

Klinik für Anaesthesiologie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Der Einfluss von Desfluran auf das transpulmonale  
Shuntvolumen: Ein Vergleich mit Propofol**

Marc Michael Anders

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Chr. Werner
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 28.08.2001 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2001  
angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	4
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b>	
2.1 Studiendesign	6
2.2 Patienten	8
2.3 Medikamente	9
2.4 Materialien	10
2.5 Anästhesie	11
2.6 Hauptzielvariablen	14
2.7 Statistische Analyse	16
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Demographische Daten	17
3.2 Hämodynamische Variablen	18
3.3 Ventilations-Parameter und respiratorische Variablen	19
3.3.1 Oxygenierungsindex nach Horowitz	21
3.3.2 Transpulmonales Shuntvolumen	22
3.4 Weitere physiologische Variablen	25
<b>4. Diskussion</b>	
4.1 Lungenphysiologie	
4.1.1 Verteilung von Ventilation und Perfusion	26
4.1.2 Ventilation-Perfusion-Verhältnis	28
4.2 Anästhesiologische Aspekte der Lungenphysiologie	
4.2.1 Lungenperfusion und Lungenventilation in Seitenlage	29
4.2.2 Lungenperfusion während Ein-Lungen-Ventilation	31
4.3 Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion	32
4.3.1 Physiologische Determinanten	33
4.3.2 Pharmakologische Determinanten	34
4.4 Pharmakologische Aspekte	35
4.4.1 Remifentanyl, Propofol, Desfluran, Dopamin, Urapidil	35
4.4.2 Propofol und Desfluran bei Ein-Lungen-Ventilation	37
4.5 Kritische Betrachtung der Messmethode	41

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>5. Zusammenfassung</b>	42
<b>6. Verzeichnis der Abbildungen</b>	44
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	45
<b>8. Anhang</b>	
Verwendete Abkürzungen	52
Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der klinischen Untersuchung	53
Patienteninformation	54
Bescheinigung der Ethikkommission vom 02.10.2000	56

## 1. Einleitung

Spezielle pathophysiologische Veränderungen während thoraxchirurgischen Eingriffen erfordern eine moderne Anästhesie mit hohem technischen Aufwand und intensiver Überwachung. So werden Operationen an der Lunge oder an pulmonalen Gefäßen fast ausschließlich unter Ein-Lungen-Ventilation durchgeführt, um eine optimale Exposition des Operationssitus zu ermöglichen. Beim Übergang von Zwei- auf Ein-Lungen-Ventilation treten eine Vielzahl kardiovaskulärer und pulmonaler Veränderungen auf: neben einer intelligenten Adaptation der Parameter für die maschinelle Beatmung ist eine anästhesiologische Vorgehensweise erforderlich, die die physiologisch sinnvollen Reaktionen des Organismus auf diese unphysiologische Konstellation aufrecht erhält.

Von Euler und Liljestrand beschrieben 1946 erstmals den vasokonstringierenden Einfluss alveolärer Hypoxie auf die pulmonale Gefäßstrombahn als hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV)<sup>30</sup>. Beim Übergang von Zwei-Lungen- auf Ein-Lungen-Beatmung führt die HPV zur Umverteilung von Blut hin zu ventilierten Lungenarealen, um trotz reduzierter Gasaustauschfläche eine maximale Perfusion noch ventilierter Lungenabschnitte zu ermöglichen, dem obligatorischen Rechts-Links-Shunt entgegenzuwirken und somit eine verbesserte arterielle Oxygenierung zu gewährleisten.

In tierexperimentellen und klinischen Studien konnten folgende Veränderungen der HPV durch Anästhetika evaluiert werden: Volatile Anästhetika (Halothan<sup>4, 15, 17, 18, 41, 43, 44, 56, 58</sup>, Enfluran<sup>16, 20, 56, 74, 76</sup>, Isofluran<sup>1, 4, 19, 36, 37, 47, 56, 64, 74, 80</sup>, Sevofluran<sup>1, 40, 42, 51, 80</sup>, Desfluran<sup>46, 51, 52, 64</sup>) inhibieren dosisabhängig die HPV. Intravenöse Anaesthetika (Propofol<sup>1, 45, 47, 58, 61, 76, 79</sup>, S(+)-Ketamin<sup>53, 61, 81</sup>) beeinflussen die HPV nicht, können diese im Falle von Propofol sogar verstärken. Opiate (Morphin<sup>33</sup>, Fentanyl<sup>14, 17</sup>) beeinflussen die HPV nicht.

## **Studienziel**

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurde untersucht, welchen Einfluss das volatile Anästhetikum Desfluran im Vergleich zum intravenösen Anästhetikum Propofol auf den arteriellen Oxygenierungsindex nach Horowitz (OH) und die transpulmonale Shuntfraktion ( $Q_s/Q_t$ ) als Parameter für die HPV während Ein-Lungen-Anästhesie besitzt.

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vom 26.09.2000 (siehe Anhang) nahmen an dieser prospektiven, randomisierten Studie 25 Patienten teil, bei denen elektive thoraxchirurgische Eingriffe in Ein-Lungen-Ventilation geplant waren. Die Patienten wurden randomisiert den folgenden zwei Gruppen zugeteilt (siehe Abbildung 1).

Gruppe (A) wurde nach der Narkoseeinleitung (siehe 2.5) als totale intravenöse Anästhesie (Propofol 5 – 7 mg/kg/h und Remifentanyl 0,20 – 0,30 µg/kg/min, Cis-Atracurium, Sauerstoff-Luft-Gasgemisch) geführt.

Gruppe (B) wurde nach der Narkoseeinleitung (siehe 2.5) als volatile Anästhesie (Desfluran 1,5 MAC und Remifentanyl 0,20 – 0,30 µg/kg/min, Cis-Atracurium, Sauerstoff-Luft-Gasgemisch) geführt.

Arterielle und zentralvenöse Blutgasproben wurden 15 Minuten nach Seitenlagerung während Zwei-Lungen-Ventilation, 30 Minuten nach Beginn der Ein-Lungen-Ventilation und 20 Minuten nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation entnommen. Die Analyse zur Bestimmung der arteriellen und zentralvenösen Sauerstoffpartialdrücke ( $PO_2$ ), Kohlendioxidpartialdrücke ( $PCO_2$ ), Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ), pH und Hämoglobin-Werte (Hb) erfolgte umgehend.

Außerdem wurden zu jedem Messzeitpunkt pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), Herzfrequenz (HF), arterieller Mitteldruck (MAP), expiratorischer Kohlendioxidgehalt ( $etCO_2$ ), Atemminutenvolumen (AMV), Atemfrequenz (AF), positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck (PEEP), Beatmungsmitteldruck (Plateau) und Beatmungsspitzenruck (Peak), inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $F_iO_2$ ), inspiratorische und expiratorische Anästhetikakonzentrationen und die Körpertemperatur erhoben.

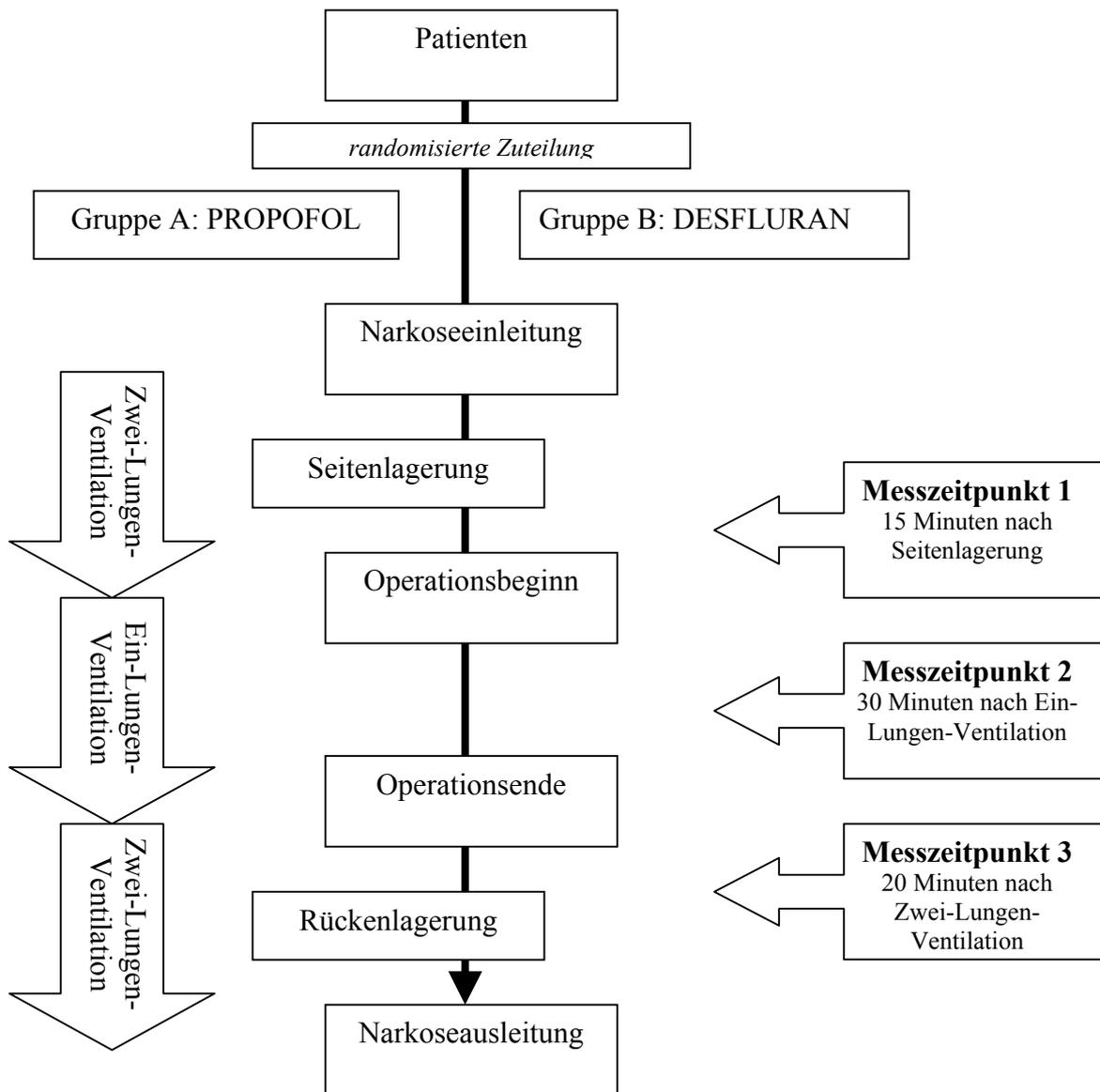


Abbildung 1: Studienaufbau

## 2.2 Patienten

Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, wiesen folgende Einschlusskriterien auf:

- Patienten im Alter vom 18 bis 75 Jahren,
- Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten,
- Patienten, die nicht einen Punkt eines Ausschlusskriteriums aufwiesen.

Patienten wurden von dieser Studie ausgeschlossen, wenn sie folgende Eigenschaften besaßen:

- Patienten unter 18 Jahren,
- Patienten mit Verständigungsschwierigkeiten,
- Patienten mit bekannter Unverträglichkeit auf eines der eingesetzten Medikamente,
- Patienten der Risikoklassifikation ASA > 3,
- Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit.

Die Patienten behielten sich das Recht vor ohne Angaben von Gründen jederzeit von der Studienteilnahme zurückzutreten, wodurch in keinem Falle die Qualität ihrer Behandlung oder ihre ärztliche Betreuung beeinflusst worden wäre.

### 2.3 Medikamente

- Cis-Atracurium, Nimbex, 2 mg/ml Ampullen,  
Glaxo Wellcome GmbH & Co, Hamburg 20534, Deutschland
- Desfluran, Suprane®,  
Baxter Deutschland GmbH, Erlangen 91003, Deutschland
- Dopamin, 10 mg/ml Ampullen,  
Solvey Arzneimittel GmbH, Hannover 30173, Deutschland
- Midazolam, Dormicum, 3,75 mg bzw. 7,5 mg Filmtabletten,  
Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach-Wyhlen 79639, Deutschland
- Propofol, Propofol, 10 mg/ml Ampullen,  
Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H. 61346, Deutschland
- Remifentanyl, Ultiva®, Durchstechampullen mit 1 mg Trockensubstanz,  
Glaxo Wellcome GmbH & Co, Hamburg 20534, Deutschland
- Sauerstoff-Gas (FiO<sub>2</sub> 100 %)
- Sauerstoff-Luft-Gasgemisch
- Urapidil, Ebrantil, 5mg/ml Ampullen,  
Becton Dickinson, Medizintechnik GmbH & Co KG, Heidelberg 69126,  
Deutschland

## 2.4 Materialien

- Arterielle Katheter, Inlyte-W™, 20 Gauge (1,1 x 48 mm),  
Becton Dickinson, Medizintechnik GmbH & Co KG, Heidelberg 69126,  
Deutschland
- Arteriell und Zentralvenöses Messsystem, DPS Einfach-Druckmess-System,  
Ludex Medical GmbH, Ratingen 40880, Deutschland
- Beatmungsmaschine CATO,  
Drägerwerk AG, Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck 23542, Deutschland
- Doppellumentubus Broncho-Cath®,  
Mallinckrodt Inc., P.O. Box 5840, 63134 St. Louis, USA
- Infusionslösungen Thomaejonin,  
Delta Pharma GmbH, Pfullingen 72793, Deutschland
- Infusionssysteme, R 87 V,  
Becton Dickinson, Medizintechnik GmbH & Co KG, Heidelberg 69126,  
Deutschland
- Überwachungseinheit Datex-Ohmeda S/5,  
Datex Ohmeda, P.O. Box 900, Finnland 00031, Finnland
- Vigos, Venflon™, 18 Gauge (1,3 x 45 mm),  
Becton Dickinson, Medizintechnik GmbH & Co KG, Heidelberg 69126,  
Deutschland
- Zentralvenöse Katheter, Two Lumen Central Venous Catheterization Set, 7 French,  
Arrow Deutschland GmbH, Erding 85423, Deutschland

## **2.5 Anästhesie**

### **Prämedikationsvisite**

Die Prämedikation erfolgte nach den allgemeinen Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Anaesthesie und Intensivmedizin (DGAI): Neben einer gründlichen Anamneseerhebung erfolgte die eingehende körperliche Untersuchung sowie eine Auswertung der vom Patienten mitgebrachten oder im Krankenhaus erhobenen Vorbefunde.

