * #	1,8 ± 0,2 * #

\dot{V}_a alveoläre Ventilation; \dot{Q} pulmonale Perfusion; T Zeitpunkt, \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.3 Hämodynamik, Ventilation und Gasaustausch bei Versuchstieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (T₁ bis T₃)

Die kardiopulmonalen Messwerte (Ventilation, Hämodynamik) sowie die Gasaustauschdaten entsprachen zum Zeitpunkt T₁ (Basiswerte) vor dem Beginn der ersten Desfluran - Inhalation vollständig den normalen Werten eines gesunden, in Allgemeinanästhesie befindlichen, juvenilen Schweines.

Die Inhalation von ~ 1 Vol. % Desfluran im Inspirationsgasgemisch über eine Zeit von 45 min bis zur Ausbildung eines arteriellen Desfluran - Partialdruckplateaus hatte keine signifikanten Effekte auf das alveoläre Atemminutenvolumen von ≈ 3 l/min, die Atemwegsdrücke oder die pulmonale Resistance, sodass eine Beeinflussung der Ventilationsparameter durch die Inhalation des Narkosegases nicht nachweisbar war.

Die Elimination des Inhalationsanästhetikums über 45 min nach Beendigung der Zufuhr rief ebenfalls keine Veränderungen hinsichtlich der Ventilation (Tabelle 3, T₁ bis T₃), der Hämodynamik (Tabelle 4, T₁ bis T₃) oder des Gasaustauschs (Tabelle 5, T₁ bis T₃) im Vergleich zu den Basiswerten hervor.

Insbesondere die Parameter Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), mittlerer pulmonal - arterieller Druck (MPAP), systemischer (SVR) und pulmonal - vaskulärer (PVR) Widerstand sowie die Oxygenierung (paO₂) wurden von dem Inhalationsanästhetikum während des ersten Zyklus nicht beeinflusst (Tabellen 3 bis 5, T₁ bis T₃).

Zeitpunkt/ Variable	T ₁ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₂ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₃ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₄ LV/HCO	T ₅ LV/HCO	T ₆ LV/HCO	T ₇ HV/LCO	T ₈ HV/LCO	T ₉ HV/LCO
Desfluran	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination
PIF [l/min]	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	16 ± 3	14 ± 1 *	15 ± 2 *	28 ± 2 * #	28 ± 2 * #	28 ± 2 * #
PEF [l/min]	60 ± 4	62 ± 3	61 ± 2	54 ± 11	54 ± 11	54 ± 12	57 ± 11	60 ± 11	59 ± 10
PEEP [cmH ₂ O]	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
P _{AW} peak [mbar]	19 ± 2	20 ± 1	21 ± 1	19 ± 2	19 ± 2	20 ± 2	21 ± 2	22 ± 2	24 ± 1 *
P _{AW} mean [mbar]	9 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	11 ± 1	11 ± 1
Compliance [ml/mbar]	26 ± 4	23 ± 2	22 ± 2 #	23 ± 3	22 ± 3	20 ± 2	21 ± 3	20 ± 3	18 ± 2 *
Resistance [mbar/ml]	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1

V_T Tidalvolumen; AMV Atemminutenvolumen; Af Atemfrequenz; MV_{alv} alveoläres Minutenvolumen; MV_D Totraumminutenventilation; V_D/V_T Anteil des Totraumvolumens an dem Tidalvolumen; PIF inspiratorischer Spitzenfluss; PEF expiratorischer Spitzenfluss; PEEP positiver endexpiratorischer Druck; P_{AW} peak Atemwegsspitzendruck; P_{AW} mean mittlerer Atemwegsdruck, T Zeitpunkt, \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Tabelle 4. Hämodynamische Variablen der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T₁ bis T₉, Definition siehe Text. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , das Symbol (#) die Veränderungen innerhalb eines Aufnahme -/ Eliminationszyklus, (p < 0,05)

Zeitpunkt/ Variable	T ₁ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₂ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₃ Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	T ₄ LV/HCO	T ₅ LV/HCO	T ₆ LV/HCO	T ₇ HV/LCO	T ₈ HV/LCO	T ₉ HV/LCO
Desfluran	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination
HZV [L/min]	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,8	3,6 ± 0,3	6,6 ± 0,5 *	6,4 ± 0,6 *	6,4 ± 0,5 *	2,6 ± 0,3 * #	2,2 ± 0,2 * #	2,1 ± 0,3 * #
MAP [mmHg]	79 ± 11	68 ± 11	72 ± 9	85 ± 9	83 ± 4	90 ± 4 *	46 ± 5 * #	45 ± 5 * #	45 ± 4 * #
MPAP [mmHg]	22 ± 2	22 ± 4	23 ± 1	28 ± 4 *	29 ± 3 *	30 ± 3 *	19 ± 3	18 ± 2	20 ± 2
ZVD [mmHg]	11 ± 3	11 ± 2	12 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	9 ± 1
SVR [dyn*s/cm ⁵]	1588 ± 444	1452 ± 273	1352 ± 188	909 ± 168 *	910 ± 99 *	990 ± 105 *	1133 ± 83	1298 ± 155 #	1357 ± 297
PVR [dyn*s/cm ⁵]	260 ± 59	278 ± 87	213 ± 32	189 ± 56 *	203 ± 34 *	221 ± 34 *	269 ± 60	310 ± 65	405 ± 53 *
HF [/min]	95 ± 16	79 ± 17	80 ± 10	129 ± 25 *	131 ± 21 *	135 ± 21 *	101 ± 11	132 ± 38	179 ± 45 * #

Zeitpunkt/ Variable	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LV/HCO	LV/HCO	LV/HCO	HV/LCO	HV/LCO	HV/LCO
Desfluran	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination
Venöse Bei- mischung [%]	10 ± 1	9 ± 2	9 ± 1	18 ± 3 *	19 ± 1 *	20 ± 3 *	7 ± 1 * #	6 ± 1 * #	6 ± 1 * #
Körpertemperatur	38,5 ± 0,6	38,3 ± 0,2	38,5 ± 0,2	38,7 ± 0,3	38,9 ± 0,2	39,0 ± 0,2	38,9 ± 0,2	38,7 ± 0,3	38,6 ± 0,4

HZV Herzzeitvolumen; MAP mittlerer arterieller Druck; MPAP mittlerer pulmonal-arterieller Druck; ZVD zentraler Venendruck; SVR systemischer

Gefäßwiderstand; PVR pulmonaler Gefäßwiderstand; HF Herzfrequenz; T Zeitpunkt, \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} ,

HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Tabelle 5. Gasaustauschparameter der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T₁ bis T₉, Definition siehe Text. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , das Symbol (#) die Veränderungen innerhalb eines Aufnahme -/ Eliminationszyklus, (p < 0,05)

Zeitpunkt/ Variable	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LV/HCO	LV/HCO	LV/HCO	HV/LCO	HV/LCO	HV/LCO
Desfluran	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination	0	Ende Aufnahme	Ende Elimination
paO ₂ [mmHg]	197 ± 9	185 ± 14	187 ± 19	139 ± 15 *	137 ± 14 *	133 ± 18 *	182 ± 10 #	164 ± 20 * #	170 ± 31 #
paCO ₂ [mmHg]	50 ± 4	54 ± 5	51 ± 3	68 ± 9 *	74 ± 9 *	72 ± 7 *	42 ± 3 * #	44 ± 5 * #	41 ± 4 * #
pmvO ₂ [mmHg]	41 ± 3	38 ± 7	37 ± 4	54 ± 4 *	55 ± 3 *	54 ± 4 *	26 ± 3 * #	22 ± 2 * #	23 ± 3 * #
pmvCO ₂ [mmHg]	65 ± 9	70 ± 6	70 ± 7	74 ± 7	80 ± 5	81 ± 7	67 ± 12 #	67 ± 13 #	67 ± 10 #
etCO ₂ [mmHg]	48 ± 4	46 ± 5	48 ± 4	67 ± 13 *	69 ± 13 *	70 ± 14 *	39 ± 2 * #	37 ± 4 * #	37 ± 3 * #
SaO ₂ [%]	97 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	96 ± 1	95 ± 1	95 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	96 ± 1

paO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂ arterieller Kohlendioxidpartialdruck; pmvO₂ pulmonal - venöser Sauerstoffpartialdruck, pmvCO₂

pulmonal - venöser Kohlendioxidpartialdruck, SaO₂ Sauerstoffsättigung; etCO₂ endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; T Zeitpunkt, \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.4 Interventionen zur Veränderung der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse

4.4.1 Veränderungen der alveolären Ventilation

Während des ersten Versuchszyklus betrug die alveoläre Ventilation 3,0 l/min. Durch das Absenken der Af auf durchschnittlich 15 ± 1 Atemzüge/min wurde die alveoläre Ventilation um 36 % auf $\approx 2,0$ l/min vermindert. Auch das AMV und die Totraumventilation wurden jeweils durch die durchgeführten Maßnahmen um 36 % auf 3,7 l/min bzw. 1,8 l/min gesenkt (Tabelle 3, T₄ bis T₆).

Durch die Erhöhung der Af auf 30 ± 1 Atemzüge/min im dritten Versuchszyklus stieg die alveoläre Ventilation im Vergleich zu T₁ um 30 %, auf 3,9 l/min. Das Atemminutenvolumen erhöhte sich im Vergleich zu T₁ um 41 %, die Totraumventilation um 54 % (Tabelle 3, T₇ bis T₉).

Während eines Zyklus waren sowohl das AMV, die alveoläre Ventilation, als auch die Totraumventilation stets konstant. Der Anteil des Totraumvolumens (V_D) am V_T blieb ebenfalls über das gesamte Experiment mit $0,5 \pm 0,1$ gleich.

In keinem der drei Versuchszyklen wurden die ventilationsmechanischen Parameter durch die Inhalation des volatilen Anästhetikums verändert.

4.4.2 Beeinflussung der pulmonalen Perfusion

Nach Beendigung des ersten Ein - und Auswaschzyklus (T₁ bis T₃) wurde die pulmonale Perfusion, also das rechtsventrikuläre HZV, durch die *i.v.* - Gabe von Dobutamin ab dem Zeitpunkt T₄ im Vergleich zu T₁ auf > 180 % ($6,6 \pm 0,5$ l/min) erhöht. In der Folge stiegen sowohl der MAP, der MPAP sowie die Hf an (Tabelle 4). Die Beimischung venösen Blutes (intrapulmonaler Shunt) erhöhte sich im Mittel auf 180 % (Tabelle 4, T₄ bis T₆).

Das Verschieben und Füllen eines Ballons über einen venösen Katheter aus der Vena femoralis in den rechten Vorhof der Tiere vor dem Zeitpunkt T₇ führte zu einer Verminderung des HZV auf 72 % verglichen mit dem HZV zu dem Zeitpunkt T₁. Die Reduktion des HZV resultierte, ebenfalls im Vergleich zum ersten Versuchszyklus, in einem niedrigeren MAP (Tabelle 4, T₇ bis T₉).

Der ZVD und damit die rechtsventrikuläre Vorlast blieb mit im Mittel 11 ± 3 mmHg während des gesamten Experimentes konstant.

Die Inhalation sowie die Elimination des volatilen Anästhetikums Desfluran hatten keine nachweisbaren Effekte auf die hämodynamischen Variablen während der drei experimentellen Zyklen.

4.5 Veränderungen des Gasaustausches in Abhängigkeit von den unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen

Die erhobenen Gasaustauschvariablen sind in der Tabelle 5 für alle Studienphasen dargestellt. Im ersten Zyklus (T₁ bis T₃) entsprachen die arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff (paO₂) und Kohlenstoffdioxid (paCO₂) den üblichen Werten juveniler Schweine.

Der veränderte Gasaustausch in der Lunge bei reduzierter alveolärer Ventilation und gleichzeitig erhöhtem Herzzeitvolumen (LV/HCO) führte zu den folgenden Veränderungen: Der paCO₂ nahm von 50 mmHg bei dem unveränderten Schweinmodell (T₁) auf \approx 70 mmHg zu (T₄ bis T₆), der paO₂ reduzierte sich entsprechend von \approx 200 mmHg auf \approx 140 mmHg.

Die erhöhte alveoläre Ventilation verbunden mit dem verminderten HZV bei T₇ bis T₉ (HV/LCO) führte zu einer vermehrten Abatmung des Kohlenstoffdioxids, einem verringerten paCO₂ und einem erhöhten paO₂ im Vergleich zum vorhergehenden Studienabschnitt.