Die Auswahl der Patienten als Studienteilnehmer erfolgte anhand der individuellen Risikoprofile und der oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe 2.2). Bejahte der Patient die Studienteilnahme, erfolgte die ausführliche Information über den Ablauf der Studie und die jeweiligen Messverfahren. Erklärte sich der Patient damit einverstanden, erfolgte die freiwillige, schriftliche und jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufbare Einwilligungserklärung (siehe Anhang). Zusätzlich erhielt er ein Informationsblatt über den Inhalt der Studie und deren Ablauf (siehe Anhang). Die Zuordnung des Patienten zu den vorgegebenen Gruppenprotokollen (siehe 2.1) geschah randomisiert im Anschluss an die Prämedikationsvisite.

### **Narkoseeinleitung**

Die Prämedikation aller Patienten wurde 45 Minuten vor Narkosebeginn mit 0,5 mg Atropin intramuskulär und 3,75 mg bis 7,5 mg Midazolam oral verabreicht. Vor Narkoseeinleitung wurde der Patient mittels 3-Kanal EKG, nichtinvasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie überwacht. Bei stabilen Vitalparametern und Präoxygenierung mit 100 Volumen % Sauerstoff für fünf Minuten wurde die Narkose in Rückenlage mit 0,5 µg/kg/min Remifentanyl Bolus, 2 – 3 mg/kg Propofol Bolus und 0,2 mg/kg Cis-Atracurium Bolus eingeleitet. Die Intubation erfolgte nach vierminütiger Maskenbeatmung mit einem Doppellumentubus. Die korrekte Tubuslage wurde auskultatorisch und gegebenenfalls fiberoptisch kontrolliert.

## **Basismonitoring**

Die Vitalfunktionen des Patienten mit Hilfe der Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub> in %), 3-Kanal EKG (HF in Pulsschläge pro Minute), nicht invasiver Blutdruckmessung (RR systolischer und diastolischer Blutdruck und arterieller Mitteldruck in mm Hg) und Kapnometrie (etCO<sub>2</sub> in mm Hg) wurden kontinuierlich überwacht. Atemminutenvolumen (AMV in Liter), Atemfrequenz (AF in Anzahl pro Minute), Beatmungsdrücke (PEEP / Plateau / Peak in Millibar), inspiratorische und expiratorische Atemgaskonzentrationen (volatile Anästhetikakonzentrationen und Sauerstoffkonzentration (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) in Volumen %), sowie die Körpertemperatur (in Grad Celsius) wurden kontinuierlich protokolliert.

## **Invasives Monitoring**

Die arterielle Blutdruckmessung (systolischer / diastolischer / mittlerer arterieller Druck in mm Hg) wurde nach Desinfektion und sterilem Abdecken des Vorderarm durch Punktion der Arteria radialis mit einem Inlyte-W<sup>™</sup> arterieller Katheter (20 Gauge) durchgeführt. Die Anlage der zentralvenösen Druckmessung (ZVD in mm Hg) erfolgte nach Desinfektion und sterilem Abdecken des rechten seitlichen Halsdreieckes durch Punktion der Vena jugularis interna mit einem zwei-lumigen zentralvenösen Katheter (7 French). Die korrekte Katheterposition wurde mittels Vorhof-EKG lagekontrolliert.

## **Narkoseführung**

Nach abgeschlossener Seitenlagerung des Patienten erfolgte die endgültige Kontrolle der korrekten Tubuslage.

Die Narkoseführung wurde gemäß des Gruppenprotokolls durchgeführt. Die druckkontrollierte Beatmung (maximaler Beatmungsdruck 35 mbar) wurde nach den Kriterien einer ausreichenden Oxygenierung (FiO<sub>2</sub> 100 %) und Normokapnie gewählt. Der arterielle Mitteldruck wurde unter Orientierung der präoperativen Ausgangswerte (Mittelwert ± 15 %), gegebenenfalls durch Einsatz von Dopamin Boli (0,5 mg) oder Urapidil Boli (5 mg) stabil gehalten.

## **Narkoseausleitung und postoperative Überwachung**

Die Narkoseausleitung erfolgte nach Abschluss der Operation unter oralem und endobronchialen Absaugen und Extubation bei adäquater Spontanatmung, Oxygenierung und Reaktion auf Ansprache in Rückenlage. Die postoperative Überwachung der Patienten erfolgte im Aufwachraum, wonach alle Patienten nach etwa 90 Minuten wach, ansprechbar, kreislaufstabil und schmerzfrei auf die thoraxchirurgische Normalstation verlegt wurden.

## 2.6 Hauptzielvariablen

### Oxygenierungsindex nach Horowitz

$$OH = \frac{PaO_2}{FiO_2} \text{ [mm Hg]}$$

wobei OH	Horowitz Oxygenierungsindex
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration

### Sauerstoffgehalt

Sauerstoff (O<sub>2</sub>) kann reversibel an Hämoglobinmoleküle binden. Jedes Hämoglobinmolekül weist vier Hämmoleküle auf, welche aus Gylcin, Alpha-Ketoglutar Säure und Eisenionen aufgebaut sind, die wiederum durch ein Globinmolekül miteinander verkoppelt sind. Sauerstoff wird im Plasma chemisch an Hämoglobin gebunden transportiert (1,36 ml O<sub>2</sub> pro g Hb) und physikalisch gelöst (0,0031 ml O<sub>2</sub> pro mm Hg PO<sub>2</sub>):

$$\text{Sauerstoffgehalt} = C_{O_2} = Hb * SO_2 * 1.36 + PO_2 * 0.0031 \text{ [ml / 0,1 ml]}$$

wobei C <sub>O<sub>2</sub></sub>	Sauerstoffgehalt
Hb	Hämoglobinwert
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck

## Transpulmonales Shuntvolumen

$$Q_s/Q_t = \frac{C_{CO_2} - C_{aO_2}}{C_{CO_2} - C_{vO_2}} [\%]$$

$$C_{CO_2} = Hb * SaO_2 * 1.39 + PAO_2 * 0.0031$$

$$C_{aO_2} = Hb * SaO_2 * 1.36 + PaO_2 * 0.0031$$

$$C_{vO_2} = Hb * SvO_2 * 1.36 + PvO_2 * 0.0031$$

$$PAO_2 = (P_{Baro} - P_{H_2O}) * FiO_2 - (PaCO_2 / 0.8) * [1 - FiO_2 * (1 - 0.8)]$$

wobei	Qs/Qt	transpulmonales Shuntvolumen
	CcO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt des pulmokapillären Blutes
	CaO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes
	CvO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt des gemischtvenösen Blutes
	Hb	Hämoglobinwert
	SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
	SvO <sub>2</sub>	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
	PAO <sub>2</sub>	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
	PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
	PvO <sub>2</sub>	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
	P <sub>Baro</sub>	atmosphärischer Druck (760 mm Hg)
	P <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur (47 mm Hg)
	PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck

## 2.7 Statistische Analyse

Unter der Voraussetzung einer voll erhaltenen hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion während Ein-Lungen-Ventilation, wie in der Literatur unter Propofol Anästhesie beschrieben<sup>1, 45, 47, 58, 61, 76, 79</sup>, errechnet sich bei einem Ausgangsshuntvolumen von 15 % ein transpulmonaler Shunt von 31,25 % ( $\pm 5$  %) während Ein-Lungen-Ventilation (siehe 4.4). Daten aus der Literatur bei tierexperimentellen Studien zu Desfluran ergaben einen transpulmonalen Shunt von 30,5 % ( $\pm 5$  %) während Ein-Lungen-Ventilation<sup>46, 51, 52</sup>.

Da quantitative Merkmale vorliegen, wurde ein verteilungsabhängiger Test gewählt, um die zwei Stichproben direkt miteinander vergleichen zu können. Da des weiteren beide Stichproben normal verteilt sind und in etwa die gleiche Varianz besitzen, wurde der T-Test für unabhängige / unverbundene Stichproben (Student T-Test) gewählt. Unter der Annahme der oben genannten Mittelwerte und Standardabweichungen müssen zehn Personen in jeder Versuchsgruppe untersucht werden, um signifikante Differenzen ab einem  $p < 0.05$  zu validieren<sup>24</sup>.

Alle Werte sind, außer besonders gekennzeichnet, als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Die Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen Daten sowie der operativen Eingriffe vergleichbar.

	<b>Propofol (n = 12)</b>	<b>Desfluran (n = 13)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	57,2 ± 15,5	57,4 ± 8,8
<b>Gewicht (kg)</b>	74,4 ± 12,4	75,2 ± 13,4
<b>Körpergröße (cm)</b>	171,6 ± 8,3	173,4 ± 10,1
<b>Männlich / Weiblich</b>	6 / 6	9 / 4
<b>Segmentresektion</b>	8	7
<b>Lobektomie</b>	4	6
<b>Tuberkulom</b>	4	3
<b>Peripheres Bronchial Karzinom</b>	6	7
<b>Pulmonale Metastase</b>	2	3
<b>Rechts- / Links- Thorakotomie</b>	5 / 7	6 / 7

### 3.2 Hämodynamische Variablen

Es zeigten sich keine Unterschiede der Hämodynamik während Zwei- und Ein-Lungen-Ventilation innerhalb und zwischen den Gruppen.

<b>Propofol (n = 12)</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>	<b>Ein-Lungen- Ventilation</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>
<b>MAP (mm Hg)</b>	79 ± 15	79 ± 16	80 ± 15
<b>HF (Anzahl)</b>	70 ± 20	77 ± 11	68 ± 16
<b>ZVD (mm Hg)</b>	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3
<b>Desfluran (n = 13)</b>			
<b>MAP (mm Hg)</b>	71 ± 8	73 ± 10	74 ± 7
<b>HF (Anzahl)</b>	65 ± 17	72 ± 18	67 ± 17
<b>ZVD (mm Hg)</b>	9 ± 2	9 ± 2	9 ± 2

### 3.3 Ventilations-Parameter und respiratorische Variablen

#### Ventilations-Parameter

Es zeigten sich keine Unterschiede der Ventilations-Parameter während Zwei- und Ein-Lungen-Ventilation innerhalb und zwischen den Gruppen.

<b>Propofol (n = 12)</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>	<b>Ein-Lungen- Ventilation</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	96 ± 3	96 ± 3	96 ± 3
<b>AMV (Liter)</b>	6,1 ± 0,9	6,3 ± 0,8	6,2 ± 0,9
<b>AF (Anzahl)</b>	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1
<b>Desfluran (n = 13)</b>			
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	92 ± 3	94 ± 3	92 ± 3
<b>AZV (Liter)</b>	6,6 ± 0,9	6,6 ± 1,0	6,6 ± 0,9
<b>AF (Anzahl)</b>	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1

## Respiratorische Variablen

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck reduzierte sich unter Propofol von  $418 \pm 95$  mm Hg (ZLV) auf  $185 \pm 118$  mm Hg (ELV) um 56 % ( $p < 0.03$ ) bzw. unter Desfluran von  $314 \pm 132$  mm Hg (ZLV) auf  $140 \pm 80$  mm Hg (ELV) um 55 % ( $p < 0.03$ ) beim Übergang von Zwei- auf Ein-Lungen-Ventilation. Nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation kehrten alle Parameter auf das Ausgangsniveau zurück.

<b>Propofol (n = 12)</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>	<b>Ein-Lungen- Ventilation</b>	<b>Zwei-Lungen- Ventilation</b>
<b>PaO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	418 ± 95	185 ± 118 <sup>#</sup>	410 ± 129
<b>SaO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	100 ± 1	98 ± 2	100 ± 1
<b>PvO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	52 ± 7	49 ± 8	53 ± 6
<b>SvO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	85 ± 5	83 ± 6	84 ± 5
<b>PaCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	41 ± 4	40 ± 5	41 ± 4
<b>etCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	35 ± 4	34 ± 5	35 ± 4
<b>Desfluran (n = 13)</b>			
<b>PaO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	314 ± 132	140 ± 80 <sup>#</sup>	361 ± 132
<b>SaO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	100 ± 1	97 ± 3	100 ± 1
<b>PvO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	53 ± 14	54 ± 17	58 ± 15
<b>SvO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	84 ± 8	82 ± 8	87 ± 7
<b>PaCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	44 ± 6	45 ± 6	44 ± 6
<b>etCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	38 ± 4	39 ± 5	38 ± 4

#  $p < 0.03$  Ein-Lungen-Ventilation versus Zwei-Lungen-Ventilation

### 3.3.1 Oxygenierungsindex nach Horowitz

Der Oxygenierungsindex reduzierte sich von  $445 \pm 20$  SEM mm Hg (ZLV) um 53 % ( $p < 0.03$ ) auf  $209 \pm 20$  SEM mm Hg (ELV) unter Propofol bzw. von  $433 \pm 31$  SEM mm Hg (ZLV) um 59 % ( $p < 0.03$ ) auf  $178 \pm 24$  SEM mm Hg (ELV) unter Desfluran. Nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation kehrten alle Parameter auf das Ausgangsniveau zurück (siehe Abbildung 2).

Mittelwert $\pm$ SEM	Zwei-Lungen-Ventilation	Ein-Lungen-Ventilation	Zwei-Lungen-Ventilation
<b>Oxygenierungsindex PROPOFOL (mm Hg) n = 12</b>	$445 \pm 20$	$209 \pm 20$ #	$458 \pm 23$
<b>Oxygenierungsindex DESFLURAN (mm Hg) n = 13</b>	$433 \pm 31$	$178 \pm 24$ #	$434 \pm 31$

#  $p < 0.03$  Ein-Lungen-Ventilation versus Zwei-Lungen-Ventilation

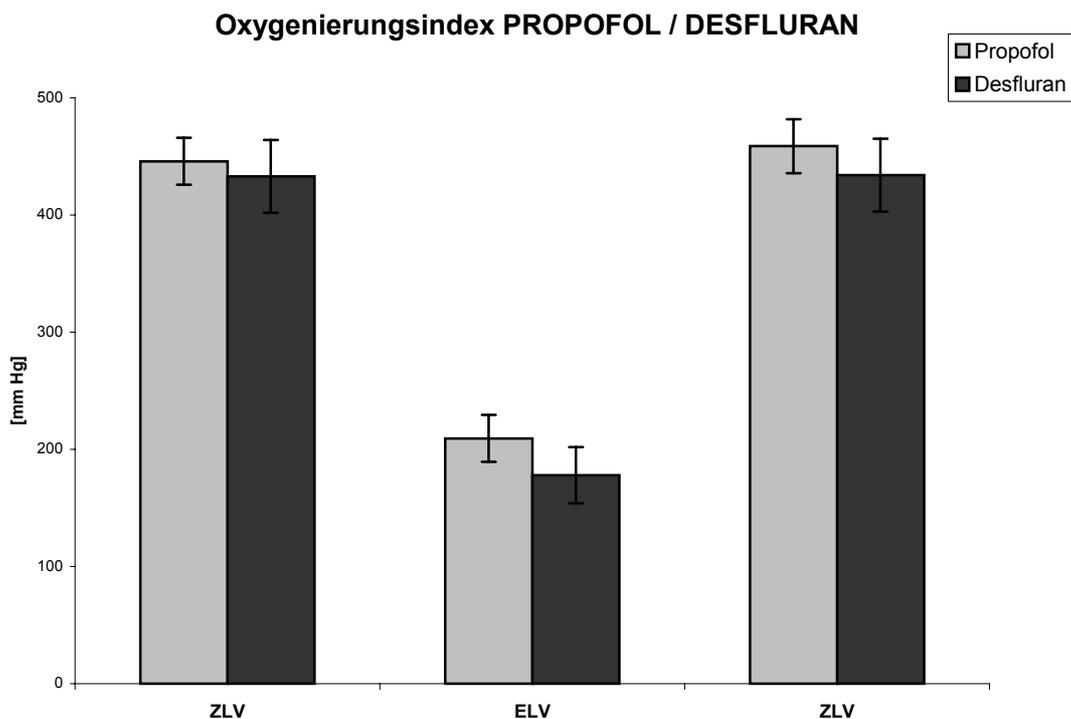


Abbildung 2: Oxygenierungsindex nach Horowitz während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV)

### 3.3.2 Transpulmonales Shuntvolumen

Das transpulmonale Shuntvolumen steigerte sich unter Propofol von  $19,5 \pm 1,2$  SEM % (ZLV) auf  $33,5 \pm 2,8$  SEM % (ELV) um 72 % ( $p < 0.03$ ), unter Desfluran von  $18,4 \pm 2,8$  SEM % (ZLV) auf  $37,6 \pm 1,9$  SEM % (ELV) um 104 % ( $p < 0.03$ ) beim Übergang von Zwei- auf Ein-Lungen-Ventilation. Das vergrößerte Shuntvolumen während Ein-Lungen-Ventilation unter Desfluran (siehe Abbildung 5) im Vergleich zu Propofol (siehe Abbildung 4) erwies sich als statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation kehrten alle Parameter auf das Ausgangsniveau zurück (siehe Abbildung 3).

Mittelwert $\pm$ SEM	Zwei-Lungen-Ventilation	Ein-Lungen-Ventilation	Zwei-Lungen-Ventilation
<b>Shuntvolumen PROPOFOL (%) n = 12</b>	$19,5 \pm 1,2$	$33,5 \pm 2,8$ #	$18,4 \pm 1,5$
<b>Shuntvolumen DESFLURAN (%) n = 13</b>	$18,4 \pm 2,8$	$37,6 \pm 1,9$ #*	$19,9 \pm 2,8$

#  $p < 0.03$  Ein-Lungen-Ventilation versus Zwei-Lungen-Ventilation

\*  $p < 0.05$  Ein-Lungen-Ventilation Desfluran versus Propofol

### Shunt PROPOFOL / DESFLURAN

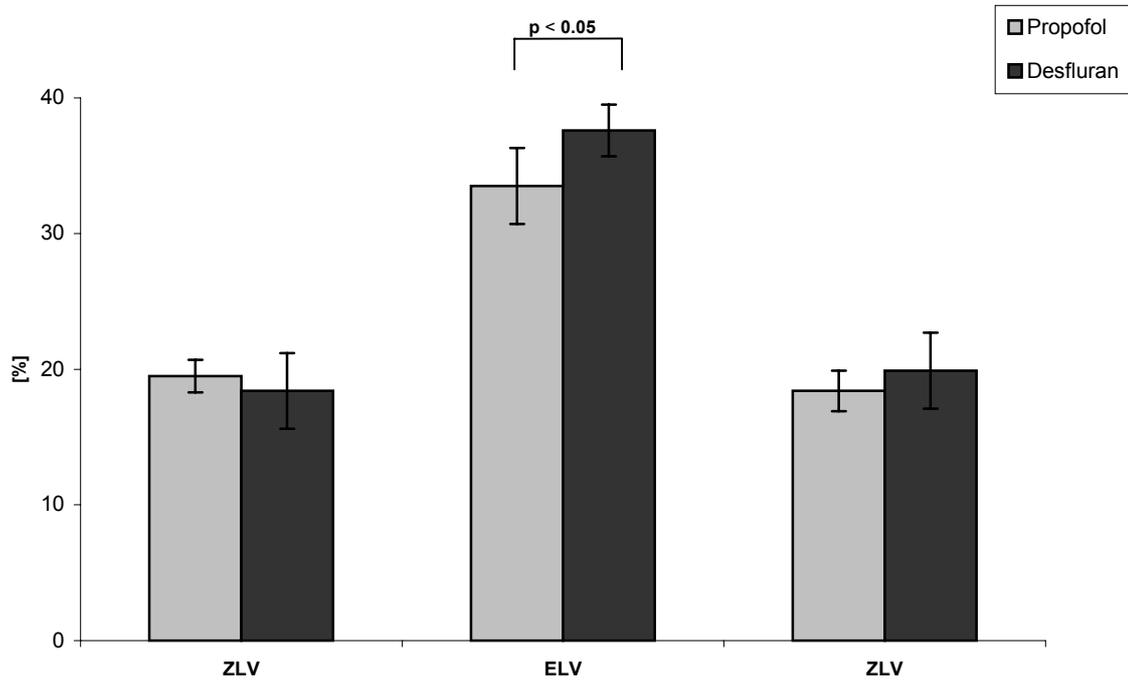


Abbildung 3: Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV)

### PROPOFOL - Shunt

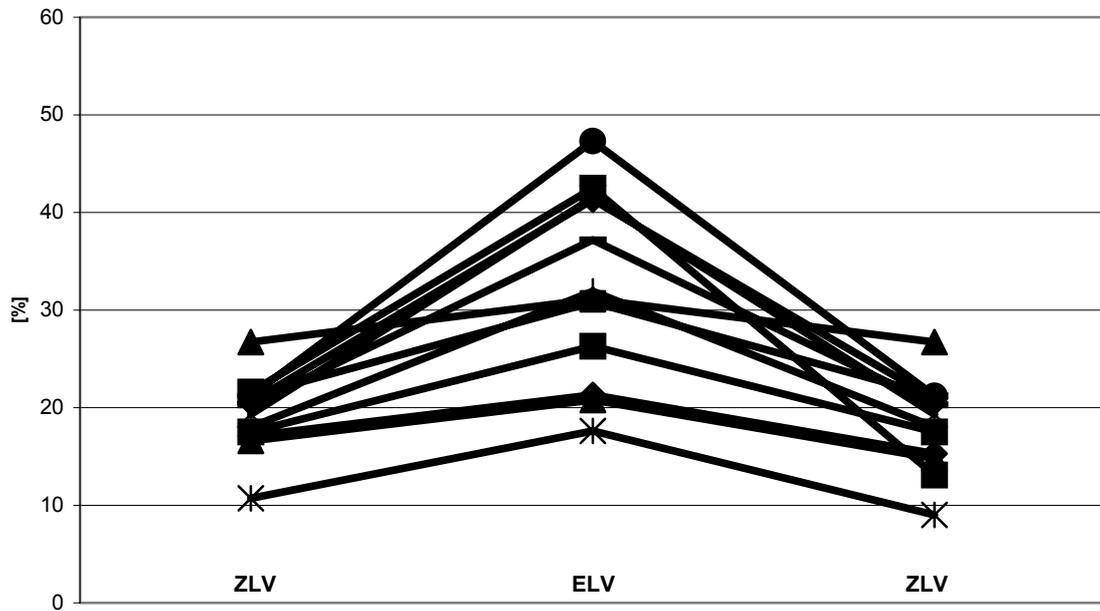


Abbildung 4: Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV) unter Propofol

### DESFLURAN - Shunt

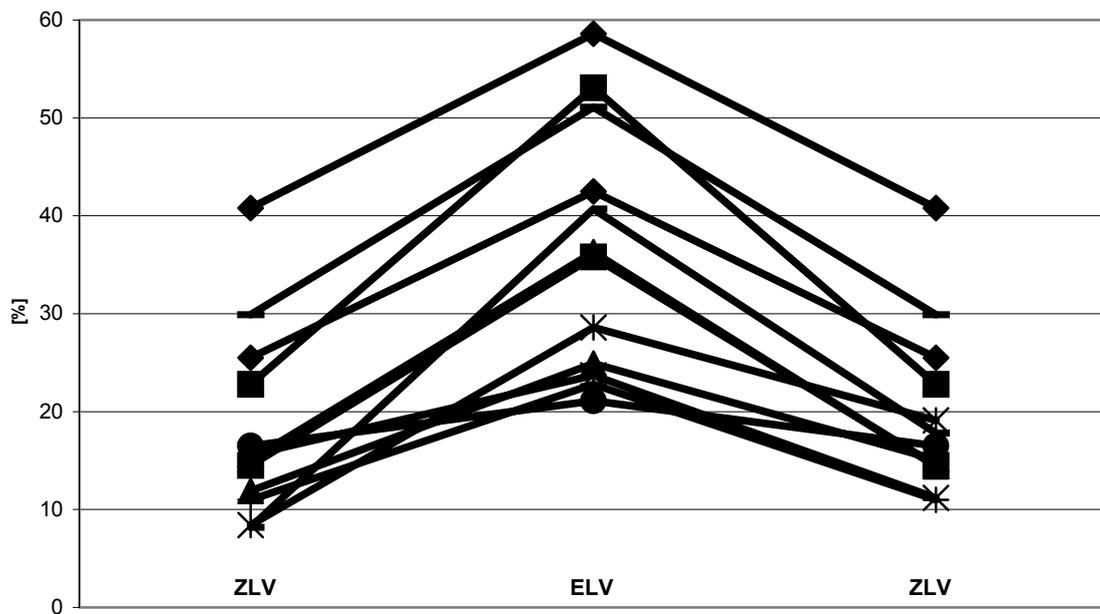


Abbildung 5: Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV) unter Desfluran

### **3.4 Weitere physiologische Variablen**

Es zeigten sich keine Unterschiede der Hämoglobin und der Temperaturwerte während des Studienablaufes zwischen und innerhalb der Gruppen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Lungenphysiologie

#### 4.1.1 Verteilung von Ventilation und Perfusion

##### Verteilung der Lungenventilation

Bei Patienten mit normaler Lungenfunktion erreicht ungefähr zwei Drittel jedes Atemzugvolumens (AZV) perfundierte Alveolen und nimmt am Gasaustausch teil. In aufrechter Körperhaltung verteilt sich der größte Anteil des AZV bevorzugt in den abhängenden Lungenanteilen<sup>83, 84, 85, 86</sup>.