Die Inhalation des Anästhesiegases hatte keinen Einfluss auf die erhobenen Parameter des Gasaustauschs sowie die periphere Sauerstoffsättigung (SaO₂), die trotz veränderter Ventilation und Hämodynamik während des gesamten Experiments 96 - 97 % betrug.

4.6 Pharmakokinetik von Desfluran in Abhängigkeit von unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen

Die Kurven für die arteriellen sowie die gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke können sowohl für die Ein - und Auswaschphase als auch für die drei aufeinanderfolgenden Versuchszyklen (normales \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, LVHCO, HVLCO) als doppelt - exponentielle Funktionen dargestellt werden (Abbildungen 5 - 8). Die Partialdrücke wurden auf den maximalen Desfluran - Partialdruck (= 1,0) eines jeden Schweines im unveränderten Zustand

(d.h. normales \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis) nach 45 min der ersten Desfluran - Inhalation (T_2) skaliert.

In gleicher Weise beziehen sich die Zeitkonstanten auf den Maximalwert des Desfluran - Partialdrucks nach der ersten Einwaschphase (T_2).

4.7 Desfluran - Aufnahme in das arterielle Blut

In der Abbildung 5 ist der direkte Vergleich der Desfluran - Partialdrücke, skaliert auf den maximalen Wert nach 45 - minütiger Inhalation, während der Inhalation des Gases in Abhängigkeit von der Zeit bei den drei unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen (normal, LV/HCO, HV/LCO) dargestellt. Die veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse (LV/HCO, HV/LCO) verlangsamten die Aufnahme des volatilen Anästhetikums, wobei sich unter LV/HCO - Bedingungen die arterielle Gasaufnahme stärker verzögerte als bei HV/LCO - Bedingungen (vgl. Abbildung 5), wohingegen die gemischt - venöse Desfluran - Aufnahme stärker durch LV/HCO beeinflusst wurde (vgl. Abbildung 7).

4.7.1 Desfluran - Aufnahme in das arterielle Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion

Die Parameter, welche die doppelt - exponentielle Funktion des skalierten Desfluran - Partialdruckverlaufs im arteriellen Blut beschreiben, unterscheiden sich zwischen unverändertem Zustand, LVHCO und HVLCO (Tabelle 6).

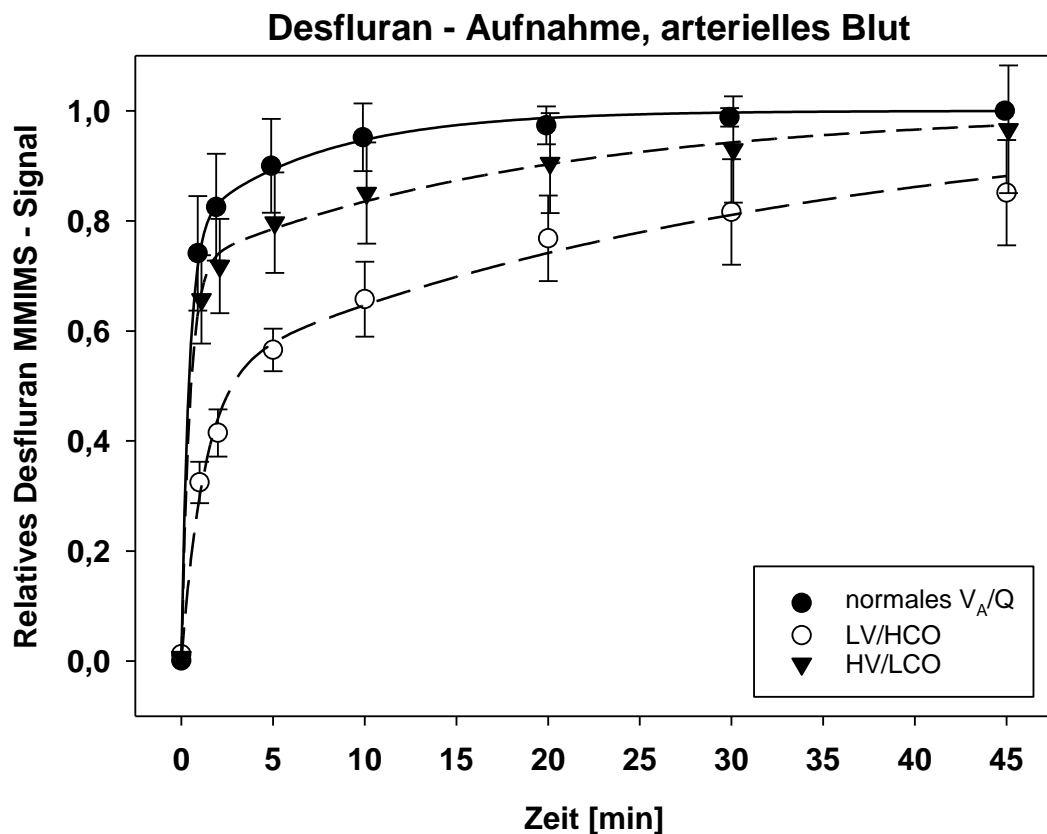


Abbildung 5. Verlauf der arteriellen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Einwaschphase bis zum Erreichen eines Plateaus nach 45 min; mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (gefüllte Kreise), LV/HCO (offene Kreise) und HV/LCO (gefüllte Dreiecke). Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen aller Versuchstiere (n = 7) dargestellt; LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q} , MMIMS: Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry

Tabelle 6. Koeffizienten a, b, c, d (wobei a + c = 1) der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks, während der Aufnahme bis zum Erreichen des individuellen Maximum nach 45 min, mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LV/HCO und HV/LCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} ; (#) bezeichnet die Unterschiede zwischen LVHCO und HVLCO (p < 0,05)

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
a	0,76 ± 0,07	0,5 ± 0,04 *	0,7 ± 0,03
b	2,44 ± 0,53	0,85 ± 0,06 *	2,39 ± 0,62 #
c	0,24 ± 0,07	0,5 ± 0,04 *	0,3 ± 0,03
d	0,21 ± 0,16	0,04 ± 0,02 *	0,09 ± 0,1 *

Abkürzungen: a, b, c, d Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.7.2 Zeitkonstanten des Verlaufs der arteriellen Desfluran - Partialdrücke in der Einwaschphase

Die Tabelle 7 gibt die Zeiträume an, nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck 10 % (p10), 50 % (p50), bzw. 90 % (p90) des individuellen maximalen Partialdrucks während der 45 - minütigen Inhalation erreicht hatte.

Während der Desfluran - Aufnahme bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} erreichte der arterielle Partialdruck des Desflurans innerhalb von 5,5 min 90 % des individuellen Maximums (p90). Unter den LVHCO - Bedingungen im zweiten Versuchszyklus, erhöhten sich alle Zeiten (p10, p50, p90) signifikant während der Desfluran - Aufnahme. So wurde etwa das Siebenfache der Zeit, im Mittel 39,1 min, benötigt, um p90 zu erreichen.

Im dritten Versuchsabschnitt (HVLCO) verlängerte sich die Zeitspanne bis p90 auf ≈ 23 min.

Tabelle 7. Zeiten [min], nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck während der Einwaschphase 10 % (p10), 50 % (p50), bzw. 90 % (p90) des individuellen maximalen Partialdrucks erreichte, bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LV/HCO und HV/LCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , (#) bezeichnet die Unterschiede zwischen LVHCO und HVLCO ($p < 0,05$). LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
p10 [min]	0,1 ± 0,02	0,2 ± 0,05 *	0,11 ± 0,08 #
p50 [min]	0,4 ± 0,2	2,9 ± 0,5 *	0,6 ± 0,2 # *
p90 [min]	5,5 ± 3,4	39,1 ± 6,8 *	22,6 ± 14,8 # *

Abkürzungen: p90, p50, p10 Zeiten, nach denen 90 %, 50 %, 10 % des individuellen maximalen Desfluran - Partialdrucks während der Aufnahme erreicht wurden. LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q} ; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient

4.7.3 Desfluran - Abgabe aus dem arteriellen Blut

Das erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (HV/LCO) beschleunigte das Auswaschen des inhalativen Anästhetikums (vgl. Abbildung 6).

4.7.4 Desfluran - Abgabe aus dem arteriellen Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion

Die Parameter a, b, c und d, welche als Exponenten den Verlauf des arteriellen Desfluran - Partialdrucks als doppelt - exponentielle Funktion der Zeit während der Desfluran - Abgabe beschreiben, unterschieden sich sowohl bei LV/HCO - Bedingungen als auch bei HV/LCO - Bedingungen von denen bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis.

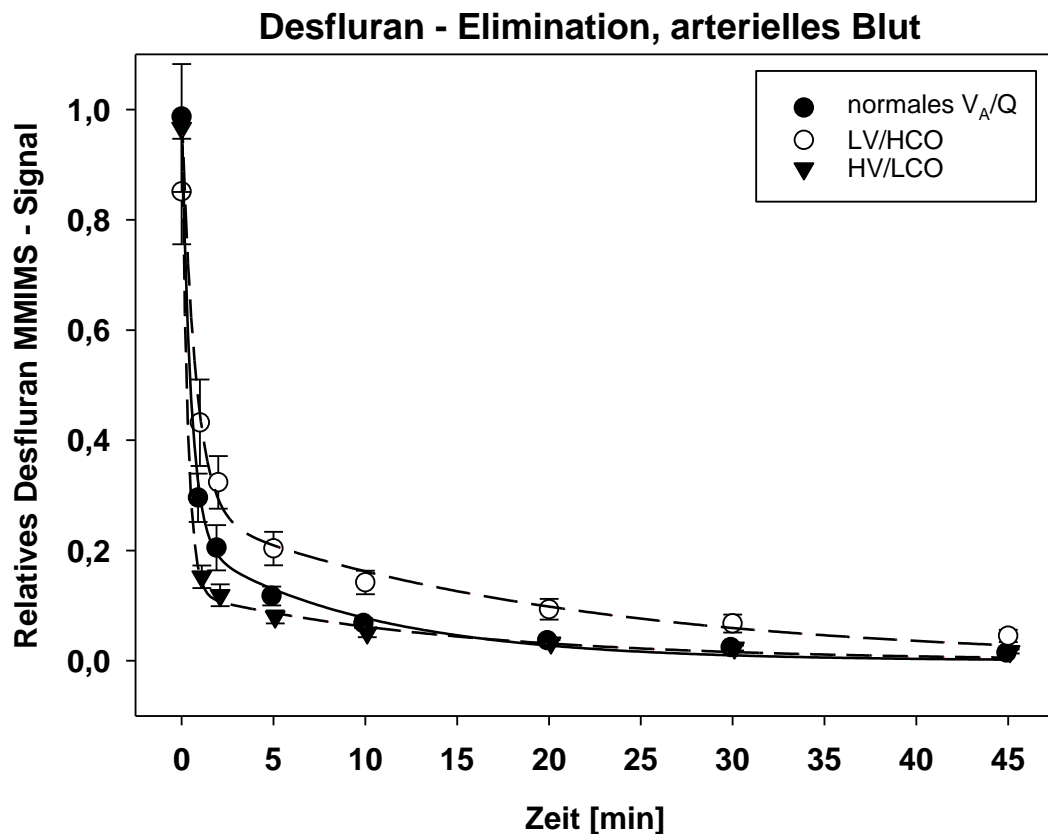


Abbildung 6. Verlauf der arteriellen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Abgabe/Elimination des volatilen Anästhetikums über 45 min; mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (gefüllte Kreise), LV/HCO (offene Kreise) und HV/LCO (gefüllte Dreiecke). Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen aller Versuchstiere (n = 7) dargestellt; LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Tabelle 8. Koeffizienten a, b, c, d (wobei $a + b = 1$) der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks während der Elimination über 45 min mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LVHCO und HVLCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} ; (#) bezeichnet die Unterschiede zwischen LVHCO und HVLCO ($p < 0,05$); LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
a	0,78 ± 0,05	0,74 ± 0,03	0,88 ± 0,02 * #
b	2,1 ± 0,34	1,44 ± 0,56 *	3,10 ± 0,23 * #
c	0,22 ± 0,05	0,26 ± 0,03	0,12 ± 0,02 * #
d	0,10 ± 0,02	0,04 ± 0,01 *	0,07 ± 0,01 * #

Abkürzungen: a, b, c, d Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations - / Perfusionen - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.7.5 Zeitkonstanten des Verlaufs der arteriellen Desfluran - Partialdrücke während der Abgabe

Die Tabelle 9 gibt die Zeiträume an, nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck 90 % (p90), 50 % (p50), bzw. 10 % (p10) des individuellen maximalen Partialdrucks nach dem Sistieren der Desfluran - Inhalation erreicht hatte. Bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis wurden innerhalb von 7,2 min 90 % des Gases eliminiert (p10). Bei LV/HCO - Bedingungen im zweiten Versuchszyklus erhöhte sich p90 im Vergleich etwa auf das Dreifache; im Mittel wurden nach 19,6 min 90 % des Gaspartialdrucks entfernt.