##### Verteilung der Lungenperfusion

Die Verteilung der Lungenperfusion ist abhängig von dem Alveolardruck ( $P_A$ ), dem Druck in der Pulmonalarterie ( $P_{pa}$ ), dem Druck in der Pulmonalvene ( $P_{pv}$ ) und schließlich in abhängenden Lungenpartien von dem interstitiellen Druck ( $P_{in}$ )<sup>83, 85, 86, 87</sup> (siehe Abbildung 6).

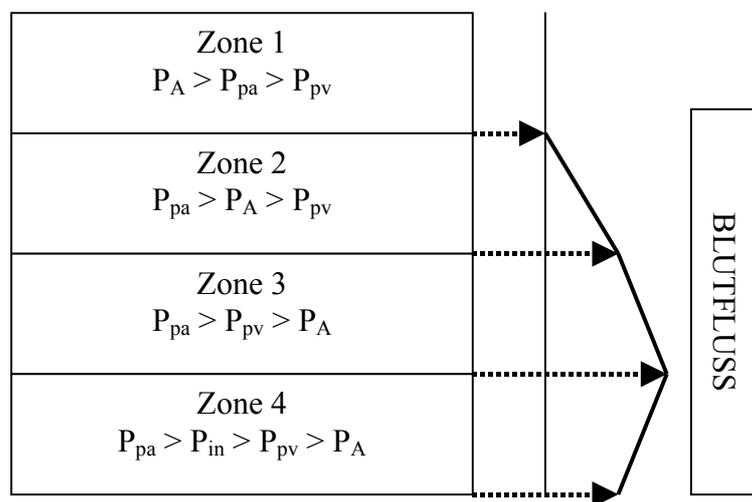


Abbildung 6: Verteilung der Lungenperfusion in aufrechter Position, modifiziert nach West, J.B.<sup>83</sup>

Zone 1 ( $P_A > P_{pa} > P_{pv}$ ): Der komprimierende Alveolardruck führt zu einem Kollaps der AlveolargefäÙe, sodass kein Blutfluss entsteht.

Zone 2 ( $P_{pa} > P_A > P_{pv}$ ): Der Blutfluss wird bestimmt durch die arterioalveoläre Druckdifferenz ( $P_{pa} - P_A$ ).

Zone 3 ( $P_{pa} > P_{pv} > P_A$ ): Der Blutfluss wird bestimmt durch die arteriovenöse Druckdifferenz ( $P_{pa} - P_{pv}$ ).

Zone 4 ( $P_{pa} > P_{in} > P_{pv} > P_A$ ): Durch die Zunahme des interstitiellen Druckes wird der Blutfluss durch die arteriointerstitielle Druckdifferenz ( $P_{pa} - P_{in}$ ) bestimmt.

Es gilt jedoch zu beachten, dass  $P_{pa}$ ,  $P_{pv}$  and  $P_A$  dynamische Variablen sind, die durch kardiale und respiratorische Zyklen beeinflusst werden. So kann eine Zunahme des Herzzeitvolumens zu einem Ansteigen der pulmonalen Gefäßdrücke führen<sup>31</sup>, was wiederum zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßradius führt und den pulmonalen Gefäßwiderstand abfallen lässt. Der gegenteilige Effekt tritt bei einer Verminderung des Herzzeitvolumens auf. Die pulmonale Perfusion kann so im physiologischen Rahmen an das Herzzeitvolumen adaptiert werden<sup>21, 48</sup>.

#### **4.1.2 Ventilation-Perfusion-Verhältnis**

Das Ventilation-Perfusion-Verhältnis ( $V/Q$ ) drückt die Relation von Ventilation zur Perfusion in jedem betrachteten Lungenabschnitt aus. Ein ideales  $V/Q$  von 1,0 beschreibt ein ausgeglichenes Verhältnis der Ventilation zur Perfusion. Ein  $V/Q$  kleiner 1,0 beschreibt einen im Vergleich zur Ventilation übermäßigen pulmokatillären Blutfluss. Dieser gesteigerte Blutfluss nimmt nicht am pulmonalen Gasaustausch teil (transpulmonaler Shunt). Ein  $V/Q$  größer 1,0 beschreibt hingegen eine Totraumventilation, d.h. eine nicht ausreichende Perfusion des Lungenabschnittes.

## 4.2 Anästhesiologische Aspekte der Lungenphysiologie

### 4.2.1 Lungenperfusion und Lungenventilation in Seitenlage

Die Schwerkraft induziert wie bei aufrechter Körperhaltung einen vertikalen Gradienten, sodass es zu einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zu Gunsten der abhängigen Lunge kommt. Der vertikale Gradient ist in Seitenlagerung jedoch geringer als in aufrechter Position, sodass ein gesteigerter Blutfluss in Zone 2 und Zone 3 daraus resultiert (siehe Abbildung 7). Die rechte Lunge als abhängige Lunge sollte etwa 65 % (in aufrechter Körperhaltung 55 %), die linke Lunge etwa 55 % (in aufrechter Körperhaltung 45 %) erhalten<sup>69, 88</sup>.

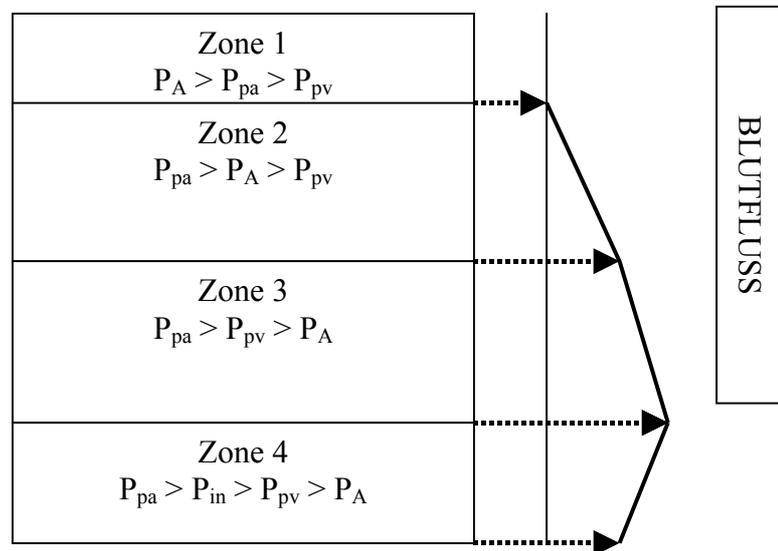


Abbildung 7: Verteilung der Lungenperfusion in Seitenlage

Hinsichtlich der Verteilung der Ventilation in beiden Lungen ergibt sich eine Hyperventilation der nichtabhängigen Lunge durch

- eine größere Verminderung der Compliance der abhängigen Lunge,
- den Druck des Mediastinums auf die abhängige Lunge,
- den Druck der Abdominalorgane auf die abhängige Lunge und schließlich
- eine Eröffnung des Brustkorbes bessere Compliance der nichtabhängigen Lunge.

Zusammenfassend führt die deutliche Hyperventilation der nichtabhängigen Lunge bei einer gleichzeitig bestehenden Hyperperfusion der abhängigen Lunge zu einem Missverhältnis der Ventilation zur Perfusion und zu einem größeren transpulmonalen Shuntfluss (etwa 12 % bis 18 %) <sup>63, 69, 82, 88</sup>.

## 4.2.2 Lungenperfusion während Ein-Lungen-Ventilation

Wird die nichtabhängige Lunge nicht ventiliert, so wird jeder Blutfluss zur nichtventilierten Lunge weiter zum transpulmonalen Shuntfluss, der bereits in der abhängigen Lunge präexistent ist.

### **Blutfluss zur nichtabhängigen, nichtventilierten Lunge**

Aktive wie auch passive Mechanismen führen zu einer verminderten Perfusion der nichtventilierten Lunge:

- a) Die Schwerkraft führt zu einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zur abhängigen Lunge (siehe 4.2.1 und Abbildung 6 und 7).
- b) Die chirurgische Manipulation der nichtabhängigen Lunge führt zu einem verminderten pulmonalen Blutfluss.
- c) Die größte Verminderung des Blutflusses der nichtventilierten Lunge wird durch die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion hervorgerufen<sup>11, 30, 55, 90</sup> (siehe 4.3).

### **Blutfluss zur abhängigen, ventilierten Lunge**

Die abhängige Lunge weist durch einen verminderten Blutfluss zur nichtabhängigen Lunge eine gesteigerte Perfusion auf<sup>11, 69, 88</sup>, doch kann durch vorbestehende Atelektasen oder Gebieten mit niedrigem Ventilation-Perfusion-Verhältnis eine Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes der abhängigen Lunge resultieren und somit zu einer Verminderung des Blutflusses führen.

### **4.3 Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion**

Eine alveoläre Hypoxie führt zu einer lokalisierten, d.h. selektiv auf die hypoxischen Areale beschränkten Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und somit zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) <sup>11, 30, 55, 90</sup>. HPV induziert eine Umverteilung des Blutflusses von hypoxischen hin zu normoxischen bzw. hyperoxischen Lungenarealen wodurch ein Shuntfluss ( $V/Q < 1$ ) vermindert und die arterielle Oxygenierung gesteigert werden kann. Die HPV ist der wichtigste Mechanismus zum Erhalt einer adäquaten Oxygenierung bei physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen der pulmonalen Ventilation.

### 4.3.1 Physiologische Determinanten

- a) Die HPV Antwort ist optimal, wenn der vorbestehende pulmonale Widerstand normal ist <sup>8, 23, 71</sup>.
- b) Ein Abfallen der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration führt zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und somit zu einer Abschwächung der HPV durch Rückverteilung der Perfusion von der abhängigen zur nichtabhängigen Lunge <sup>6, 71</sup>.
- c) Die HPV ist optimal, wenn der PaCO<sub>2</sub> im normokapnischen Bereich liegt <sup>5, 8</sup>.
- d) Die HPV ist optimal, wenn der gemischtvenöse PvO<sub>2</sub> normal ist <sup>6, 26, 66</sup>.
- e) Ein Abfall der Körpertemperatur führt zu eine Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes <sup>9</sup> und somit zu einer Abschwächung der HPV analog a).
- f) Die HPV ist optimal, wenn weder ein PEEP noch der Beatmungsspitzenndruck (Peak) die Mechanik der abhängigen Lunge einschränkt und zu einer Kompression der kleinen intraalveolären Gefäße führt <sup>7, 12</sup>.
- g) Starke chirurgische Kompression und eine Retraktion der nicht nicht-ventilierten Lunge kann den Blutfluss passiv reduzieren. Allerdings muss bemerkt werden, dass physikalische Stimuli, wie Traumatisierung des Lungengewebes eine lokale Freisetzung von vasodilatorisch wirkenden Prostaglandinen bewirken kann <sup>68</sup>.

### 4.3.2 Pharmakologische Determinanten

- a) Die meisten systemisch wirkenden Vasodilatoren führen zu einer Verminderung des pulmonalen Widerstandes und dadurch zu einer Inhibition der HPV (Nitroglycerin<sup>29, 38</sup>, Nitroprussid<sup>10, 59, 65</sup>, Kalziumantagonisten<sup>13, 49, 73, 78</sup>).
- b) Die meisten systemisch wirkenden Vasokonstriktoren - außer Dopamin<sup>22, 27, 32, 35, 57</sup> - führen zu einer verstärkten Vasokonstriktion der nicht durch die HPV beeinflussten Lungenkompartimente, und über diesen Effekt zu einer Verminderung der HPV (Dobutamin<sup>32, 35, 57</sup>, Adrenalin<sup>22</sup>, Orciprenalin<sup>70</sup>).
- c) Einfluss von Opiaten auf die HPV: Studien aus den 80er Jahren haben gezeigt, dass Fentanyl und Morphin die HPV unbeeinflusst lassen (Fentanyl<sup>14, 17</sup>, Morphin<sup>33</sup>).
- d) Einfluss volatiler Anästhetika auf die HPV: Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Inhalationsanästhetika eine dosisabhängige Verminderung der HPV herbeiführen. Untersuchungen beim Menschen ergaben ähnliche, wenn auch weniger signifikante Ergebnisse (Halothan<sup>4, 15, 17, 18, 41, 43, 44, 56, 58</sup>, Enfluran<sup>16, 20, 56, 74, 76</sup>, Isofluran<sup>1, 4, 19, 36, 37, 47, 56, 64, 74, 80</sup>, Sevofluran<sup>1, 40, 42, 51, 80</sup>, Desfluran<sup>46, 51, 52, 64</sup>).
- e) Einfluss intravenöser Anästhetika auf die HPV: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen konnten beweisen, dass die HPV während der Anwendung intravenöser Anästhetika erhalten bleibt, im Falle von Propofol sogar verbessert werden kann (Propofol<sup>1, 45, 47, 58, 61, 76, 79</sup>, S(+)-Ketamin<sup>53, 61, 81</sup>).

Zusammenfassend ist die Aufrechterhaltung der HPV von höchster Priorität für eine adäquate Oxygenierung während Ein-Lungen-Anästhesie. Die Auswahl des optimalen Anästhesieregimes ist somit genauso entscheidend wie eine optimale Beatmungsstrategie, die überlegte Anwendung von Vasodilatoren / Vasokonstriktoren und der Einsatz des optimalen FiO<sub>2</sub>.