Im Gegensatz dazu verringerte sich jedoch die Eliminationszeit bei erhöhtem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (HV/LCO), sodass schon nach 2,8 min nur noch 10 % des maximalen Partialdrucks im arteriellen Blut nachweisbar waren.

Tabelle 9. Zeiten, nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck 90 % (p90), 50 % (p50), bzw. 10 % (p10) des individuellen maximalen Partialdrucks während der Desfluran - Elimination erreichte, in Abhängigkeit vom normalen \dot{V}_A/\dot{Q} , LVHCO und HVLCO während der Auswaschphase. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , (#) bezeichnet die Unterschiede zwischen LVHCO und HVLCO ($p < 0,05$). LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
p90	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,1
p50	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2 *	0,3 ± 0,1 # *
p10	7,2 ± 1,2	19,6 ± 3,4 *	2,8 ± 1,6 # *

Abkürzungen: p90, p50, p10 Zeiten, nach denen 90 %, 50 %, 10 % des individuellen maximalen Desfluran - Partialdrucks während der Elimination erreicht wurden; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.8 Desfluran - Aufnahme in das gemischt - venöse Blut

Der Anstieg der Partialdrücke des Desflurans im gemischt - venösen Blut wurde während der Aufnahme des inhalativen Anästhetikums sowohl von dem erniedrigten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (LV/HCO), als auch von dem erhöhten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (HV/LCO) verlangsamt, wobei die gemischt - venöse Desfluran - Aufnahme stärker durch das erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (LV/HCO) beeinflusst wurde (vgl. Abbildung 7).

4.8.1 Desfluran - Aufnahme in das gemischt - venöse Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion

Die Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktionen, welche die gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke über die Zeit darstellen, unterschieden sich sowohl für die LV/HCO, als auch die HV/LCO - Bedingungen von denen eines normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses.

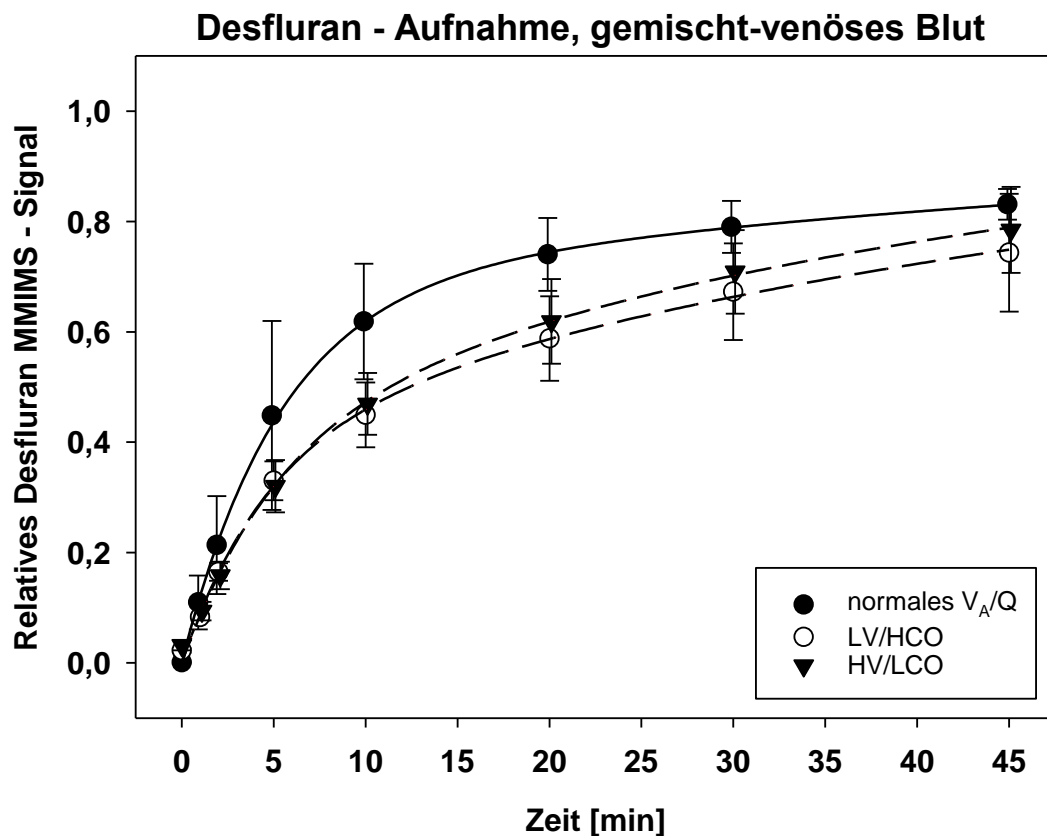


Abbildung 7. Verlauf der pulmonal - arteriellen, gemischt - venösen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Einwaschphase des volatilen Anästhetikums über 45 min; mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (gefüllte Kreise), LV/HCO (offene Kreise) und HV/LCO (gefüllte Dreiecke). Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen aller Versuchstiere (n = 7) dargestellt, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Tabelle 10. Koeffizienten a, b, c, d (wobei a + c = 1) der doppelt - exponentiellen Funktion des gemischt - venösen Desfluran - Partialdrucks, während der Aufnahme bis zum Erreichen des individuellen Maximum nach 45 min, mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LV/HCO und HV/LCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} (p < 0,05), LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
a	0,69 ± 0,08	0,38 ± 0,08 *	0,43 ± 0,07 *
b	0,18 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,11
c	0,31 ± 0,08	0,62 ± 0,08 *	0,57 ± 0,07 *
d	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02

Abkürzungen: a, b, c, d Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.9 Desfluran - Abgabe aus dem gemischt - venösen Blut

Die Abnahme der gemischt - venösen Gaspartialdrücke wurde sowohl vom erniedrigten (LV/HCO) als auch vom erhöhten (HV/LCO) \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, im Vergleich zum unveränderten Zustand, nicht wesentlich beeinflusst (vgl. Abbildung 8).

4.9.1 Desfluran - Abgabe aus dem gemischt - venösen Blut, Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion

Es konnten keine Unterschiede der Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktionen der gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke in Abhängigkeit von der Zeit zwischen dem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis und den Bedingungen der veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse nachgewiesen werden.

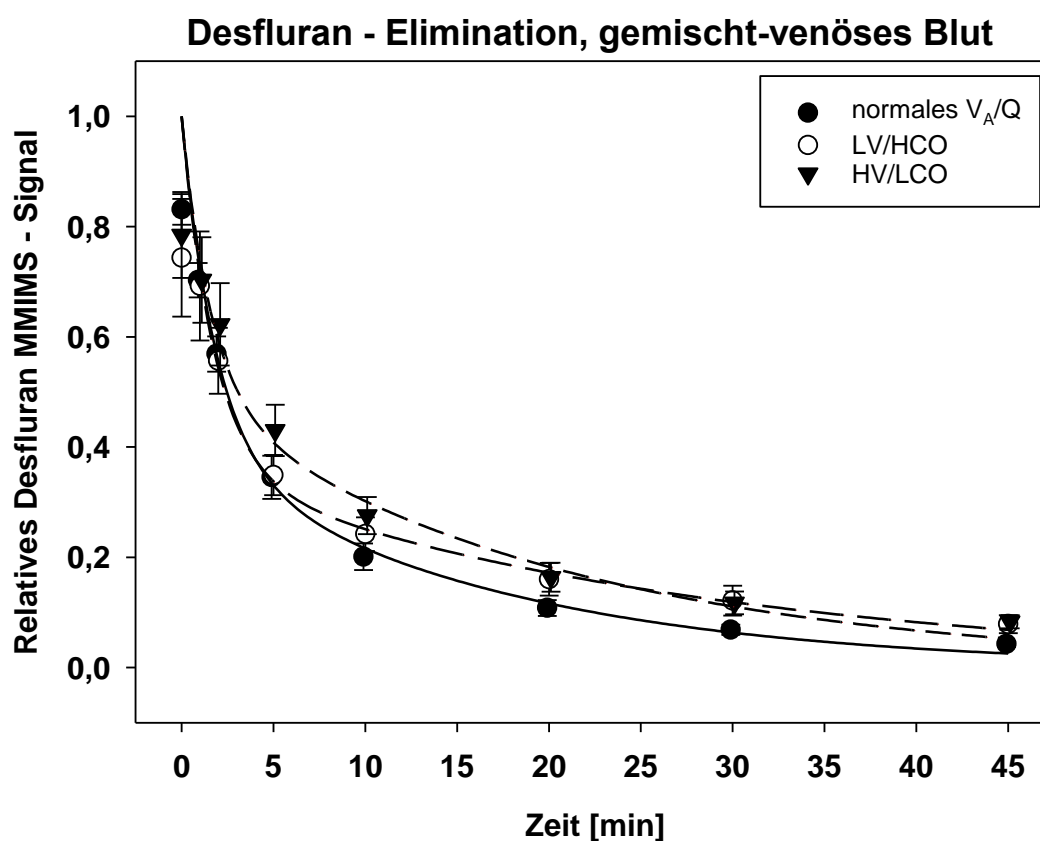


Abbildung 8. Verlauf der gemischt - venösen, pulmonal - arteriellen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Elimination des Anästhetikums über 45 min; mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (gefüllte Kreise), LV/HCO (offene Kreise) und HV/LCO (gefüllte Dreiecke). Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen aller Versuchstiere (n=7) dargestellt; LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

Tabelle 11. Koeffizienten a, b, c, d (wobei $a + c = 1$) der doppelt - exponentiellen Funktion des gemischt - venösen Desfluran - Partialdrucks, während der Elimination über 45 min, mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LV/HCO und HV/LCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt.

Parameter	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
a	0,61 ± 0,03	0,66 ± 0,07	0,54 ± 0,07
b	0,54 ± 0,06	0,63 ± 0,3	0,71 ± 0,43
c	0,39 ± 0,03	0,34 ± 0,07	0,46 ± 0,07
d	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,004	0,05 ± 0,01

Abkürzungen: a, b, c, d Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks; \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

4.10 Differenzen zwischen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücken während der Aufnahme und Abgabe

Aus der Tabelle 12 sind die Differenzen zwischen den relativen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücken über jeweils 8 Zeitpunkte während der Desfluran - Aufnahme bzw. - Abgabe zu entnehmen. Die Differenzen während des erhöhten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses (HV/LCO) unterschieden sich während der Aufnahme von denen eines normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses, die des erniedrigten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses (LV/HCO) sowohl während der Aufnahme als auch während der Abgabe des Desflurans.

Es bestand eine Assoziation zwischen hohen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen (HV/LCO) und größeren Differenzen zwischen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücken, sowohl für die Aufnahme als auch für die Abgabe des inhalativen Anästhetikums.

Tabelle 12. Mittlere Differenzen zwischen den relativen arteriellen und gemischt - venösen Partialdrücken während der Aufnahme und Elimination mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , LV/HCO und HV/LCO. Die Werte sind als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung dargestellt. Das Symbol (*) kennzeichnet die Differenzen während der Interventionen im Vergleich zu den Tieren mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} , (#) bezeichnet die Unterschiede zwischen LVHCO und HVLCO ($p < 0,05$); LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

	Normales \dot{V}_A/\dot{Q}	LVHCO	HVLCO
Aufnahme	12,37 ± 1,24	7,55 ± 0,56 *	12,95 ± 1,54 #
Abgabe	4,69 ± 0,56	3,69 ± 0,33 *	7,66 ± 1,06 * #

Abkürzungen: \dot{V}_A/\dot{Q} Ventilations -/ Perfusions - Quotient, LV/HCO: low \dot{V}_A /high \dot{Q} , HV/LCO: high \dot{V}_A /low \dot{Q}

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorgestellten Studie wurde der Einfluss verschiedener Ventilations/Perfusions - Verhältnisses (\dot{V}_A/\dot{Q}) in normalen, gesunden Schweinelungen auf die Pharmakokinetik des volatilen Inhalationsanästhetikums Desfluran untersucht.

Um neben dem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, welches im ersten Versuchszyklus untersucht wurde, in diesem Schweinmodell weitere \dot{V}_A/\dot{Q} - Relationen überprüfen zu können, wurden verschiedene Interventionen durchgeführt, um diese extremen Verhältnisse zu modellieren. Ein signifikant erniedrigtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis konnte im zweiten Abschnitt durch eine Reduzierung der Atemfrequenz (Af) und damit der alveolären Ventilation um $\approx 36\%$ und eine gleichzeitige Steigerung der pulmonalen Perfusion, d.h. einer Erhöhung des HZV mittels *i.v.* Dobutamin um $\approx 80\%$, erzeugt werden (LV/HCO). Im dritten Versuchszyklus wurde nach einer Verdoppelung der Atemfrequenz der mechanisch ventilierten Schweine die alveoläre Ventilation um $\approx 30\%$ im Vergleich zum normalen Zustand gesteigert und das HZV durch das Aufblasen eines Ballons im rechten Vorhof auf $\approx 72\%$ des Ausgangswertes im normalen Zustand verringert. Im Ergebnis resultierte ein erheblich erhöhtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (HV/LCO). Diese Interventionen führten zu drei sich signifikant unterscheidenden globalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen in der gesunden Schweinelunge: $\approx 0,9$ für den normalen, unveränderten Zustand; $\approx 0,3$ bei erniedrigtem \dot{V}_A/\dot{Q} und $\approx 1,4$ für das erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} .

Diese drei unterschiedlichen globalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse der Lunge verursachten maßgebliche Veränderungen im zeitlichen Verlauf der arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke während der Aufnahme und ebenfalls während der Elimination des Inhalationsanästhetikums. Damit kann ein signifikanter Effekt des Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses der Lunge auf die Desfluran - Pharmakokinetik nachgewiesen werden. Die Mehrzahl der Variablen, welche die doppelt - exponentielle Kinetik des arteriellen Partialdrucks des volatilen Anästhetikums während der Aufnahme und Elimination widerspiegeln, unterschieden sich statistisch signifikant zwischen den verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen. Diese umfassen sowohl die Koeffizienten

a, b, c und d, der doppelt - exponentiellen Funktion, wobei $a + c = 1$ ist, als auch die p 10, p 50 und p 90 - Werte, d.h. die Zeiträume bis 10 %, 50 % oder 90 % des maximalen Desfluran - Partialdrucks während der 45 - minütigen Inhalation, sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Elimination, erreicht wurden.

Das \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis hatte insbesondere auf den arteriellen Partialdruck des Desflurans einen erheblichen Einfluss. Verglichen mit dem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, erhöhte das erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Zeitspanne bis ein bestimmter Partialdruck (p90) des Desflurans im arteriellen Blut erreicht wurde, sowohl während der Aufnahme als auch während der Elimination, während ein erhöhtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis nur die Aufnahme des Gases verzögerte. Dieses war mit einer wachsenden Differenz zwischen arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücken während der Abgabe assoziiert.

Jedoch unterschieden sich die bestimmten gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke vom Verlauf der arteriellen Gaspartialdrücke: Die Kinetik der gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke ist nicht nur langsamer als die der arteriellen, sondern auch deutlich geringer beeinflussbar durch die \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderungen der Lunge.

5.2 Tiermodell

Diese Studie ist in einem Tiermodell durchgeführt worden, da künstliche Veränderungen des HZV und der alveolären Ventilation an gesunden Menschen aus ethischen Gründen nicht vertretbar sind. Die Lungenfunktion des Schweines ähnelt der des Menschen, sodass die Ergebnisse durchaus klinisch übertragbar sind.

Das in dieser Arbeit verwendete Schweinmodell ist für die Untersuchung der Pharmakokinetik von Inhalationsanästhetika im Hedenstierna - Laboratorium der Universität Uppsala etabliert worden. Auch unter der Mitwirkung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto - von - Guericke - Universität in Magdeburg wurden bereits zahlreiche Studien an Schweinen mit ähnlichem Versuchsaufbau in diesem Labor durchgeführt (46)(45). Die in den hier vorgestellten Versuchen gewonnenen Ergebnisse können daher mit denen aus früheren Versuchen verglichen werden.

Die erste Einwasch - und Eliminationsphase des Inhalationsanästhetikums Desfluran wurde in diesem Versuch bei einem normalen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis durchgeführt. Um eine möglichst physiologische Ventilation trotz maschineller Beatmung zu gewährleisten, ist ein dem Körpergewicht angepasstes V_T gewählt worden (10 ml/kg Körpergewicht) und die Atemfrequenz (Af) derart angepasst worden, dass ein relativ konstanter $paCO_2$ aufrechterhalten werden konnte. Das verwendete AMV in diesem Versuch entspricht ähnlichen Versuchen mit einem korrespondierenden Studienprotokoll, welche ebenfalls an Schweinen der gleichen Rasse durchgeführt wurden (46). Auch das gemessene HZV im ersten Versuchsabschnitt entspricht den in vorhergehenden Experimenten bestimmten Daten (46). Diese weitgehende Übereinstimmung der hämodynamischen und Ventilations - sowie Gasaustauschdaten demonstriert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in diesem Tiermodell.

Die erhobenen Daten belegen weiterhin, dass sich das Tiermodell des Schweines durch eine hohe Stabilität, sowohl der hämodynamischen Variablen als auch der Gasaustauschparameter auszeichnet (vgl. die Tabellen Hämodynamik und Ventilation). Ebenfalls hat die Inhalation des volatilen Anästhetikums Desflurans keinen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Parameter (siehe Zeitpunkte T_2 , T_3).

5.3 Desfluran - Pharmakokinetik bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis

Das HZV ist im ersten Versuchszyklus nicht manipuliert worden, hat sich jedoch geringfügig durch die Einleitung der Allgemeinanästhesie und die kontinuierliche Inhalation der Anästhetika Propofol, Midazolam und Fentanyl im Vergleich zum wachen Zustand der Tiere geändert. Jedoch ist dieser Effekt im gesamten Verlauf des Experiments konstant und hat demzufolge keine differierenden Auswirkungen auf die Desfluran - Pharmakokinetik.

Aus der Reproduzierbarkeit des Verlaufs der hämodynamischen und ventilatorischen sowie der Gasaustausch - Parameter folgt, dass die entsprechenden Variablen während des ersten Versuchszyklus weitestgehend physiologischen Werten während einer Allgemeinanästhesie im gesunden Schwein entsprechen. Der zu diesem Zeitpunkt gemessene \dot{V}_A/\dot{Q} konnte entsprechend als Normalwert betrachtet werden.

Nach 45 - minütiger Inhalation des Desflurans erreichte der arterielle Desfluran - Partialdruck ein Plateau bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} . Die Zeit, nach welcher der Partialdruck auf 90 % (p90) dieses Plateaus anstieg, wurde als die primäre Variable der vorliegenden Studie definiert. Sowohl der p90 (≈ 5 min) in der Einwaschphase als auch der korrespondierende p10 (≈ 7 min) in der Auswaschphase entsprechen ebenfalls den in vorhergehenden Experimenten bestimmten Werten (p90: ≈ 4 min; p10: ≈ 6 min) (46) in diesem Schweinemodell.

5.4 Veränderungen der Ventilation und Perfusion

5.4.1 Extremvarianten des \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses

In dieser Studie sind die beiden Extremvarianten eines stark erniedrigten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses (LV/HCO) und eines stark erhöhten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses (HV/LCO) gewählt worden, um mögliche Einflüsse einer veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Relation auf die Pharmakokinetik des Desflurans zu beschreiben. Weiterhin konnte so nachvollzogen werden, welche der beiden gewählten Veränderungen, entweder der Verteilung der Ventilation oder der Perfusion, einen größeren Einfluss auf die Aufnahme und Elimination des inhalativen Anästhetikums hat. Die Ventilation und das HZV sind vergleichsweise einfach zu beeinflussende und leicht zu messende Parameter.

5.4.2 Beeinflussung der Ventilation

Die alveoläre Ventilation ist in diesen Versuchen über eine Änderung der Atemfrequenz (Af) manipuliert worden. Nach der ersten Ein - und Auswaschphase des Desflurans ist die Af gedrosselt worden, um das AMV zu vermindern. Im dritten Versuchszyklus konnte das AMV über eine Erhöhung der Af gesteigert werden. Allerdings nimmt mit steigender Af, bei den hier vorliegenden konstanten V_T , die Totraumventilation zu. Unter der Totraumventilation wird die Summe aus dem Anteil des AMV verstanden, der in den luftleitenden Wegen verbleibt (anatomischer Totraum) sowie dem Anteil des AMV, der in Alveolen in nicht perfundierten Lungenabschnitte transportiert wird (alveolärer Totraum) (50). Der Anteil des Tidalvolumens (V_T), der als Totraum (V_D) verbleibt, kann dementsprechend nicht am Gasaustausch teilnehmen. Daher

ist zu vermuten, dass bei der Inhalation von Anästhesiegasen bei erhöhter Totraumventilation auch ein größerer Teil des AMV und damit der Anästhesiegase nicht an dem Gasaustausch teilnehmen und in das Blut aufgenommen werden können.

Wie den Daten zu den Ventilationsparametern zu entnehmen ist, konnte das AMV infolge der Atemfrequenzsteigerung um $\approx 41\%$ angehoben werden. Das alveoläre Minutenvolumen, das für die Kinetik von Inhalationsanästhetika den wesentlichen Anteil des AMV darstellt, ist hingegen nur um $\approx 30\%$ erhöht worden. Der Anteil des V_D am V_T hat jedoch während des gesamten Experimentes $\approx 50\%$ betragen und ist damit stabil geblieben.

Die Höhe des $p_a\text{CO}_2$ wird im klinischen Alltag oft als Parameter für das Ausmaß der Totraumventilation genutzt (50). Auch die in diesen Versuchen gemessenen $p_a\text{CO}_2$ -Werte sprechen gegen eine signifikante Erhöhung der Totraumventilation im Verhältnis zum AMV, da die Partialdrücke zu Beginn der dritten Versuchsreihe mit ≈ 42 mmHg sogar geringer gewesen sind als bei den Tieren im Normalzustand in der ersten Versuchsreihe mit ≈ 50 mmHg.

Die Unterschiede in der Dynamik der Desfluran-Aufnahme- und Abgabe können daher nicht durch einen veränderten Anteil der Totraumventilation, sondern lediglich durch das veränderte alveoläre Minutenvolumen erklärt werden.

Über den Einfluss des verwendeten Inhalationsanästhetikums auf die glatte bronchiale Muskulatur und damit die Verteilung der Ventilation in der Lunge, stehen verschiedene Daten zur Verfügung: Einerseits führt Desfluran in isolierten menschlichen Bronchien zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur (51), andererseits konnte *in vivo* dieser bronchodilatatorische Effekt während einer Inhalationsanästhesie nicht nachgewiesen werden. Desfluran führte im Gegenteil bei einigen Probanden zu einer gering ausgeprägten Bronchokonstriktion (52).

Diese Zusammenhänge werden im klinischen Alltag bei Inhalationsanästhesien in Bezug auf die Pharmakokinetik des Desflurans beachtet. In den hier vorgestellten Daten können die inhärenten pulmonalen Einflüsse des Desflurans jedoch nicht die Unterschiede in der Pharmakokinetik bei verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnissen der Lunge erklären, da die Versuchstiere in jedem Versuchszyklus die gleiche inspiratorische Fraktion des Gases inhalierten.

Darüber hinaus sind die geringen, zugeführten Konzentrationen von ≈ 1 Vol.% als subanästhetisch zu betrachten, sodass eine Wirkung auf die Lungenphysiologie der Tiere und damit eine Beeinflussung der bronchialen Strukturen eher unwahrscheinlich ist.

5.4.3 Beeinflussung des Herzzeitvolumens

Dobutamin ist ein β - adrenerges, positiv inotropes Medikament, das häufig zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt wird, um das HZV zu steigern und die Gewebepfusion zu verbessern (53). Im gesunden Versuchstier konnte gezeigt werden, dass Dobutamin die HZV - steigernde Wirkung vor allem durch eine Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens hervorruft, wobei die Herzfrequenz nur geringfügig beeinflusst wird (54). Weiterhin wird eine Reduktion des peripheren Widerstandes während der Dobutamin - Infusion beobachtet, die als Reflex auf die erhöhte Kontraktilität des Myokards interpretiert wird (55). In dem hier verwendeten Tiermodell hat Dobutamin das HZV um ≈ 80 % während des zweiten Versuchszyklus gesteigert.