## **4.4 Pharmakologische Aspekte**

### **4.4.1 Remifentanyl, Propofol, Desfluran, Dopamin, Urapidil**

#### **Remifentanyl**

Opiode gehören wegen ihren geringen kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen bei hoher analgetischer Potenz zu den Standardsubstanzen der Anästhesie. Remifentanyl als sehr kurz wirksames Opiod weist unter den derzeit klinisch verwendeten Substanzen die beste Steuerbarkeit auf, auch werden kardiovaskuläre Reaktionen auf stärkste chirurgische Reize am wirksamsten unterdrückt. So können endogene perioperative Stressreaktionen auf die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion minimiert werden, wobei für Opiode selbst kein Einfluss auf die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion nachgewiesen werden konnte<sup>14, 17, 33</sup>.

#### **Propofol**

Propofol ist ein rasch und kurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften. Die Substanz kann sowohl zur Narkoseeinleitung wie auch zur Narkoseaufrechterhaltung als kontinuierliche Infusion eingesetzt werden. Neben einer Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes bei einer diskreten negativ-inotropen myokardialen Wirkung konnte ein positiver Effekt auf das pulmovaskuläre Gefäßbett vor allem während Ein-Lungen-Ventilation mit einer Verbesserung der HPV Antwort gezeigt werden<sup>1, 45, 47, 58, 61, 76, 79</sup>.

#### **Desfluran**

Wie alle Inhalationsanästhetika bewirkt Desfluran eine ausgezeichnete Hypnose, wobei eine dosisabhängige Beeinträchtigung der Herzfunktion mit Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes bei einer geringen negativ-inotropen myokardialen Wirkung auftreten. Entgegen anderen volatilen Anästhetika bewirkt Desfluran in höheren Konzentrationen (größer 1,5 MAC) jedoch ein Ansteigen der Herzfrequenz durch eine direkte Sympathikusstimulation. In Tierexperimenten konnte zudem ein Abfall des pulmovaskulären Widerstandes gezeigt werden, der auch in in-vitro Experimenten zu einer

Einschränkung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion während Ein-Lungen-Ventilation führt<sup>46, 51, 52, 64</sup>.

### **Dopamin**

Dopamin gehört wie Adrenalin und Noradrenalin zu den natürlich vorkommenden Katecholaminen, das in postganglionären sympathischen Nervenendigungen und im Nebennierenmark durch Hydroxylierung von Tyrosin und anschließender Dekarboxylierung gebildet wird. Die exogene Zufuhr von Dopamin führt je nach Dosierung zu Aktivierung der Dopamin DA<sub>1</sub>- und DA<sub>2</sub>-Rezeptoren, in höheren Dosierung auch zur Stimulation der kardiogenen β<sub>1</sub>- und der vaskulären α<sub>1</sub>-Rezeptoren. So wird in therapeutischer Dosierung das Herzzeitvolumen durch eine erhöhte Herzfrequenz und einen erhöhten systemischen Widerstand mit Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks gesteigert. Dieser Effekt kann bei einem unveränderten pulmovaskulären Widerstand erreicht werden. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion unter Ein-Lungen-Ventilation bleibt vollständig erhalten<sup>22, 27, 32, 35, 57</sup>.

### **Urapidil**

Urapidil wirkt vasodilatierend durch Blockade der peripheren α<sub>1</sub>-Rezeptoren, wobei ebenfalls ein zentraler Effekt über eine Stimulation von Serotonin<sub>1A</sub>-Rezeptoren gezeigt werden konnte. Obwohl Urapidil vor allem auf das arterielle System einwirkt, wird auch das venöse Gefäßsystem dilatiert. Somit kann Urapidil in höheren Dosierungen eine Verminderung der hypoxisch pulmonalen Konstriktion bewirken<sup>2, 75</sup>.

#### 4.4.2 Propofol und Desfluran bei Ein-Lungen Ventilation

In vielen Arbeiten konnte eine Reduktion des Blutflusses durch die hypoxische Lunge bis zu 50 % des normalen Herzzeitvolumens bedingt durch eine maximale HPV Antwort gezeigt werden<sup>30, 50, 54, 55, 62, 67</sup>. In den folgenden Modellen werden die Auswirkungen von Propofol und Desfluran jeweils in Bezug auf eine optimale HPV Antwort (50 %) während Ein-Lungen-Ventilation dargestellt.

Die Perfusion verteilt sich in Seitenlage zu etwa 40 % des Herzzeitvolumens durch die nicht abhängige, während etwa 60 % durch die abhängige Lunge fließt (siehe 4.2.1). Vorbestehende Ventilations- und Perfusionsstörungen (siehe 4.2.2) führen zu einem transpulmonalen Shunt, der sich je zur Hälfte auf beide Lungenflügel verteilt. Daher beträgt der Anteil des Herzzeitvolumens, der nicht am Gasaustausch teilnimmt in der nicht abhängigen Lunge: [ 40 % - Shunt / 2 ] und in der abhängigen Lunge: [ 60 % - Shunt / 2 ].

Die Ein-Lungen-Ventilation führt sodann zu einem weiteren obligatorischen Rechts-Links Shunt durch die nicht beatmete Lunge, der sich zusätzlich zu dem ursprünglichen Shuntvolumen addiert. Unter einer optimalen HPV Antwort konnte ein totaler Shuntfluss von 34,63 % für Propofol bzw. 33,80 % für Desfluran errechnet werden. Der gemessene totale Shuntfluss betrug 33,50 % für Propofol, was eine verbesserte HPV Antwort (+ 3,3 %) und 37,60 % für Desfluran, was eine verringerte HPV Antwort (- 11,2 %) darstellen (siehe Abbildung 8 und 9).

Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion ist ein einzigartiger Regulationsmechanismus des pulmonalen Gefäßsystems, die autoregulatorisch den pulmonalen Blutfluss der Ventilation adaptiert, um ein Gleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion zu schaffen. Der von Euler und Liljestrand gemessene Anstieg des Pulmonalarteriendruckes<sup>30</sup> ist die Summe der Tonussteigerung der glatten kleinen Arteriolenmuskulatur in hypoxischen Arealen.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass auf zellulärer Ebene Sauerstoff-sensitive Kalium- und Kalzium-Kanäle kontrolliert und so eine lokale Vasokonstriktion bzw. -dilatation bewirken kann<sup>28, 34, 60, 77</sup>. Andere lokale Faktoren wie Endothelin<sup>39, 72</sup>, Prostaglandine<sup>89</sup>, Stickstoffmonoxid<sup>25, 28, 34</sup> oder Acetylcholin<sup>34, 39</sup> scheinen diese direkte Sauerstoffwirkung nur zu modellieren. So konnte selektiv für Propofol eine Verminderung der Acetylcholin induzierten pulmonalen Vasodilatation durch eine direkte Inhibition von Stickstoffmonoxid und Endothelin Faktoren gezeigt werden<sup>39</sup>. Dies würde die Verbesserung der HPV Antwort erklären.

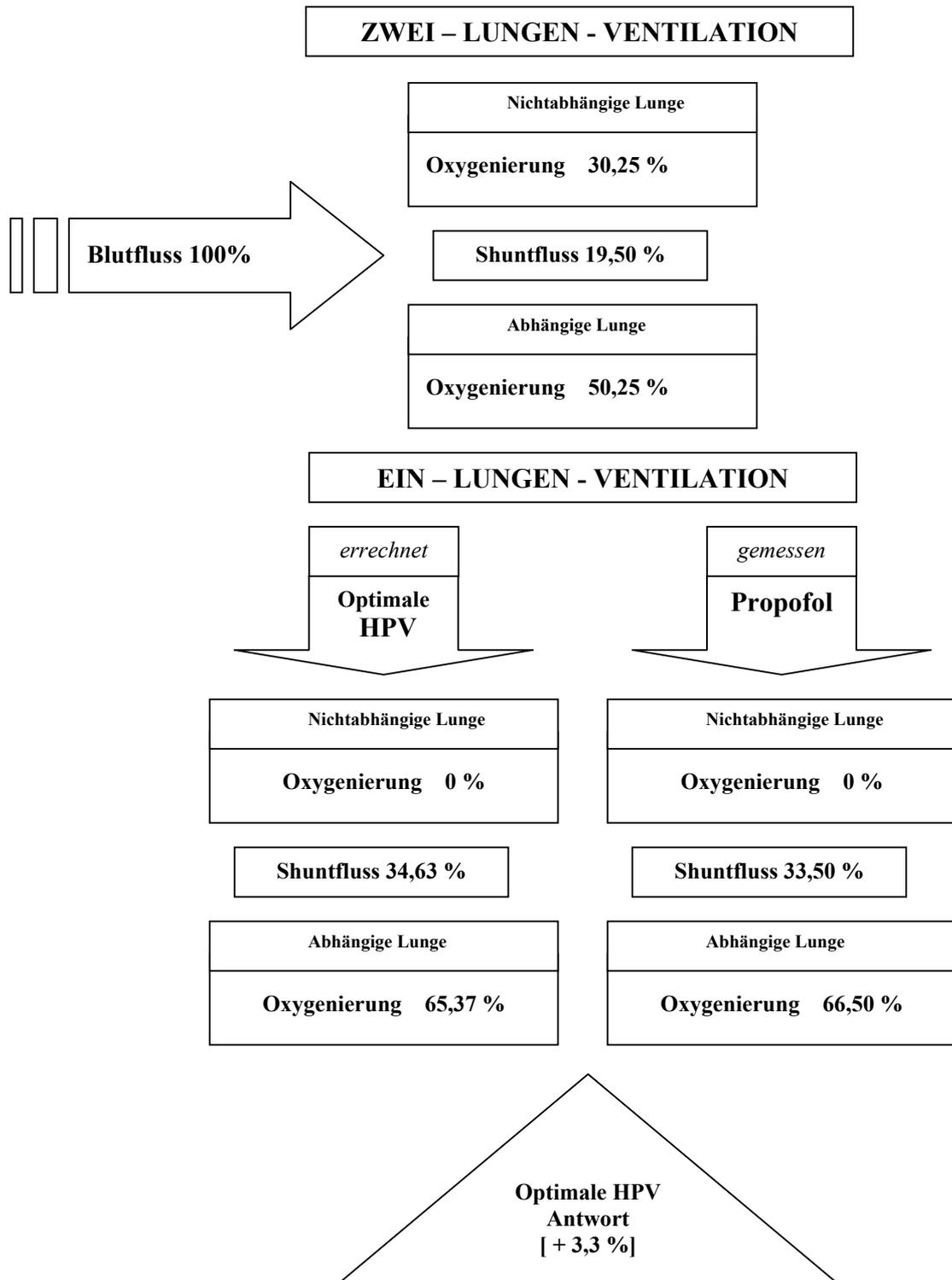


Abbildung 8: HPV Antwort unter Propofol

Unter Zwei-Lungen-Ventilation verteilt sich die Oxygenierung zu 40 % (30,25 %) auf die nicht abhängige und 60 % (50,25 %) auf die abhängige Lunge. Unter Ein-Lungen-Ventilation addiert sich das verbleibend zirkulierende Bluvolumen der nicht beatmeten Lunge zum ursprünglichen Shuntvolumen (19,50 %). Im Vergleich wird jeweils die errechnete (34,63 %) und gemessene HPV Antwort (33,50 %) dargestellt. Weitere Erklärung siehe siehe 4.4.2.

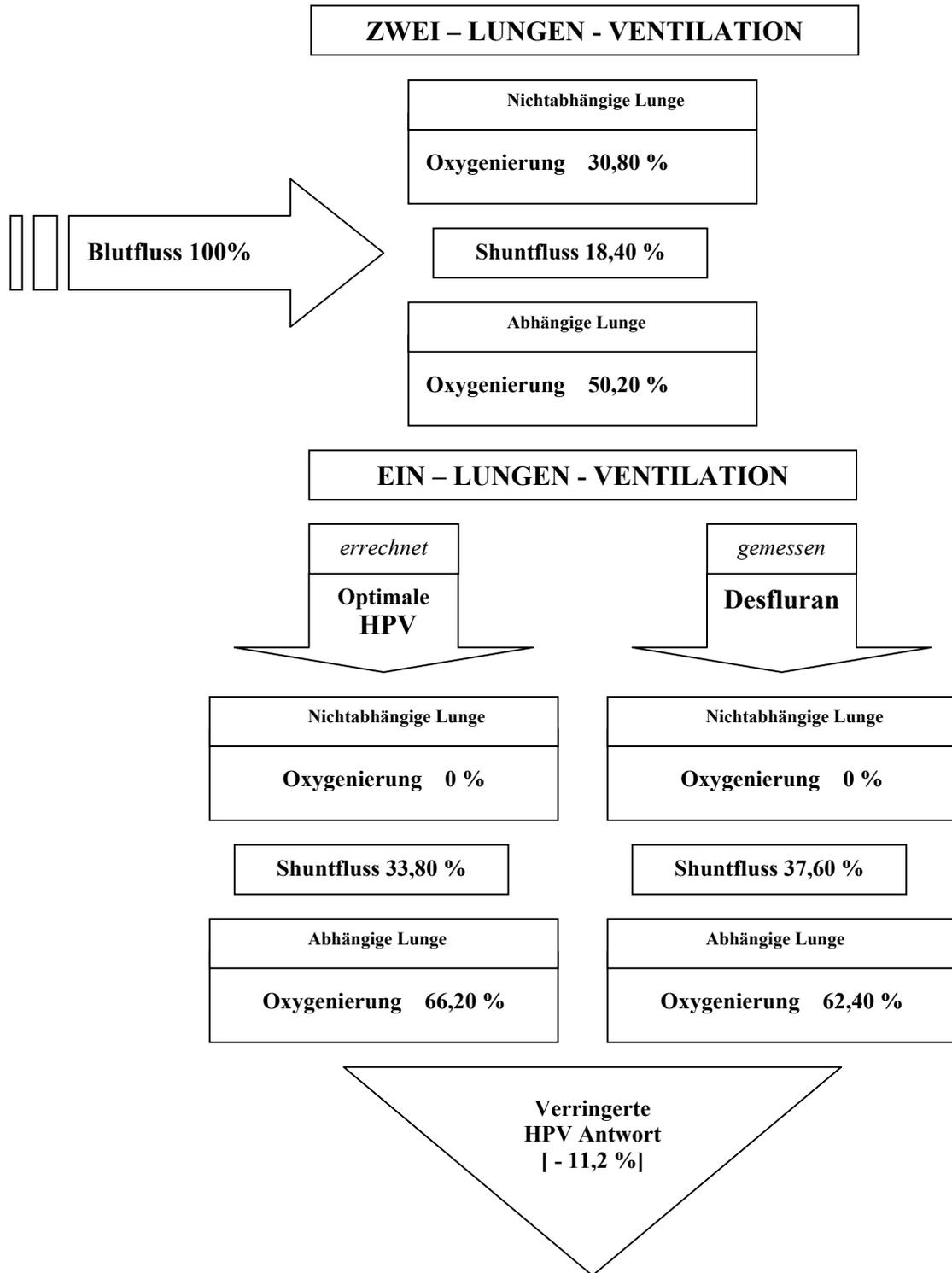


Abbildung 9: HPV Antwort unter Desfluran

Unter Zwei-Lungen-Ventilation verteilt sich die Oxygenierung zu 40 % (30,80 %) auf die nicht abhängige und 60 % (50,20 %) auf die abhängige Lunge. Unter Ein-Lungen-Ventilation addiert sich das verbleibend zirkulierende Bluvolumen der nicht beatmeten Lunge zum ursprünglichen Shuntvolumen (18,40 %). Im Vergleich wird jeweils die errechnete (33,80 %) und gemessene HPV Antwort (37,60 %) dargestellt. Weitere Erklärung siehe siehe 4.4.2.

Trotz der verringerten HPV Antwort konnte kein Unterschied der Oxygenierung während Desfluran im Vergleich zu Propofol festgestellt werden (siehe 3.3.1). Nunn und Assistenten errechneten bereits 1973 die Abhängigkeit der arteriellen Oxygenierung ( $\text{PaO}_2$ ) von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ) relativ zu verschiedenen transpulmonalen Shuntvolumen<sup>3, 50, 67</sup>. Zu beachten ist vor allem, dass

- a) bei höherem transpulmonalem Shuntvolumen der  $\text{PaO}_2$  bei einem steigenden  $\text{FiO}_2$  nur geringfügig verbessert wird und
- b) bei höheren, weiter ansteigenden Shuntvolumen der  $\text{PaO}_2$  bei konstanten  $\text{FiO}_2$  nur noch unwesentlich verändert wird.

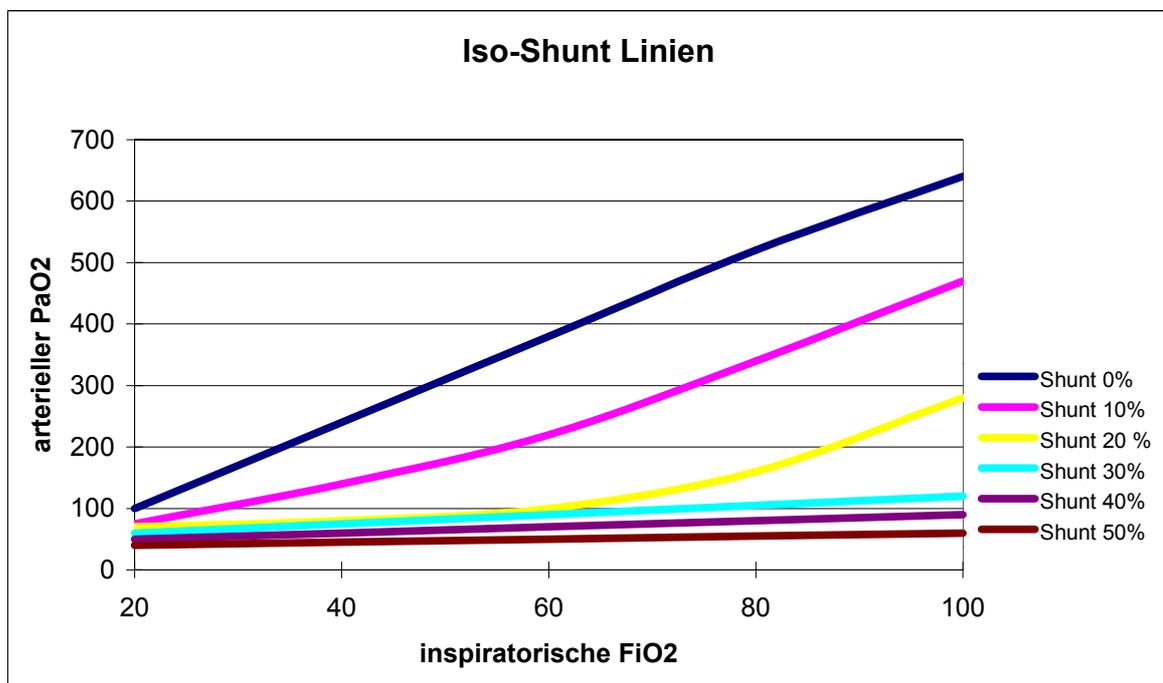


Abbildung 10: Iso Shunt Linien nach Nunn J.F.<sup>3, 50, 67</sup>

#### **4.5 kritische Betrachtung der Messmethode**

Thoraxchirurgische Eingriffe bedürfen einer intensiven perioperativen Überwachung und Betreuung der Patienten, was nur durch die moderne Anästhesiepraxis möglich geworden ist. Kontinuierliche Messungen pulmonaler und hämodynamischer Parameter ermöglichen dem Anästhesisten eine überlegte und schnelle Reaktion auf diese besonderen pulmonalen und kardiovaskulären Verhältnisse. Neben den Standardüberwachungen von Beatmungsparameter, Pulsoxymetrie, 3-Kanal EKG Auswertung und Blutdruck nach Riva-Rocci können direkte arterielle und zentralvenöse Druckmessungen frühzeitig Aufschluss über den Zustand des Patienten geben.

Für weitere Überwachungen und Berechnungen hämodynamischer Parameter wäre die Anlage eines Swan-Ganz Katheter erforderlich, der jedoch bei elektiven weniger invasiven thoraxchirurgischen Eingriffen, ja selbst beim Risikopatienten nur wenige therapeutisch entscheidende Zusatzinformationen bietet.

Bei den Berechnungen des Sauerstoffgehaltes und der pulmonalen Shuntfraktion geht als Messgröße die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung bzw. der Sauerstoffpartialdruck mit ein. Unter optimaler Anlage eines zentralvenösen Katheters und der Voraussetzung einer physiologischen Perfusionsverteilung der oberen und unteren Körperhälfte kann die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bzw. der zentralvenöse Sauerstoffpartialdruck der gemischtvenösen annähernd gleich gesetzt werden. Anhalte auf pathologische Perfusionen lagen bei keinem der untersuchten Patienten vor. Zudem würde ein möglicher Fehler zwar den Absolutwert, nicht jedoch die Verhältnismäßigkeit der Shuntzunahme und -abnahme beeinflussen.

## 5. Zusammenfassung

Eingriffe an der Lunge oder an pulmonalen Gefäßen werden heutzutage fast ausschließlich in Ein-Lungen Ventilation durchgeführt. Neben einer Vielzahl von kardiovaskulären stellen vor allem die pulmonalen Veränderungen beim Übergang von Zwei- auf Ein-Lungen Ventilation anästhesiologisch eine Besonderheit dar. Neben einer sinnvollen Adaption der Beatmungsparameter, der optimalen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ist die Wahl des Anästhesieregimes entscheidend für den Erhalt der adäquaten Oxygenierung während Ein-Lungen-Ventilation.

Von Euler und Liljestrand beschrieben 1946 erstmals den Effekt pulmonaler Vasokonstriktion als Adaption auf regionale, alveoläre Hypoxie, als hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV) <sup>30</sup>. Die HPV Antwort kann durch verschiedenste physiologische und pharmakologische Einflüsse moduliert werden.

In der vorliegenden Studie wurden mit Zustimmung der Ethikkommission 25 Patienten, die sich einen elektiven thoraxchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, auf den Oxygenierungsindex nach Horowitz und das transpulmonale Shuntvolumen als Parameter für die HPV untersucht.

Die Patienten wurden randomisiert der Gruppe A (Propofol / Remifentanil / Cis-Atracurium) oder Gruppe B (Desfluran / Remifentanil / Cis-Atracurium) zugeteilt. Die druckkontrollierte Beatmung wurde nach den Kriterien einer ausreichenden Oxygenierung (Fi 100 %) und Normokapnie gewählt.

Hinsichtlich der biometrischen Daten und der durchgeführten operativen Eingriffe waren die Gruppen vergleichbar. Der Oxygenierungsindex nach Horowitz reduzierte sich in beiden Gruppen beim Übergang von Zwei-Lungen-Ventilation zur Ein-Lungen-Ventilation von  $445 \pm 20$  SEM mm Hg um 53 % ( $p < 0.03$ ) auf  $209 \pm 20$  SEM mm Hg (Gruppe A) bzw. von  $433 \pm 31$  SEM mm Hg um 57 % ( $p < 0.03$ ) auf  $178 \pm 24$  SEM mm Hg (Gruppe B), während sich das transpulmonale Shuntvolumen unter Propofol von  $19,5 \pm 1,2$  SEM % auf  $33,5 \pm 2,8$  SEM % um 72 % ( $p < 0.03$ ), unter Desfluran von  $18,4 \pm 2,8$  SEM % auf  $37,6 \pm 1,9$  SEM % um bis zu 104 % ( $p < 0.03$ ) steigerte. Das vergrößerte Shuntzunahme unter Desfluran versus Propofol während Ein-Lungen-Ventilation erwies sich als statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation kehrten alle Werte auf das Ausgangsniveau zurück.

Während intravenöse Anästhetika wie Propofol <sup>1, 45, 47, 58, 61, 76, 79</sup> die HPV weitgehend unbeeinflusst lassen, inhibieren volatile Anästhetika wie Halothan <sup>4, 15, 17, 18, 41, 43, 44, 56, 58</sup>

Enfluran<sup>16, 20, 56, 74, 76</sup>, Isofluran<sup>1, 4, 19, 36, 37, 47, 56, 64, 74, 80</sup>, Sevofluran<sup>1, 40, 42, 51, 80</sup> dosisabhängig die HPV. In der vorliegenden Studie konnte auch für Desfluran bei 1,5 MAC eine Einschränkung der HPV Antwort von über 10 % gezeigt werden. Die vergrößerte Shuntzunahme unter Desfluran führte jedoch klinisch zu keinen signifikanten Veränderungen der Oxygenierung. Dies ist in Übereinstimmung mit den von Nunn und Assistenten errechneten virtuellen Iso-Shunt Linien<sup>3, 50, 67</sup>, dass bei größeren, weiter ansteigenden Shuntvolumen der Sauerstoffpartialdruck bei konstanter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration nur noch unwesentlich verändert wird. Beide Anästhesieregime können sicher auch beim Risikopatienten angewendet werden.