Während des letzten Versuchszyklus ist das HZV erfolgreich mit Hilfe eines Ballonkatheters im rechten Vorhof um ≈ 28 % im Vergleich zum ersten Versuchszyklus gesenkt worden. Es ist eine mechanische statt einer medikamentösen Reduktion des HZV gewählt worden, um die pulmonale Zirkulation möglichst nicht zu beeinflussen. Bei der Verwendung beispielsweise eines β - Adrenorezeptoren - Blockers wäre die Beeinflussung der pulmonalen Perfusion unvermeidbar gewesen (56).

Wenn ein erhöhtes oder erniedrigtes HZV zu einer Änderung der Perfusion einzelner Gewebe oder Kompartimente führt, verursachen diese Veränderungen ebenfalls eine von der Norm abweichende Distribution des in das Blut aufgenommenen Anästhesiegases in die unterschiedlichen Kompartimente. Auch die Elimination des in den Geweben gespeicherten Gases wäre demnach verändert, da diese nicht nur von dem Blutfluss der Gewebe, sondern auch von der in den Geweben oder Kompartimenten gespeicherten Gasmenge abhängt (57). Das Fettgewebe wird bei einem verminderten HZV im Rahmen der Zentralisation mit einem noch geringeren Anteil des HZV durchblutet, als im Normalzustand. Da das Fettgewebe als ein sehr langsames Kompartiment gilt und zusätzlich einen hohen Gewebe / Gas - Partitionskoeffizienten

aufweist (58), speichert es Desfluran und gibt das Gas während der Elimination auch nur langsam ab. Wenn im Rahmen des verminderten HZV jedoch die Durchblutung des Fettgewebes im Verhältnis zu anderen Kompartimenten noch mehr abnimmt, kann es nur einen geringeren Anteil des Gases speichern, sodass die Eliminationszeit der Partialdrücke des gemischt - venösen Blutes weniger durch ein vermindertes HZV beeinflusst werden als die arteriellen. Dieser Effekt gilt jedoch nur, wenn das inhalative Anästhetikum über einen kurzen Zeitraum zugeführt wird. Je länger die Inhalation des Gases andauert, desto mehr Gas kann das Fettgewebe speichern. In den hier vorgestellten Versuchen wurde die Desfluran - Inhalation nach 45 min, beim Erreichen eines arteriellen Desfluran - Partialdruckplateaus, gestoppt. Diese Zeitspanne ist jedoch zu kurz, um längerfristige Effekte der Speicherung des volatilen Anästhetikums im Fettgewebe berücksichtigen zu können.

Auch die Hypo - bzw. Hyperkapnie, die aufgrund der Veränderungen des alveolären Minutenvolumens auftraten, haben einen Einfluss auf die Verteilung der Perfusion in die verschiedenen Organe. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass eine Hypokapnie zu einem geringeren Blutfluss in das Gehirn von Schweinen führt (59). In den hier vorgestellten Versuchen steigen die paCO_2 - Werte im ersten Versuchszyklus von ~ 50 mmHg auf $\sim 68 - 74$ mmHg an. Von einer Hyperkapnie spricht man ab einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck von > 46 mmHg (60), sodass Einflüsse der Hyperkapnie auf die Perfusion verschiedener Organe und damit auf die Pharmakokinetik nicht ausgeschlossen werden können. Da die in dieser Studie gemessenen paCO_2 - Werte im Durchschnitt nie unter 41 mmHg fielen, kann eine Hypokapnie, die als $\text{paCO}_2 < 32 - 35$ mmHg definiert wird (60), und deren Einflüsse auf die Kinetik Desflurans ausgeschlossen werden.

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die Inhalation von Desfluran selbst die Durchblutung einzelner Gewebe und Organe beeinflusst, indem das inhalative Anästhetikum eine Vasodilatation und Verringerung des mittleren arteriellen Blutdrucks hervorruft und zusätzlich zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität führt (61). In den hier vorgestellten Versuchen werden die Partialdrücke des volatilen Anästhetikums im Blut zwischen verschiedenen künstlich hervorgerufenen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen verglichen. Bei

allen Versuchszyklen ist das Anästhetikum in gleicher inspiratorischer Konzentration zugeführt worden, sodass sein Einfluss auf die Perfusion der Gewebe und auf die myokardiale Kontraktilität nicht die Unterschiede in den gemessenen Partialdrücken erklären kann. Desfluran ist zudem lediglich in einer subanästhetischen, inspiratorischen Gaskonzentration (~ 1 Vol.%) zugeführt worden, sodass ein Einfluss auf das HZV unwahrscheinlich ist.

Die Unterschiede in der Durchblutung einzelner Gewebe können die Desfluran - Elimination beeinflussen (57). Jedoch ist die Gesamtheit der Einflüsse auf die Perfusion einzelner Organe und deren Auswirkungen auf die Gasaufnahme und - Abgabe komplex. Um diesen Faktor dennoch abschätzen zu können, sind die arteriellen Gaspartialdrücke mit den gemischt - venösen verglichen worden: Bei erhöhten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen müssten der arterielle und alveoläre Gaspartialdruck dem Partialdruck des inspiratorischen Gasgemisches entsprechen und sich deutlich von dem des gemischt - venösen Blutes unterscheiden. Bei niedrigen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen hingegen müssten sich der arterielle und der alveoläre Gaspartialdruck dem gemischt - venösem anpassen. Die Differenz zwischen den gemischt - venösen Partialdrücken in der Arteria pulmonalis und den arteriellen Partialdrücken spiegelt die Gasaufnahme, bzw. die Gasabgabe, in der Lunge, unabhängig von der Durchblutung anderer Organe, wider. Diese Differenz ist daher eine bessere Vergleichsvariable, als der Vergleich der arteriellen Partialdrücke untereinander, um die Pharmakokinetik des Anästhesiegases unabhängig von der Perfusion der Organe und Gewebe des großen Körperkreislaufs zu ermitteln. Die Daten zeigen, dass ein hohes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Differenz zwischen gemischt - venösem und arteriellem Partialdruck im Vergleich zu einem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis im normalen Schweinmodell während der Elimination deutlich erhöht. Die Schlussfolgerung ist, dass ein erhöhtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Auswaschphase von Anästhesiegasen beschleunigt.

5.4.4 Beeinflussung des Gasaustausches

Die Daten lassen erkennen, dass insbesondere die Veränderungen in der Ventilation den Gasaustausch in der Lunge der Versuchstiere beeinflusst haben: Nachdem das AMV verringert worden ist, ist der arterielle pO_2 abgefallen, während der $pACO_2$ von 50 mmHg im ersten Versuchszyklus im gesunden

Zustand der Tiere auf ~ 70 mmHg nach Verringerung des AMV anstiegen ist. Die Erhöhung des AMV über eine Verdopplung der Af im dritten Versuchszyklus im Vergleich zum normalen Zustand hat den paCO_2 auf ~ 42 mmHg und damit auf deutlich niedrigere Werte als im ersten Versuchszyklus, gesenkt.

Der Austausch von Kohlenstoffdioxid zwischen der Alveole und dem Blut nimmt bei verminderter Ventilation ab und bei gesteigerter Ventilation zu. Eine Verringerung bzw. Steigerung der Perfusion scheint entweder keinen maßgeblichen Effekt auf den paCO_2 gehabt zu haben, oder dieser ist mit der sich entgegengesetzt verändernden alveolären Ventilation ausgeglichen worden. Insgesamt kann postuliert werden, dass die Veränderungen der Ventilation in diesem Modell einen größeren Effekt auf den Gasaustausch in der Lunge haben als die des HZV. Dazu passend kann gezeigt werden, dass das künstlich erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis, eine Verringerung der Ventilation bei gesteigerter Perfusion, einen größeren negativen Einfluss auf den Gasaustausch Desflurans in der Lunge, hat, als das erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis.

5.4.5 Beeinflussung des \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses

Für den idealen Gasaustausch in der Lunge sollten Perfusion und Ventilation übereinstimmen und einen \dot{V}_A/\dot{Q} nahe 1 ergeben. *In vivo* treten jedoch viele Bereiche der Lunge mit unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen auf. Bei den hier dargestellten Versuchen konnte das Verhältnis von Ventilation zur Perfusion in einzelnen Lungenabschnitten nicht direkt bestimmt werden. Aus vorhergehenden Experimenten konnte jedoch ein \dot{V}_A/\dot{Q} der gesamten Lunge ≈ 1 bei gesunden Schweinen übernommen werden, da bei diesen weder signifikante intrapulmonale Shunts noch eine übermäßige Totraumventilation auftraten (62). Damit ist davon auszugehen, dass auch in dem hier als normal definierten Zustand der Schweine im ersten Versuchszyklus, ein Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge ≈ 1 bestanden hat. Auch die erhobenen paCO_2 und paO_2 - Werte sprechen für einen ungestörten Gasaustausch und ein normales \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis (vgl. Tabelle 5).

Während einer Allgemeinanästhesie nimmt jedoch die Inhomogenität der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verteilung innerhalb der Lunge zu. Dabei haben verschiedene Ein-

flussfaktoren, wie die mechanische Ventilation mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) und die Allgemeinanästhesie an sich unterschiedliche Effekte auf die \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse in der Lunge (63). Da sich die Tiere in allen untersuchten \dot{V}_A/\dot{Q} - Zuständen in Allgemeinanästhesie befanden und der PEEP nicht verändert wurde, können der Einfluss der Allgemeinanästhesie oder der Überdruckventilation nicht die Unterschiede in der Desfluran - Pharmakokinetik erklären.

In Vivo - Messungen bei Schweinen mit Ein - Lungen - Ventilation haben jedoch gezeigt, dass Desfluran bei einer inspiratorischen Konzentrationen von ~ 10 Vol.% eine Verringerung des HZV hervorruft und die Oxygenierung beeinträchtigt (64). Eventuelle Effekte des volatilen Anästhetikums auf das \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge und eine daraus resultierende Beeinflussung der Pharmakokinetik werden in den hier vorgestellten Versuchen als vernachlässigbar gewertet, da eine sehr niedrige Desfluran - Konzentration (~ 1 Vol.%) appliziert wurde, um die kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen des Anästhesiegases zu minimieren. Zudem folgten die Ein - und Auswaschphase in allen drei verglichenen Versuchszyklen demselben Protokoll. Des Weiteren haben frühere Tierexperimente gezeigt, dass inspiratorische Desfluran - Konzentrationen bis zu 6 Vol.% keinen Einfluss auf die Verteilung der Ventilation und Perfusion der Lunge von Schweinen hatten (62).

Aus den obigen Überlegungen lässt sich ableiten, dass der Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge keine Rückschlüsse auf die regionale Verteilung von Ventilation und Perfusion zulässt. Diese könnte z.B. mit Hilfe der MIGET untersucht werden, allerdings würden solche Daten in dieser Studie keine zusätzlichen Informationen zu der Pharmakokinetik Desflurans bieten.

5.5 Modelle der Pharmakokinetik Desflurans

Die Pharmakokinetik volatiler Anästhetika wird anhand von Modellen beschrieben. Einige Studien weisen jedoch darauf hin, dass diese die Aufnahme und Elimination der Gase nur unvollständig beschreiben: So konnten *in vivo* - Versuche zeigen, dass die Aufnahme der Anästhesiegase nach 30 bis 45 min langsamer sinkt als von den Kompartiment - und dem SqRT - Modellen vorhergesagt wird (23). Des Weiteren postuliert Eger in seinem Komparti-

mentmodell, dass die Aufnahme eines volatilen Anästhetikums durch die Perfusion der Gewebe limitiert wird (15). Dieses Kompartimentmodell berücksichtigt dabei nicht den in dieser Arbeit untersuchten Einfluss verschiedener \dot{V}_A/\dot{Q} auf die Pharmakokinetik der inhalativen Anästhetika. Den dargestellten Experimenten ist jedoch zu entnehmen, dass sowohl ein erhöhtes als auch ein erniedrigtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Pharmakokinetik des Desflurans verändert. Dabei hat das erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge einen größeren verlangsamenden Einfluss auf die Desfluran - Aufnahme, als das artifiziell erhöhte. Die etablierten pharmakokinetischen Modelle sollten demnach, bei Patienten mit Erkrankungen, welche die \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse verschiedener Lungenabschnitte verändern, überarbeitet und angepasst werden, um eine angepasste Dosierung volatiler Anästhetika zu ermöglichen.