## 6. Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Seite 7  
Studienaufbau
- Abbildung 2: Seite 21  
Oxygenierungsindex nach Horowitz während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV)
- Abbildung 3: Seite 23  
Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV)
- Abbildung 4: Seite 24  
Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV) unter Propofol
- Abbildung 5: Seite 24  
Transpulmonales Shuntvolumen während Zwei-Lungen- (ZLV) und Ein-Lungen-Ventilation (ELV) unter Desfluran
- Abbildung 6: Seite 26  
Verteilung der Lungenperfusion in aufrechter Position, modifiziert nach West, J.B.  
83
- Abbildung 7: Seite 29  
Verteilung der Lungenperfusion in Seitenlage
- Abbildung 8: Seite 38  
HPV Antwort unter Propofol
- Abbildung 9: Seite 39  
HPV Antwort unter Desfluran
- Abbildung 10: Seite 40  
Iso-Shunt Linien nach Nunn J.F. <sup>3, 50, 67</sup>

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Abe K., Shimizu T., Takashina M., Shiozaki H., Yoshiya I.:  
The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation  
*Anesth Analg* 87 (1998) 1164 – 1169
- (2) Adnot S, Samoyeau R, Weitzenblum E.:  
Treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: position of vasodilators with special focus on Urapidil  
*Blood Press Suppl.* 3 (1995) 47 – 57
- (3) Benatar S.R., Hewlett A.M., Nunn J.F.:  
The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy  
*Br J Anaesth* 45 (1973) 711 – 718
- (4) Benumof J.L., Augustine S.D., Gibbons J.A.:  
Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracotomy  
*Anaesth Analg* 67 (1987) 910 – 915
- (5) Benumof J.L., Mathers J.M., Wahrenbrock E.A.:  
Cyclic hypoxic pulmonary vasoconstriction induced by concomitant carbon dioxide changes  
*J Appl Physiol* 41 (1976) 466 – 469
- (6) Benumof J.L., Pirlo A.F., Johanson I., Trousdale F.R.:  
Interaction of PVO<sub>2</sub> with PAO<sub>2</sub> on hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*J Appl Physiol* 51(1981) 871 – 874
- (7) Benumof J.L., Rogers S.N., Moyce P.R., Berryhill R.E., Wahrenbrock E.A., Saidman L.J.:  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction and regional and whole-lung PEEP in the dog  
*Anesthesiology* 51 (1979) 503 – 507
- (8) Benumof J.L., Wahrenbrock E.A.:  
Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures  
*J Appl Physiol* 38 (1975) 846 – 850
- (9) Benumof J.L., Wahrenbrock E.A.:  
Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature  
*J Appl Physiol* 42 (1977) 56 – 58
- (10) Benumof J.L.:  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction and sodium nitroprusside infusion  
*Anesthesiology* 50 (1979) 481 – 483
- (11) Benumof J.L.:  
Mechanism of decreased blood flow to atelectatic lung  
*J Appl Physiol.* 46 (1979) 1047 – 1048
- (12) Benumof J.L.:  
One-lung ventilation: which lung should be PEEPed  
*Anesthesiology* 56 (1982) 161 – 163
- (13) Bishop M.J., Cheney F.W.:  
Comparison of the effects of minoxidil and nifedipine on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs  
*J Cardiovasc Pharmacol* 5 (1983) 184 – 189

- (14) Bjertnaes L.J., Hauge A., Kritz M.:  
Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: effects of fentanyl following different routes of administration  
*Acta Anaesthesiol Scand* 24 (1980) 53 – 57
- (15) Bjertnaes L.J., Hauge A., Torgrimsen T.:  
The pulmonary vasoconstrictor response to hypoxia. The hypoxia-sensitive site studied with a volatile inhibitor  
*Acta Physiol Scand.* 109 (1980) 447 - 462
- (16) Bjertnaes L.J., Mundal R.:  
The pulmonary vasoconstrictor response to hypoxia during enflurane anesthesia  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 24 (1980) 252 – 256
- (17) Bjertnaes L.J.:  
Hypoxia induced vasoconstriction in isolated lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics  
*Acta Anaesthesiol Scand* 21 (1977) 133 – 147
- (18) Bjertnaes L.J.:  
Hypoxia induced pulmonary vasoconstriction in man: inhibition due to diethyl ether and halothane anesthesia  
*Acta Anaesthesiol Scand* 22 (1978) 570 - 578
- (19) Carlsson A.J., Bindslev L., Hedenstierna G.:  
Hypoxia induced pulmonary vasoconstriction in the human lung: The effect of isoflurane anesthesia  
*Anesthesiology* 66 (1987) 312 – 316
- (20) Carlsson A.J., Hedenstierna G., Bindslev L.:  
Hypoxia induced vasoconstriction in human lung exposed to enflurane anesthesia  
*Acta Anesthesiol Scand* 31 (1987) 57 – 62
- (21) Cheney F.W., Colley P.S.:  
The effect of cardiac output on arterial blood oxygenation.  
*Anesthesiology* 52 (1980) 496 - 503
- (22) Cheung P.Y., Barrington K.J.:  
The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets  
*Crit Care* 5 (2001) 158 - 166
- (23) Colley P.S., Cheney F.W., Butler J.:  
Mechanism of change in pulmonary shunt flow with hemorrhage  
*J Appl Physiol* 42 (1977) 196 - 201
- (24) Davies L.:  
Student T-Test in Davies, L., Owen L. (Editor)  
in "The Design and Analysis of Industrial Experiments"  
Oliver and Boyd Place of Publication, London, England and Edingburgh, Scotland. 2<sup>nd</sup> edition. 1956.
- (25) Deem S., Hedges R.G., Kerr M.E., Swenson E.R.:  
Acetazolamide reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs  
*Respir Physiol* 123 (2000) 109 – 119
- (26) Domino K.B., Wetstein L., Glasser S.A., Lindgren L., Marshall C., Harken A., Marshall B.E.:  
Influence of mixed venous oxygen tension (PVO<sub>2</sub>) on blood flow to atelectatic lung  
*Anesthesiology* 59 (1983) 428 – 434

- (27) Ducas J., Stitz M., Gu S., Schick U., Prewitt R.M.  
Pulmonary vascular pressure-flow characteristics. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism  
*Am Rev Respir Dis* 146 (1992) 307 – 312
- (28) Dumas J.P., Bardou M., Goirand F., Dumas M.:  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*Gen Pharmacol* 34 (1999) 289 – 297
- (29) Dumas M., Dumas J.P., Rochette L., Advenier C., Giudicelli J.F.:  
Comparison of the effects of nicorandil, pinacidil and nitroglycerin on hypoxic and hypercapnic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused lung of rat  
*Br J Pharmacol* 117 (1996) 633 – 638
- (30) Euler v. S., Liljestrand G.:  
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat  
*Acta Physiol Scand* 12 (1946) 301 – 319
- (31) Fishman A.P.:  
Dynamics of pulmonary circulation in Hamilton W.F. (Editor)  
in “Handbook of Physiology”  
Williams & Williams, Baltimore. Volume 2. 1963. 1667 – 1743
- (32) Furman W.R., Summer W.R., Kennedy P.P., Silvester J.T.:  
Comparison of the effects of dobutamine, dopamine and isoproterenol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the pig  
*Crit Care Med* 10 (1982) 371 – 374
- (33) Gibbs J.M., Johnson H.:  
Lack of effect of morphine and buprenorphine on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused cat lung and the perfused lobe of the dog lung  
*Br J Anaesth* 50 (1978) 1197 – 1201
- (34) Goirand F., Bardou M., Dumas J., Rochette L., Dumas M.:  
Effects of phosphodiesterase inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction. Influence of K(+) channels and nitric oxide  
*Eur J Pharmacol* 6 (2001) 141- 148
- (35) Graham R., Skoog C., Macedo W., Carter J., Oppenheimer L., Rabson J., Goldberg H.S.:  
Dopamine, dobutamine, and phentolamine effects on pulmonary vascular mechanics  
*J Appl Physiol.* 54 (1983) 1277-1283
- (36) Groh J., Kuhnle G.E., Ney L., Sckell A., Goetz A.E.:  
Effects of isoflurane on regional pulmonary blood flow during one-lung ventilation  
*Br J Anaesth* 74 (1995) 209 – 216
- (37) Groh J., Kuhnle G.E., Sckell A., Ney L., Goetz A.E.:  
Isoflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction. An in vivo fluorescence microscopic study in rabbits  
*Anesthesiology* 81 (1994) 1436 – 1444
- (38) Hill N.S., Antman E.M., Green L.H., Alpert J.S.:  
Intravenous nitroglycerin. A review of pharmacology, indications, therapeutic effects and indications.  
*Chest* 79 (1981) 69 – 76
- (39) Horibe M., Ogawa K., Sohn J.T., Murray P.A.:  
Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: role of

- nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors  
*Anesthesiology* 93 (2000) 447 – 455
- (40) Ishibe Y., Gui X., Uno H., Shiokawa Y., Umeda T., Suekane K.:  
Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung  
*Anesthesiology* 79 (1993) 1348 – 1353
- (41) Ishibe Y., Umeda T., Shiokawa Y., Izumi T., Nakamura M., Uno H., Suekane K.:  
Evaluation of halothane induced HPV inhibition with analysis of pressure-flow curve  
*Masui* 41 (1992) 586 – 594
- (42) Janshon G.P., Thomas H.:  
Mask induction and one-lung ventilation with sevoflurane  
*Anaesthesist* 47 (1998) S52 – S57
- (43) Johnson D., Hurst T., Mayers T.:  
Halothane effects regional hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*Can J Anaesth* 37 (1990) 167
- (44) Johnson D., Mayers I., Hurst T.:  
Halothane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in the presence of cyclooxygenase blockade  
*Can J Anaesth.* 37 (1990) 287 - 295
- (45) Karzai W., Haberstroh J., Priebe H.J.:  
Effects of desflurane and propofol on arterial oxygenation during one-lung ventilation in the pig  
*Acta Anaestheiol Scand* 42 (1998) 648 – 652
- (46) Karzai W., Haberstroh J., Priebe H.J.:  
The effects of increasing concentrations of desflurane on systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs  
*Anesth Analg* 89 (1999) 215 – 217
- (47) Kellow N.H., Scott A.D., White S.A., Feneck R.O.:  
Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery  
*Br J Anaesth* 75 (1995) 578 – 582
- (48) Kelman G.F., Nunn J.F., Prys-Roberts C., Greenbaum A.:  
The influence of cardiac output on arterial oxygenation: A theoretical study  
*Br J Anaesth* 39 (1967) 450 – 458
- (49) Kennedy T., Summer W.:  
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine  
*Am J Cardiol.* 50 (1982) 864 – 868
- (50) Lawler P.G.P., Nunn J.F.:  
A reassessment of the validity of the iso-shunt graph  
*Br J Anaesth* 56 (1984) 1325 – 1335
- (51) Lesitsky M.A., Davis M.A., Murray P.A.:  
Preservation of hypoxic pulmonary vasoconstriction during sevoflurane and desflurane anesthesia compared to the conscious state in chronically instrumented dogs  
*Anesthesiology* 89 (1998) 1501 – 1508
- (52) Loer S.A., Scheeren T.W., Tarnow J.:  
Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs  
*Anesthesiology* 83 (1995) 552 – 556

- (53) Lumb P.D., Silvay G., Weinreich A.I., Shiang H.:  
A comparison of the effects of continuous ketamine infusion and halothane on oxygenation during one-lung anaesthesia in dogs  
*Can Anaesth Soc J.* 26 (1979) 394-401
- (54) Marshall B.E., Marshall C., Frasch F., Hanson C.W.:  
Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution  
*Int Care Med* 20 (1994) 291 – 297
- (55) Marshall B.E., Marshall C.:  
Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*J Appl Physiol* 1980 (59) 189 – 196
- (56) Marshall C., Lindgren L., Marshall B.E.:  
Effects of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro  
*Anesthesiology* 60 (1984) 304 – 308
- (57) McFarlane P.A., Mortimer A.J., Ryder W.A., Madgwick R.J., Gardaz J.P., Harrison B.J., Sykes M.K.L.:  
Effects of dopamine and dobutamine on the distribution of pulmonary blood flow during lobar ventilation hypoxia and lobar collapse in dogs  
*Europ J Clin Invest* 15 (1985) 53 – 59
- (58) Mendoza C.U., Suarez M., Castaneda R., Hernandez A., Sanchez R.:  
Comparative study between the effects of total intravenous anesthesia with propofol and balanced anesthesia with halothane on the alveolar-arterial oxygen tension difference and on the pulmonary shunt  
*Arch Med Res* 23 (1992) 139 – 142
- (59) Miller J.R., Benumof J.L., Trousdale F.R.:  
Combined effects of sodium nitroprusside and propranolol on hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*Anesthesiology* 57 (1982) 267 - 271
- (60) Naeije R., Brimiouille S.:  
Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure  
*Crit Care* 5(2001) 67 – 71
- (61) Nakayama M., Murray P.A.:  
Ketamine preserves and Propofol potentiates Hypoxic pulmonary vasoconstriction with the conscious state in chronically instrumented dogs  
*Anesthesiology* 91 (1999) 760 – 771
- (62) Nunn J.F.:  
Measurement of pulmonary shunt  
*Acta Anaesth Scand* 70 (1978) Suppl. 144 – 153
- (63) Nunn J.F.:  
The distribution of inspired gas during thoracic surgery  
*Ann R Coll Surg Engl* 28 (1961) 223 – 237
- (64) Pagel P.S., Fu J.L., Damask M.C., Davis R.F., Samuelson P.N., Howie M.B., Warltier D.C.:  
Desflurane and isoflurane produce similar alterations in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one-lung ventilation during thoracotomy  
*Anesth Analg.* 87 (1998) 800 – 807
- (65) Parsons G.H., Leventhal J.P., Hansen M.M., Goldstein J.D.:  
Effect of sodium nitroprusside on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the