5.6 Pharmakokinetik des Desflurans in der vorliegenden Studie

Im Schweinmodell für gesunde Lungen mit einem effizienten Gasaustausch und einer gleichmäßigen Verteilung der Ventilation und Perfusion haben Veränderungen des Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses der Lunge einen Effekt auf die Pharmakokinetik des Desflurans. Die primären Variablen in dieser Arbeit stellen die Zeiträume dar, in denen der arterielle Desfluran - Partialdruck auf 90 % (p90) des Plateau - Partialdrucks nach 45 - minütiger Desfluran - Inhalation gestiegen (Einwaschphase) und, nach der Beendigung der Inhalation auf 10 % (p10), wieder abgefallen (Auswaschphase) ist. Sowohl der verringerte als auch der erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge haben diese Zeiten für die Einwaschphase verlängert. Der niedrige \dot{V}_A/\dot{Q} hat auch die Auswaschphase (p10 - Wert) verlängert, der erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} hat die Auswaschphase hingegen beschleunigt. Diese p90 - bzw. p10 - Daten sind einfache, jedoch ungenauere Vergleichsparameter als die berechneten Koeffizienten der doppelt - exponentiellen Funktionen, welche den arteriellen bzw. gemischt - venösen Verlauf der Desfluran - Partialdrücke zeitabhängig beschreiben. Anhand der p90 - und p10 - Werte ist jedoch direkt abzulesen, in welchem Maße die veränderte \dot{V}_A/\dot{Q} - Relation die Aufnahme des Desflurans in das arterielle Blut verändert und so die Ein - und Ausleitung einer Allgemein-

anästhesie verlängert, bzw. bei erhöhtem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis die Ausleitung verkürzt. Mit Hilfe dieser Erkenntnisse können bei Patienten mit Erkrankungen, die das \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge beeinflussen, die inspiratorischen Konzentrationen Desflurans entsprechend angepasst werden, um eine optimale Dosierung der Anästhetika und Tiefe der Allgemeinanästhesie zu gewährleisten.

5.6.1 Einflussfaktoren auf die Desfluran - Aufnahme in diesen Versuchen

Die Aufnahme eines volatilen Anästhetikums wird durch drei Faktoren beeinflusst: Der Blut -/ Gas - Löslichkeitskoeffizient bestimmt den Anstieg der Konzentration des Anästhetikums im Alveolargas. Die verbleibenden Faktoren, das HZV und die Partialdruckdifferenz zwischen alveolärem und venösem Blut bestimmen die Geschwindigkeit der Gasaufnahme in das Blut. Dabei wird postuliert, dass sowohl ein Anstieg des HZV als auch die Differenz zwischen den Partialdrücken im Alveolargas und dem venösen Blut zu einer schnelleren Gasaufnahme führen (17). Entsprechend kann in einem Computermodell gezeigt werden, dass sowohl eine Steigerung des HZV als auch der Ventilation, bei konstanter Zufuhr des inhalativen Anästhetikums, eine beschleunigte Gasaufnahme in das arterielle Blut hervorrufen (65). In diesem Computermodell fällt der Effekt der gesteigerten Ventilation jedoch geringer aus, wenn das HZV gedrosselt wird, da angenommen wird, dass die Gasaufnahme durch die Perfusion limitiert wird.

In dem vorliegenden Experiment hat sich bei erhöhtem HZV und verminderter Ventilation die mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen von 90 % des maximalen arteriellen Gaspartialdrucks nach 45 - minütiger Inhalation von ≈ 6 min auf ≈ 39 min erhöht, jedoch bei verminderter Perfusion und erhöhter Ventilation nur auf ≈ 23 min verlängert. Diese Beobachtung widerspricht der Auffassung, dass ein erniedrigtes HZV den beschleunigenden Effekt einer erhöhten Ventilation auf die Gasaufnahme vermindert. Im Gegenteil kann eine, während der Allgemeinanästhesie gesteigerte mechanische Ventilation, die durch das verminderte HZV verzögerte Desfluran - Aufnahme ausgleichen. Im klinischen Alltag ist dieser Zusammenhang von Relevanz, wenn die Allgemeinanästhesie bei einem

Patienten mit vermindertem HZV, beispielsweise aufgrund einer Herzinsuffizienz, mit einem Inhalationsanästhetikum eingeleitet werden soll. Hierzu wäre es wichtig, eine schnelle Gasaufnahme zu ermöglichen, um das Exzitationsstadium bei subanästhetischen Konzentrationen (12) zu verkürzen.

Die Ergebnisse experimenteller Studien, bei denen eine durch Methacholin induzierte Bronchokonstriktion die Aufnahme von Isofluran und Desfluran verzögert, lassen darauf schließen, dass das \dot{V}_A/\dot{Q} - Missverhältnis einen signifikanten Einfluss auf die Aufnahme von Narkosegasen hat (46).

Als wesentlich für die Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen verschiedenen volatilen Anästhetika gilt deren unterschiedliche Blutlöslichkeit (66). Im Jahr 2020 wurde in einer Studie an herzchirurgischen Patienten gezeigt, dass mit der Abnahme der Blutlöslichkeit der Anästhesiegase deren Totraumventilation zunimmt, da die Verteilung der Gase hin zu Arealen mit niedrigem \dot{V}_A/\dot{Q} steigt (67). Das in dieser Arbeit untersuchte Desfluran ist ein Anästhesiegas mit sehr niedriger Blutlöslichkeit, sodass angenommen werden kann, dass seine Totraumventilation höher ist als diejenige besser löslicher Anästhesiegase. Passend zu diesen Erkenntnissen hatte die Bronchokonstriktion und damit hervorgerufene \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderung in den Versuchen zur Pharmakokinetik des Desflurans und des Isoflurans bei Methacholin - induzierter Bronchokonstriktion einen stärkeren Einfluss auf die Pharmakokinetik des Desflurans als auf jene des besser löslichen Isoflurans (46). Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse einen relativ stärkeren Effekt auf die Pharmakokinetik schlecht löslicher Gase ausüben. Desfluran sollte daher eine größere Variabilität in der Pharmakokinetik bei Patienten und Patientinnen mit abweichenden \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen aufweisen.

5.6.2 Einflussfaktoren auf die Desfluran - Abgabe in diesen Versuchen

Insgesamt zeigen die verschiedenen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse der Lunge einen größeren Einfluss auf die Aufnahme Desflurans in das Blut als auf die Elimination. Der Abfall des Desfluran - Partialdrucks im arteriellen Blut wird jedoch ebenfalls durch ein niedriges Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} verlangsamt. Bei niedrigen

\dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen ist die Durchblutung der Lunge erhöht, das Blut fließt jedoch an wenig ventilerten Alveolen vorbei. Aufgrund der geringen Ventilation kann nur ein kleiner Teil des gelösten Desflurans in die Alveolarluft diffundieren, die arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke differieren daher weniger im Vergleich zu denen im Normalzustand.

Das erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis infolge der vermehrten Ventilation bei vermindertem HZV beschleunigt hingegen die Elimination des Desflurans aus dem arteriellen Blut. Bei erhöhtem \dot{V}_A/\dot{Q} fließt das Blut im kleinen Kreislauf vorwiegend durch sehr gut ventilierte Bereiche der Lunge. Durch das hohe alveoläre Minutenvolumen in diesen Bereichen diffundiert das im gemischt - venösen Blut angereicherte Desfluran zu einem großen Anteil in die Alveolarluft, sodass das arterielle Blut nach Durchströmen des Lungenkreislaufs einen niedrigen Desfluran - Partialdruck aufweist, die Partialdrücke zwischen arteriellem und gemischt - venösem Blut weichen während der Elimination stärker voneinander ab.

5.7 Vergleich zwischen MMIMS und endexpiratorischer Konzentration

In vielen Studien zur Pharmakokinetik von Anästhesiegasen wird der endexpiratorische Gaspartialdruck als Näherung für den alveolären Gaspartialdruck herangezogen. Die Dynamik des alveolären Partialdrucks wird als Parameter für den Verlauf der Aufnahme des Inhalationsanästhetikums in das Blut herangezogen (68) (69) (70) (71). Verschiedene Experimente haben jedoch gezeigt, dass sich die endexpiratorischen und alveolären Gaspartialdrücke vom arteriellen unterscheiden (72) (73). Auch die oft verwendeten Kurven aus dem Verhältnis der Konzentrationen aus Inspirations - und Alveolargas spiegeln die Aufnahme des Gases nicht korrekt wieder (15).

Um die Tiefe der Allgemeinanästhesie und die hypnotische Wirkung der Inhalationsanästhetika abschätzen zu können, wird oft die gemessene endexpiratorische Gaskonzentration mit dem MAK - Wert verglichen. Dieser gibt die minimale alveoläre Konzentration des Anästhesiegases an, bei der nur noch die Hälfte der untersuchten Individuen auf einen definierten Schmerzreiz mit Abwehrbewegungen reagieren. Es konnte allerdings in mehreren tierexpe-

rimentellen Versuchen gezeigt werden, dass der MAK - Wert ein unzureichender Parameter für die Tiefe der Allgemeinanästhesie darstellt: Bei der Bewegung als Reizantwort auf Schmerzen spielt die spinale Ebene eine ausgeprägte Rolle. Das Anästhetikum muss demnach nicht auf das Bewusstsein wirken, um eine Reizantwort unterdrücken zu können (74)(75).

Nicht nur, um die Aufnahme Desflurans in das Blut direkt zu messen, sondern auch um den Grad der Sedierung abschätzen zu können, ist es daher sinnvoll, den Verlauf des arteriellen Partialdrucks des Anästhesiegases zu analysieren. Dieser beeinflusst direkt die Konzentration des Anästhetikums am Wirkort, dem zentralen Nervensystem (ZNS). Bisher war es technisch jedoch sehr aufwendig, den Partialdruck von Inhalationsanästhetika in Blutproben zu bestimmen. Mit der MMIMS ist eine neue, einfachere und genauere Methode etabliert worden (49). Direkte Vergleiche zwischen der etablierten Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET) - und der MIGET by MMIMS - Methode haben gezeigt, dass bei Messungen von \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, die MMIMS - Methode jedoch mit deutlich geringerem Aufwand einhergeht (47) und sich für die Messung von Gaspartialdrücken eignet (49). Daher konnten die arteriellen und gemischt - venösen Desfluran - Partialdrücke direkt und zu vielen Zeitpunkten mit Hilfe der MMIMS bestimmt und somit die Aufnahme des Gases aus der Lunge in das Blut direkt verfolgt werden.

5.8 Limitationen der Experimente

Eine wichtige Limitation für die Übertragbarkeit der Daten besteht in den unterschiedlichen Blut -/ Gas - Löslichkeitskoeffizienten des Desflurans beim Menschen ($0,42 \pm 0,52$) und in Schweinen ($0,35 \pm 0,40$) (76). Zusätzlich hängt die Desfluran - Löslichkeit maßgeblich von der Körpertemperatur ab, welche sich bei Menschen (37 °C) und Schweinen ($38 - 38,5\text{ °C}$) unterscheidet (77). In den hier vorliegenden Versuchen ist die Temperatur der Tiere in der kontinuierlichen Messung stets stabil gewesen, sodass ein Einfluss dieser nicht die Unterschiede in den Partialdruckdifferenzen der Blutproben bei unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen erklären kann. Insgesamt sind die hier gezeigten Effekte des \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses auf die Pharmakokinetik Desflurans in

Schweinen jedoch aufgrund der teilweise unterschiedlichen physiologischen Verhältnisse nicht direkt auf den Menschen übertragbar.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass die unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse der Lunge in dieser Arbeit aus einer spirometrisch bestimmten alveolären Ventilation (\dot{V}_A) und dem mittels Thermodilution bestimmten HZV berechnet und nicht direkt gemessen worden sind. Die \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderungen sind nur an gesunden Schweinen und somit normalen Lungen untersucht worden und sind daher nicht direkt mit \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderungen, die bei verschiedenen kardiopulmonalen Erkrankungen auftreten, vergleichbar.

Eine weitere Einschränkung besteht in der nicht möglichen Verblindung der Versuche und der festgelegten Reihenfolge in der Veränderungen der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse: Nach dem ersten Versuchszyklus ist bei allen Tieren zunächst ein vermindertes \dot{V}_A/\dot{Q} und erst in einem dritten Schritt ein erhöhtes \dot{V}_A/\dot{Q} induziert worden. Der zur Absenkung des HZV in den rechten Vorhof eingebrachte Ballonkatheter hat zu einer Destabilisierung der kardialen Funktion der Tiere geführt. Ein Wechsel der Reihenfolge der \dot{V}_A/\dot{Q} - Zustände war daher nicht sinnvoll.

Um die Elimination eines Pharmakons umfassend zu untersuchen, wäre eine Sättigung aller Organe, bzw. des gesamten Körpers, als Ausgangspunkt optimal. Aufgrund der zeitlich begrenzten Desfluran - Inhalation ist dieser Zustand in dem hier verwendeten Modell nicht erreicht worden, da die Partialdrücke des Desflurans im gemischt - venösen Blut vor dem Beenden der Gasinhalation nach 45 min nicht denen im arteriellen Blut entsprochen haben. Jedoch ist die Gasinhalation bis zum Erreichen eines stabilen Plateaus der arteriellen Partialdrücke aufrechterhalten worden.

5.9 Schlussfolgerungen

Die Hypothesen 1 und 2 aus der Zielstellung der Studie können mit den erhobenen Daten bestätigt werden, da in dem hier verwendeten Schweinmodell bei normalen Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge, sowohl während der Aufnahme als auch während der Abgabe des Desflurans, die arteriellen Partialdrücke des volatilen Anästhetikums in Abhängigkeit von der Zeit doppelt - exponentiellen Funktionen mit einem initial schnellen Anstieg bzw. Abfall sowie sekundär

langsameren Anstieg, bzw. Abfall, folgen. In den hier vorgestellten Experimenten konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen des Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge und der Pharmakokinetik des Desflurans in einem Schweinemodell nachgewiesen werden. Dabei hatten sowohl das erhöhte als auch das erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} einen verlangsamenden Einfluss auf die Aufnahme des Anästhesiegases in das arterielle Blut. Die Elimination aus dem arteriellen Blut wurde durch das erniedrigte \dot{V}_A/\dot{Q} zwar verlängert, durch das erhöhte \dot{V}_A/\dot{Q} jedoch beschleunigt. Somit kann die Hypothesen 3 ebenfalls bestätigt werden.

Da in dem hier verwendeten Modell nur Extremvarianten der \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse untersucht wurden, sollten die Messungen der Blut - Partialdrücke von Anästhesiegasen in weiteren Experimenten bei weniger ausgeprägten \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderungen unter klinischen Bedingungen wiederholt werden. Auch der alleinige Effekt einer Veränderung der Ventilation bzw. des HZV wäre für die Steuerung der Allgemeinanästhesie sicher interessant.

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit können nicht direkt auf die Pharmakokinetik von Desfluran im Menschen übertragen werden, da sich das Schweinemodell in einigen physiologischen Parametern, wie der Körpertemperatur und der damit zusammenhängenden Löslichkeit des volatilen Anästhetikums, unterscheidet (76). Um zu überprüfen, ob die \dot{V}_A/\dot{Q} - Veränderungen auch im Menschen zu einer veränderten Pharmakokinetik Desflurans führen, sind daher klinische Studien notwendig. Dabei sollten die \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse und die Partialdrücke des Anästhesiegases im arteriellen und gemischt - venösen Blut von Patienten und Patientinnen in gasgeführten Allgemeinanästhesien gemessen werden.

Des Weiteren ist ein Einfluss des Löslichkeitskoeffizienten des verwendeten volatilen Anästhetikums auf die Effekte verschiedener \dot{V}_A/\dot{Q} auf die Pharmakokinetik von inhalativen Anästhetika wahrscheinlich (46), sodass auch dieser Zusammenhang in weiteren Studien bestätigt werden sollte.

Unter der Voraussetzung, dass die Einflüsse der veränderten Gesamt- \dot{V}_A/\dot{Q} der Lunge in klinischen Studien mit Patienten und Patientinnen bestätigt werden können, hätte dieser Zusammenhang erhebliche Kon-

sequenzen auf den klinischen Alltag: Patienten mit Herzkreislauferkrankungen, Herzinsuffizienz oder Ventilationsstörungen der Lunge, müssten eine deutlich höhere inspiratorische Desfluran - Konzentration erhalten, um in der gleichen Zeitspanne wie Personen mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis einen anästhetisch wirksamen Desfluran - Partialdruck im arteriellen Blut aufbauen zu können. Intraoperativ muss die Allgemeinanästhesie oft rasch vertieft werden. Bedeutsame \dot{V}_A/\dot{Q} - Verteilungsstörungen könnten die Zeit bis zum Erreichen der gewünschten Desfluran - Konzentration im ZNS und der gewünschten Tiefe der Allgemeinanästhesie verzögern und so die Steuerbarkeit der Inhalationsanästhesie verschlechtern.

Das Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie mit der Umstellung einer kontrollierten Beatmung auf die spontane Atmung sowie der Wiedererlangung der Schutzreflexe stellt eine kritische Zeitspanne dar, in der Komplikationen wie Aspirationen und Ateminsuffizienzen mit Hypoxie auftreten können (78). Die Daten dieser Studie zeigen, dass ein erniedrigtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis zu einer verlangsamtem Elimination Desflurans führt. Bei Menschen mit Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Ventilations - und/oder Perfusionsverteilung haben und im Resultat ein erniedrigtes \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge herbeiführen, ist daher mit einer erheblichen Verzögerung der Aufwachphase nach einer Inhalationsanästhesie zu rechnen und somit die Gefahr schwerer Komplikationen erhöht.

Aufgrund des demographischen Wandels wird der Anteil der Patienten und Patientinnen mit schweren Erkrankungen der pulmonalen Funktion, die sich einer Operation und einer dafür notwendigen Allgemeinanästhesie unterziehen müssen, stetig zunehmen (10)(11). Daher sollten die Ergebnisse dieser Studie klinisch überprüft werden, um Patienten mit \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisstörungen optimal anästhesieren zu können.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt von global veränderten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen in der Lunge auf die Aufnahme und Elimination des Inhalationsanästhetikums Desfluran in einer tierexperimentellen Studie.

Hierzu inhalierten, nach Induktion und Aufrechterhaltung einer totalen intravenösen Allgemeinanästhesie, 7 Schweine für drei \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisse Desfluran mit einem konstanten subanästhetischen inspiratorischen Partialdruck über 45 min. Gemischt - venöse und arterielle Blutproben wurden zu acht Zeitpunkten in drei aufeinanderfolgenden Versuchszyklen, sowohl während der Aufnahme als auch nach Beenden der Desfluran - Inhalation, entnommen. Im ersten Zyklus wurden die Desfluran - Partialdrücke bei einem unveränderten (normalen), im zweiten bei einem um $\approx 66\%$ verringerten und im dritten bei einem um $\approx 55\%$ gesteigerten \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis mit der MMIMS - Methode gemessen.

Bei erhöhtem Herzzeitvolumen und verminderter alveolärer Ventilation wurde die Zeitspanne, bis der arterielle Desfluran - Partialdruck 90 % des Plateaus, welches im Normalzustand nach 45 minütiger Desfluran - Inhalation erreicht wurde, von ≈ 6 min bei normalem \dot{V}_A/\dot{Q} auf ≈ 39 min verlängert. Bei erniedrigtem Herzzeitvolumen und erhöhter alveolärer Ventilation wurde diese Zeitspanne lediglich auf ≈ 23 min verlängert. Daraus lässt sich ableiten, dass die Aufnahme des volatilen Anästhetikums maßgeblich von der alveolären Ventilation abhängig ist und die Perfusion der Lunge, hier als gesamtes Herzzeitvolumen, einen geringeren Effekt auf die Pharmakokinetik Desflurans während der Aufnahme hat. Die Elimination des Inhalationsanästhetikums aus dem arteriellen Blut wurde durch einen verminderten \dot{V}_A/\dot{Q} verlängert (von ≈ 7 min auf ≈ 20 min), durch den erhöhten \dot{V}_A/\dot{Q} jedoch beschleunigt (von ≈ 7 min auf ≈ 3 min).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der Gesamt - \dot{V}_A/\dot{Q} einen erheblichen Effekt auf die Pharmakokinetik Desflurans ausübt. Der Zusammenhang zwischen dem \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnis der Lunge und der Pharmakokinetik volatiler Anästhetika sollte daher in klinischen Studien bestätigt werden, um Patienten, die unter Störungen des \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnisses leiden, sicher mit Desfluran anästhetisieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Eger EI, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* März 2006;20(1):23–9.
2. Deile M, Damm M, Heller AR. Inhalative Anästhetika. *Anaesthesist.* Juni 2013;62(6):493–504.
3. Brandt L, Krauskopf K-H. „Eine Entdeckung in der Chirurgie“. *Dtsch Ärztebl.* November 1996;2.
4. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic: Desflurane: a clinical update. *Acta Anaesthesiol Scand.* April 2012;56(4):420–32.
5. Das S, Forrest K, Howell S. General Anaesthesia in Elderly Patients with Cardiovascular Disorders: Choice of Anaesthetic Agent. *Drugs Aging.* April 2010;27(4):265–82.
6. Schulte am Esch J, Bause H, Bein BH, Kochs E, Scholz J, Standl T, u. a. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. S.138.
7. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger EI, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and Hepato-renal function in volunteers after exposure to Desfluran (1-653). *Br J Anaesth.* April 1990;64(4):482–7.
8. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, u. a. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology.* März 1991;74(3):489–98.
9. Wadhwa A, Sessler DI. Women Have the Same Desflurane Minimum Alveolar Concentration as Men. November 2003;99(5):4.
10. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD: Global burden of COPD. *Respirology.* Januar 2016;21(1):14–23.
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* November 2006;3(11):e442.
12. Larsen R. Inhalationsanästhetika. In: *Anästhesie.* 9. Aufl. Elsevier; 2018. S. 17–44.
13. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* September 2005;19(3):331–48.

-
14. Liu F-L, Cherng Y-G, Chen S-Y, Su Y-H, Huang S-Y, Lo P-H, u. a. Post-operative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth Can Anesth*. August 2015;62(8):907–17.
 15. Ahonen J, Schüttler J, Herausgeber. *Modern anesthetics*. Berlin: Springer; 2008. 498 S. (Handbook of experimental pharmacology).S. 150-165
 16. Freissmuth M. Pharmakokinetik. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 9–40.
 17. Eger EI, Saidman LJ. Illustrations of Inhaled Anesthetic Uptake, Including Intertissue Diffusion to and from Fat: *Anesth Analg*. April 2005;100(4):1020–33.
 18. Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T. Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthest. J*. Juni 2007;56(6):538–56.
 19. Davis NR, Mapleson WW. Structure and quantifikation of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anesthetics. *Br J Anaesth*. April 1981;53(4):399–405.
 20. Cowles AL, Borgstedt HH, Gillies AJ. Tissue Weights and Rates of Blood Flow in Man for the Prediction of Anesthetic Uptake and Distribution. *Anesthesiology*. November 1971;35(5):523–6.
 21. Severinghaus JW. The Rate of Uptake of Nitrous Oxide in Man1. *J Clin Invest*. September 1954;33(9):1183–9.
 22. Puri G, Bangaari A, Panda N. A simple method for evaluation of the uptake of isoflurane and its comparison with the square root of time model. *Indian J Anaesth*. Mai 2013;57(3):230–5.
 23. Hendrickx JF, Van Zundert AA, De Wolf AM. Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *Br J Anaesth*. Oktober 1998;81(4):495–501.
 24. Yasuda N, Targ AG, Eger EI, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg*. Oktober 1990;71(4):340–8.
 25. Baumgardner JE, Hedenstierna G. Ventilation/perfusion distributions revisited: *Curr Opin Anaesthesiol*. Februar 2016;29(1):2–7.
 26. West JB. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *J Appl Physiol*. November 1962;17(6):893–8.
 27. West JB, Luks A. *West's respiratory physiology: the essentials*. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. S. 73-75

-
28. Glenny RW, Lamm WJ, Albert RK, Robertson HT. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol*. August 1991;71(2):620–9.
29. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, Hlastala MP. Gravity is an important but secondary determinant of regional pulmonary blood flow in upright primates. *J Appl Physiol*. Februar 1999;86(2):623–32.
30. Hedenstierna G. Pulmonary perfusion during anesthesia and mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol*. Juni 2005;71(6):319–24.
31. Burke TV, Küng M, Burki NK. Pulmonary Gas Exchange During Histamine-induced Bronchoconstriction in Asthmatic Subjects. *Chest*. Oktober 1989;96(4):752–6.
32. Stoelting RK, Longnecker DF. The Effect of Right-to-left Shunt on the Rate of Increase of Arterial Anesthetic Concentration. *Anesthesiology*. April 1972;36(4):352–6.
33. Biricik E, Karacaer F, Güneş Y, Dağlıoğlu N, Efeoğlu P, Ilginel M, u. a. Effect of One-Lung Ventilation on Blood Sevoflurane and Desflurane Concentrations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Februar 2019;33(2):442–9.
34. Perl W, Rackow H, Salanitro E, Wolf GL, Epstein RM. Intertissue diffusion effect for inert fat-soluble gases. *J Appl Physiol*. Juli 1965;20(4):621–7.
35. Eger EI. Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg*. Oktober 1987;66(10):983–5.
36. Koblin DD, Eger EI, Johnson BH, Konopka K, Waskell L. I-653 resists degradation in rats. *Anesth Analg*. Juni 1988;67(6):534–8.
37. Heller AR, Brückner JB. Update Inhalationsanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed*. 2009;01:1–12.
38. Hürzeler N. Diplomarbeit im Rahmen des Nachdiplomstudiums HF. Dezember 2014;36.
39. Arinalp HM, Bakan N, Karaören G, Şahin ÖT, Çeliksoy E. Comparison of the effects of PEEP levels on respiratory mechanics and elimination of volatile anesthetic agents in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective, randomized, clinical trial. *Turk J Med Sci*. Juni 2016;46:1071–7.
40. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan GE, Mikhail MS, Morgan GE. *Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology*. 5. Aufl. Lange; 2013.S. 159
41. Hillier J, Gillbe C. Anaesthesia for lung volume reduction surgery. *Anesthesia*. Dezember 2003;58(12):1210–9.