- dog  
*J Appl Physiol* 51 (1981) 288 – 292
- (66) Pease R.D., Benumof J.L., Trousdale F.R.:  
 PAO<sub>2</sub> and PVO<sub>2</sub> interaction on hypoxic pulmonary vasoconstriction  
*J Appl Physiol* 53 (1982) 134 – 139
- (67) Petros A.J., Dore C.J., Nunn J.F.:  
 Modifications of iso-shunt lines for low inspired oxygen concentrations  
*Br J Anaesth* 72 (1994) 515 – 522
- (68) Piper P, Vane J.:  
 The release of prostaglandins from lung and other tissues  
*Ann N Y Acad Sci.* 30 (1971) 363 – 385
- (69) Rehder K., Wenthe F.M., Sessler A.D.:  
 Function of each lung during mechanical ventilation with ZEEP and with PEEP  
 in man anesthetized with thiopental-meperidine  
*Anesthesiology* 39 (1973) 597 - 606
- (70) Reyes A., Sykes M.K., Chakrabarti M.K., Carruthers B., Petrie A.:  
 Effect of orciprenaline on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs  
*Respiration* 38 (1979) 185 – 193
- (71) Scanlon T.S., Benumof J.L., Wahrenbrock E.A., Nelson W.L.:  
 Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the ratio of hypoxic lung to perfused  
 normoxic lung  
*Anesthesiology* 49 (1978) 177 – 181
- (72) Shimoda L.A., Sham J.S., Shimoda T.H., Sylvester J.T.:  
 L-type Ca(2+) channels, resting [Ca(2+)](i), and ET-1-induced responses in  
 chronically hypoxic pulmonary myocytes  
*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279 (2000) L884 – L894
- (73) Simonneau J., Escourrou P., Duroux P., Lockhart A.:  
 Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine.  
*N Engl J Med* 304 (1981) 1582 – 1585
- (74) Slinger P., Scott W.A.:  
 Arterial Oxygenation during one-lung ventilation. A comparison of enflurane  
 and isoflurane  
*Anesthesiology* 82 (1995) 940 – 946
- (75) Spah F, Kottman R, Schmidt U.:  
 Effects of single intravenous administration of urapidil and diltiazem in patients  
 with nonfixed pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive lung  
 disease  
*J Cardiovasc Pharmacol.* 23 (1994) 517 – 524
- (76) Spies C., Zaune U., Pauli M.H., Boeden G., Martin E.:  
 A comparison of enflurane and propofol in thoracic surgery  
*Anaesthesist* 40 (1991) 14 – 18
- (77) Tagaya E., Tamaoki J., Kawatani K., Nagai A.:  
 Role of Na(+)-K(+)-ATPase in Sodium Nitroprusside-Induced Relaxation of  
 Pulmonary Artery under Hypoxia  
*Respiration* 68 (2001) 186 – 191
- (78) Tucker A., McMurtry I.F., Grover R.F., Reeves J.T.:  
 Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by verapamil in intact dogs  
*Proc Soc Exp Biol Med.* 151 (1976) 611 - 614
- (79) Van Keer L., Van Aken H., Vandermeersch E., Vermaut G., Lerut T.:  
 Propofol does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans  
*J Clin Anesth* 1 (1989) 284 – 288

- (80) Wang J.Y., Russell G.N., Page R.D., Jackson M., Pennefather S.H.:  
Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation  
Br J Anaesth. 81 (1998) 850 – 853
- (81) Weinreich A.I., Silvay G., Lumb P.D.:  
Continuous ketamine infusion for one-lung anesthesia  
Can J Anaesth 27 (1980) 485 – 490
- (82) Werner O., Malmkvist G., Beckman A., Stahle S., Nordstrom L.:  
Gas exchange and haemodynamics during thoracotomy  
Br J Anaesth 56 (1984) 1343 – 1349
- (83) West J.B., Dollery C.T., Naimark A.:  
Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressure  
J Appl Physiol 1964 (19) 713 – 718
- (84) West J.B.:  
Regional differences in gas exchange in the lung of erect man  
J Appl Physiol 17 (1962 ) 893 – 897
- (85) West J.B.:  
Effects of ventilation-perfusion inequality on over-all gas exchange studied in computer models of the lung  
J Physiol. 202 (1969) 116 - 138
- (86) West J.B.:  
Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung  
Respir Physiol. 7 (1969) 88 – 110
- (87) West J.B.:  
Blood flow to the lung and gas exchange  
Anesthesiology 41 (1974) 124 – 138
- (88) Wulff K.E., Aulin I.:  
The regional lung function in the lateral decubitus position during anesthesia and operation  
Acta Anaesthesiol Scand 16 (1972) 195 - 205
- (89) Yang G., Chen G., Wang D.:  
Effects of prostaglandins and leukotrienes on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats  
J Tongji Med Univ 20 (2000) 197 – 199
- (90) Zasslow M.A., Benumof J.L., Trousdale F.R.:  
Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the size of the hypoxic compartment  
J Appl Physiol 53 (1982) 626 – 630

## Verwendete Abkürzungen

AF	Atemfrequenz (in Anzahl pro Minute)
AMV	Atemminutenvolumen (in Liter pro Minute)
ASA	Risikoklassifikation nach der American Society of Anesthesiology
AZV	Atemzugvolumen (in ml)
ELV	Ein-Lungen-Ventilation
etCO <sub>2</sub>	expiratorischer Kohlendioxidgehalt (in mm Hg)
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration (in Volumen %)
Hb	Hämoglobinwert (in g / dl)
HF	Herzfrequenz (in Schläge pro Minute)
HPV	Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
MAP	mittlerer arterieller Druck (in mm Hg)
OH	Oxygenierungsindex nach Horowitz (in mm Hg)
P	Wahrscheinlichkeit (in %)
P <sub>A</sub>	Alveolardruck (in mm Hg)
PCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck (in mm Hg)
Peak	Beatmungsspitzenndruck (in mbar)
PEEP	positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck (in mbar)
pH	pH-Wert
P <sub>in</sub>	interstitieller Druck (in mm Hg)
Plateau	Plateau-Beatmungsdruck (in mbar)
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck (in mm Hg)
P <sub>pa</sub>	Pulmonalarteriendruck (in mm Hg)
P <sub>pv</sub>	Pulmonalvenendruck (in mm Hg)
PvO <sub>2</sub>	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (in mm Hg)
Qs/Qt	Transpulmonales Shuntvolumen (in %)
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci (systolisch / diastolisch) (in mm Hg)
SEM	Standard Error of Mean
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung (in %)
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch arterielle Sauerstoffsättigung (in %)
V/Q	Ventilation-Perfusion-Verhältnis
ZLV	Zwei-Lungen-Ventilation

**Klinik für Anaesthesiologie**  
**Klinikum rechts der Isar – Technische Universität München**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs

**Einwilligungserklärung**  
**für die Teilnahme an der klinischen Untersuchung**

*„Einfluss von Desfluran auf die pulmonale Shuntfraktion unter  
Ein-Lungen-Ventilation während Thoraxchirurgie“*

Mein behandelnder Arzt, \_\_\_\_\_, hat mich über die Risiken und Vorteile der oben genannten Studie aufgeklärt.

Ich habe die schriftliche Patienten-Information gelesen und die Möglichkeit gehabt, Fragen zu stellen. Ich hatte genug Zeit, meine Entscheidung zu treffen. Ich verstehe die Art und den Zweck der Studie.

Ich verstehe, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und behalte mir das Recht vor, ohne Angaben von Gründen jederzeit von der Teilnahme zurückzutreten. Sollte ich mich hierzu entschließen, wird die Entscheidung in keinem Fall die Qualität meiner Behandlung oder meine ärztliche Betreuung beeinflussen. Ich weiß, dass im Laufe der Studie relevante ärztliche Informationen für wissenschaftliche Studien und möglicherweise für wissenschaftliche Publikationen verwendet werden. Ich stimme dem unter der Bedingung zu, dass meine Daten anonym behandelt werden und der Öffentlichkeit nicht zugänglich sind. Ich gebe aus freier Entscheidung meine Zustimmung für die Teilnahme an dieser Studie.

Name des/der Patienten/-in \_\_\_\_\_

Geburtsdatum des/der Patienten/-in \_\_\_\_\_

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift des/der Patienten/-in \_\_\_\_\_

**Erklärung des behandelnden Arztes**

Ich erkläre hiermit, dass ich den/die Patient/-in, \_\_\_\_\_, über oben genannte Studie aufgeklärt habe.

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Name des behandelnden Arztes \_\_\_\_\_

Unterschrift des behandelnden Arztes \_\_\_\_\_

**Klinik für Anaesthesiologie**  
**Klinikum rechts der Isar – Technische Universität München**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs

**Patienten-Information**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen einer bei Ihnen durchzuführenden thoraxchirurgischen Operation sollen Sie eine Narkose erhalten. Wir möchten Sie bitten, an einer klinischen Untersuchung („Einfluss von Desfluran auf die pulmonale Shuntfraktion unter Ein-Lungen-Ventilation während Thoraxchirurgie“) teilzunehmen.

**1. Notwendigkeit klinischer Untersuchungen**

Anästhesieverfahren müssen im Hinblick auf Ihre Wirkungen und Nebenwirkungen ständig überprüft werden. Solche Untersuchungen werden nach international gültigen und anerkannten Richtlinien durchgeführt (revidierte Deklaration von Helsinki).

**2. Narkoseführung**

Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Wirkung von unterschiedlichen Anästhesie Medikamenten (Desfluran, Propofol und Remifentanyl) auf das Herz-, Kreislauf- und Lungensystem während der Operation zu vergleichen. Jedes dieser Medikamente ist gleich gut für Sie geeignet. Alle sind moderne, zugelassene Medikamente, die auch sonst bei Routineeingriffen Verwendung finden. Die Auswahl der Medikamente, welche Sie erhalten werden, erfolgt nach dem Zufallsprinzip gemäß einem standardisierten Gruppenprotokoll.

Die Aufklärung und Einwilligung in die Narkose geschieht im Rahmen des üblichen Prämedikationsgesprächs durch einen Arzt der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München.

Es werden wie üblich während der Narkose Ihr Blutdruck, das EKG, der Puls, die Sauerstoffsättigung im Blut, der Kohlensäuregehalt in der Ausatemluft,

Temperatur und die Druckverhältnisse in der Lunge während der künstlichen Beatmung gemessen. Diese Messverfahren beeinträchtigen Ihren Körper in keiner Weise und haben keine Nebenwirkungen. Zudem werden während der Narkose Blutgasproben zur weiteren Analyse gewonnen. Über spezielle Risiken dieser Standardtechniken bei thoraxchirurgischen Operationen werden Sie im Prämedikationsgespräch informiert.

### **3. Inhalt der Studie**

Wir möchten herausfinden, ob und in welchem Ausmaß oben genannte Medikamente Herz-, Kreislaufverhalten und das Verhalten der Lunge während der Narkose beeinflussen.

Für Sie entsteht durch die Teilnahme an dieser Studie kein Nachteil. Alle Narkosearten sind als gleichwertig zu betrachten und werden häufig eingesetzt. Alle gewonnenen Daten werden streng vertraulich gemäß der ärztlichen Schweigepflicht behandelt. Die Datenspeicherung zur späteren Analyse geschieht anonym, d.h. diese können später nicht mehr einer bestimmten Person zugeordnet werden.

*Sie behalten sich das Recht vor, ohne Angaben von Gründen jederzeit von der Studienteilnahme zurückzutreten. Sollten Sie sich hierzu entschließen, wird die Entscheidung in keinem Fall die Qualität Ihrer Behandlung oder Ihre ärztliche Betreuung beeinflussen !*

**Weitere Information gibt Ihnen jederzeit gerne Ihr behandelnder Narkosearzt.**

München, 28. Juni 2000  
Klinikum rechts der Isar  
Klinik für Anaesthesiologie  
der Technischen Universität München

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät  
der Technischen Universität München  
Prof. Dr. A. Schömig, Vorsitzender  
Tel. 4140-4371, Fax: 4140-4199

02.10.2000

Herrn  
Univ.-Prof. Dr. C. Werner/Herr Dr. M. Anders:  
Klinik für Anaesthesiologie

im Hause

Projektnummer: 388/00 (bitte bei jedem Schriftwechsel angeben)

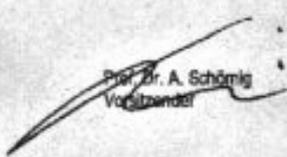
Sehr geehrter Herr Kollege Werner,  
Sehr geehrter Herr Kollege Anders,

In der Sitzung der Ethikkommission vom Dienstag, dem 26. 09. 2000 wurde das von Ihnen eingereichte Projekt »Einfluss von Desfluran und Propofol auf die pulmonale Shuntfraktion unter Ein-Lungen-Ventilation während Thoraxchirurgie« besprochen. Zur Begutachtung lagen das Studienprotokoll, Kurzprotokoll, Patienteninformation vom 28. 06. 2000 und Einwilligungserklärung vor. Die Ethikkommission, die sich aus den Mitgliedern Herrn Prof. Dr. A. Schömig, Herrn Prof. Dr. F.B. Hofmann, Herrn Prof. Dr. G.H. Schlund, Herrn Prof. Dr. H. Präuer, Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger, Herrn Prof. Dr. K. Ulm und Herrn Dr. Haubenthaler, zusammensetzte, kam zu folgendem Votum:

*Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München erhebt keinen Einwand gegen das geplante Forschungsprojekt.*

Nach Abschluss der Studie sollen die Ergebnisse der Ethikkommission mitgeteilt werden, bzw. soll nach Publikation ein Sonderdruck zur Information an die Ethikkommission geschickt werden. Die Auflagen der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki und Tokyo hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern. Bitte beachten Sie, daß alle Änderungen im Protokoll, Patienteninformation und Aufklärung als auch alle schweren unerwarteten Nebenwirkungen oder Todesfälle schriftlich der Ethikkommission mitgeteilt werden müssen. Daneben bitte ich Sie zu beachten, daß Patientenaufklärung und -einverständniserklärung getrennt von Arzt und Patient unterschrieben und mit Datum gekennzeichnet werden müssen und jeweils ein Exemplar der Aufklärung beim Patienten verbleiben sollte.

Mit freundlichem Gruß

  
Prof. Dr. A. Schömig  
Vorsitzender