-
42. Suga K, Kawakami Y, Koike H, Iwanaga H, Tokuda O, Okada M, u. a. Lung ventilation–perfusion imbalance in pulmonary emphysema: assessment with automated V/Q quotient SPECT. *Ann Nucl Med*. Mai 2010;24(4):269–77.
43. National Research Council (U.S.), Institute for Laboratory Animal Research (U.S.), National Academies Press (U.S.), Herausgeber. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington, D.C: National Academies Press; 2011. 220 S.
44. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, u. a. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol*. Januar 2012;112(1):225–36.
45. Kozian A, Kretzschmar M, Baumgardner JE, Schreiber J, Hedenstierna G, Larsson A, u. a. Effects of methacholine infusion on desflurane pharmacokinetics in piglets. *Data Brief*. Dezember 2015;5:939–47.
46. Kretzschmar M, Kozian A, Baumgardner JE, Borges JB, Hedenstierna G, Larsson A, u. a. Effect of Bronchoconstriction-induced Ventilation–Perfusion Mismatch on Uptake and Elimination of Isoflurane and Desflurane. *Anesthesiology*. November 2017;127(5):800–12.
47. Kretzschmar M, Schilling T, Vogt A, Rothen HU, Borges JB, Hachenberg T, u. a. Multiple inert gas elimination technique by micropore membrane inlet mass spectrometry—a comparison with reference gas chromatography. *J Appl Physiol*. Oktober 2013;115(8):1107–18.
48. Duenges B, Vogt A, Bodenstern M, Wang H, Böhme S, Röhrig B, u. a. A Comparison of Micropore Membrane Inlet Mass Spectrometry–Derived Pulmonary Shunt Measurement with Riley Shunt in a Porcine Model. *Anesth Analg*. Dezember 2009;109(6):1831–5.
49. Baumgardner JE, Quinn JA, Neufeld GR. Micropore membrane inlet mass spectrometer probes suitable for measurement of tissue surface gas tensions. *J Mass Spectrom*. April 1995;30(4):563–71.
50. Robertson HT. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *Eur Respir J*. Juni 2015;45(6):1704–16.
51. Mercier FJ, Naline E, Bardou M, Georges O, Denjean A, Benhamou D, u. a. Relaxation of proximal and distal isolated human bronchi by halothane, isoflurane and desflurane. *Eur Respir J*. August 2002;20(2):286–92.
52. Goff MJ, Ebert TJ. Absence of Bronchodilation during Desflurane Anesthesia. *Anesth Analg*. August 2000;93(2):404–8.
53. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. Oktober 2017;29(4):490–8.

-
54. Jr RR, Messick K. systemic hemodynamic effects of dopamine, (+)- dobutamine, and the (+)- and (-)- enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. *Eur J Pharmacol.* Feb 1985;(109):173–81.
55. Robie NW, Nutter DO, Moody C, Mcnay JL. In Vivo Analysis of Adrenergic Receptor Activity of Dobutamine. *Circ Res.* Mai 1974;34(5):663–71.
56. Brimiouille S. Sympathetic modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact dogs. *Cardiovasc Res.* Mai 1997;34(2):384–92.
57. Hendrickx JF, Lemmens HJ, Shafer SL. Do distribution volumes and clearances relate to tissue volumes and blood flows? A computer simulation. *BMC Anesthesiol.* Dezember 2006;6(1):7.
58. Weber J, Schmidt J, Wirth S, Schumann S, Philip JH, Eberhart LHJ. Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics in obese patients explored with Gas Man®. *J Clin Monit Comput.* April 2021;35(2):343–54.
59. Ringer SK, Clausen NG, Spielmann N, Weiss M. Effects of moderate and severe hypocapnia on intracerebral perfusion and brain tissue oxygenation in piglets. *Pediatr Anesth.* November 2019;29(11):1114–21.
60. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2020. S. 335.
61. Ryu K-H, Hwang S-H, Shim J-G, Ahn J-H, Cho E-A, Lee S-H, u. a. Comparison of vasodilatory properties between desflurane and sevoflurane using perfusion index: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* Dezember 2020;125(6):935–42.
62. Kretzschmar M, Kozian A, Baumgardner JE, Schreiber J, Hedenstierna G, Larsson A, u. a. Bronchoconstriction induced by inhaled methacholine delays desflurane uptake and elimination in a piglet model. *Respir Physiol Neurobiol.* Januar 2016;220:88–94.
63. Bindslev. Ventilation-Perfusion Distribution During Inhalation Anaesthesia: Effects of Spontaneous Breathing, Mechanical Ventilation and Positive End-Expiratory Pressure. *Acta Anaesthesiol Scand.* August 1981;4(25):360–71.
64. Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler N-P, Gaser E, Hüter L, Bauer R, u. a. Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: The effects of desflurane, isoflurane, and propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Februar 2003;17(1):73–5.
65. Lockwood GG, White DC. Effect of ventilation and cardiac output on the uptake of anesthetic agents from different breathing systems: A theoretical study. *Br J Anaesth.* April 1991;66(4):519–26.
66. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: Desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth.* November 1995;7(7):564–77.

-
67. Peyton PJ, Hendrickx J, Grouls RJE, Van Zundert A, De Wolf A. End-tidal to Arterial Gradients and Alveolar Deadspace for Anesthetic Agents. *Anesthesiology*. September 2020;133(3):534–47.
68. Sechzer PH, Linde HW, Dripps RD, Price HL. Uptake of Halothane by the Human Body. *Anesthesiology*. November 1963;24(6):779–83.
69. Rackow H, Salanitre E, Epstein RM, Wolf GL, Perl W. Simultaneous uptake of N₂O and cyclopropane in man as a test of compartment model. *J Appl Physiol*. Juli 1965;20(4):611–20.
70. Kennedy RR, French RA, Spencer C. Predictive Accuracy of a Model of Volatile Anesthetic Uptake: *Anesth Analg*. Dezember 2002;95(6):1616–21.
71. Severinghaus JW. Can large volume N₂O uptake alone explain the second gas effect? *Br J Anaesth*. August 2006;97(2):262–3.
72. Cromwell TH, Eger EI, Stevens WC, Dolan WM. Forane Uptake, Excretion, and Blood Solubility in Man. *Anesthesiology*. Oktober 1971;35(4):401–8.
73. Peyton PJ, Fortuin M, Robinson GJB, Stuart-Andrews C, Pierce R, Thompson BR. The rate of alveolar-capillary uptake of sevoflurane and nitrous oxide following anaesthetic induction. *Anaesthesia*. April 2008;63(4):358–63.
74. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated Anesthetic Requirements in the Preferentially Anesthetized Brain. *Anesthesiology*. Dezember 1993;79(6):1244–9.
75. Rampil IJ. Anesthetic Potency Is Not Altered after Hypothermic Spinal Cord Transection in Rats. *Anesthesiology*. März 1994;80(3):606–10.
76. Soares JHN, Brosnan RJ, Fukushima FB, Hodges J, Liu H. Solubility of Haloether Anesthetics in Human and Animal Blood. *Anesthesiology*. Juli 2012;117(1):48–55.
77. Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA. Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth*. Oktober 1997;79(4):517–20.
78. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical Respiratory Events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesthesiology*. August 1994;81(2):410–8.

8 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tabelle 1	Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften von volatilen Anästhetika	4
Tabelle 2	Globale Ventilations -/ Perfusionsverhältnisse zu den einzelnen Zeitpunkten	24
Tabelle 3	Ventilationsparameter der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten	26
Tabelle 4	Hämodynamische Variablen der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten	28
Tabelle 5	Gasaustauschparameter der Versuchstiere (n = 7) zu den verschiedenen Messzeitpunkten	30
Tabelle 6	Koeffizienten a, b, c, d der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks, während der Aufnahme	34
Tabelle 7	Zeiten, nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck während der Einwaschphase 10 %, 50 %, bzw. 90 % des individuellen maximalen Partialdrucks erreichte	35
Tabelle 8	Koeffizienten a, b, c, d des doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks während der Elimination	37
Tabelle 9	Zeiten, nach denen der arterielle Desfluran - Partialdruck während der Elimination 90 %, 50 %, bzw. 10 % des individuellen maximalen Partialdrucks erreichte	38
Tabelle 10	Koeffizienten a, b, c, d der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks, während der Aufnahme	39
Tabelle 11	Koeffizienten a, b, c, d der doppelt - exponentiellen Funktion des arteriellen Desfluran - Partialdrucks, während der Elimination	41
Tabelle 12	mittlere Differenzen zwischen den relativen arteriellen und gemischt - venösen Partialdrücken	42

Abbildungen

Abbildung 1	Verteilung der Ventilation und des Blutflusses in der Lunge des aufrechtstehenden Menschen	6
Abbildung 2	Kompartimentmodell zu Beginn der Desfluran - Inhalation	9
Abbildung 3	Kompartimentmodell 5 min nach Beginn der Desfluran - Inhalation	10
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Studienablaufs	18
Abbildung 5	Verlauf der arteriellen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Einwaschphase	34
Abbildung 6	Verlauf der arteriellen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Abgabe/Elimination	36
Abbildung 7	Verlauf der pulmonal - arteriellen, gemischt - venösen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Einwaschphase	39
Abbildung 8	Verlauf der pulmonal - arteriellen, gemischt - venösen, relativen Desfluran - Partialdrücke während der Elimination	40

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg, der mir dieses spannende Thema überlassen hat und dessen Tür stets für Fragen und Wünsche offenstand.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Schilling, D.E.A.A. für die kontinuierliche Betreuung und enge Zusammenarbeit. Sowohl seine fachliche als auch persönliche Unterstützung weiß ich in hohem Maße zu schätzen. Mein aufrichtiger Dank gebührt ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Dr. Alf Kozian und Herrn Dr. med. Dr. Moritz Kretzschmar, D.E.S.A. sowie Herrn Prof. Dr. med. Göran Hedenstierna sowie den Mitarbeitern des Hedenstierna Laboratoriums der Universität Uppsala in Schweden, in welchem die Experimente durchgeführt wurden. Prof. Dr. med. Göran Hedenstierna ist leider am 12. Juli 2021 verstorben.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir nicht nur mein Studium ermöglicht haben, sondern mir auch gemeinsam mit meinem Bruder mit konstruktiver Kritik bei dem Korrekturlesen zur Seite standen.

Bielefeld, 09. September 2021

Marie Christina Wolf

10 Ehrenerklärung

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

„Aufnahme und Elimination des volatilen Inhalationsanästhetikums Desfluran bei unterschiedlichen \dot{V}_A/\dot{Q} - Verhältnissen der Lunge – eine tierexperimentelle Studie“

in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto - von - Guericke - Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg, Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Schilling, D.E.A.A. und Herrn Dr. med. Dr. Moritz Kretzschmar, D.E.S.A. ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Ich habe die Dissertationsschrift bisher an keiner in - oder ausländischen Hochschule oder Universität eingereicht.

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

Bielefeld, 09. September 2021

Marie Christina Wolf