

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die Druck-Fluss-Beziehung der Lungenstrombahn während normoxischer und hypoxischer Ventilation in einem Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Blockade der endogenen NO-Synthese auf diese studiert. Dabei kamen zur Analyse der resultierenden Druck-Fluss-Daten zwei verschiedene mathematische Modelle, die lineare Regressionsanalyse nach Permutt et al. [91] und die non-lineare Regressionsanalyse nach Linehan et al. [71], zur Anwendung und wurden hinsichtlich ihrer Aussagen über den Zustand der pulmonalen Strombahn verglichen.

4.1. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion

Im Gegensatz zu den Gefäßen des systemischen Kreislaufs konstringieren die Gefäße der Lunge bei niedriger Sauerstoffspannung (Hypoxie) [75]. Dieser Vorgang, genannt hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion, bewirkt physiologischerweise die Verteilung des pulmonalen Blutflusses weg von Regionen verminderter Ventilation hin zu besser ventilerten Lungenabschnitten [127]. Es kommt so zu einer Anpassung der regionalen Perfusion an die regionale Ventilation („Ventilations-Perfusions-Match“) [120].

Übereinstimmend mit anderen Studien in isoliert perfundierten Mäuselungen [1,24,126] zeigen auch die Versuche der vorliegenden Arbeit eine ausgeprägte Konstriktion der Lungengefäße bei Ventilation mit einem hypoxischen Gasgemisch (HPV). Der resultierende Anstieg des Perfusionsdruckes (Δ PAP) betrug $69 \pm 17\%$ (Abbildung 9, Tabellen 2 und 3). Durch den im Experiment konstant gehaltenen Perfusionsfluss ist bei konstant gehaltenem linksatrialen (Ausfluss-) Druck (LAP) der Anstieg des Perfusionsdruckes (PAP) während hypoxischer Ventilation mit einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes gleichzusetzen (Abbildung 7).

Eine pulmonale Vasokonstriktion als Antwort auf eine Hypoxie ist für viele Spezies beschrieben worden [40,47,77,81,114].

In verschiedenen experimentellen Modellen zeigte sich, dass das Ausmaß der HPV neben der jeweiligen Sauerstoffspannung (PO_2) von dem verwendeten Perfusionsmedium abhängig ist. Dabei scheint die Viskosität des Perfusionsmediums (je geringer

die Viskosität, desto geringer der Effekt der Hypoxie auf den Perfusionsdruck; nach dem La Place'schen Gesetz) nicht allein entscheidend. So wird durch den Zusatz von Erythrozyten zum Perfusionsmedium einerseits die Viskosität erhöht, es kommt aber zusätzlich durch die Bindung des endogenen Vasodilatators NO an die Erythrozyten zu einer Verstärkung der HPV [47,77,108,116]. Dieser Effekt war jedoch nach einer Untersuchung von Hakim et al. [40] Spezies-spezifisch und konnte bei Lungen von Schweinen nicht nachgewiesen werden. Wiederum im Gegensatz hierzu sahen Cremona et al. [17] keinen deutlichen Unterschied in der Stärke der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion bei der Perfusion mit Blut im Vergleich zu anderen Perfusionsmedien.

Die unterschiedliche, von den einzelnen Spezies abhängige Reaktionsweise der Pulmonalgefäße, könnte sich u.a. durch eine verschiedenartige Morphologie der Lungengefäße erklären: Man findet beispielsweise eine unterschiedliche longitudinale Verteilung des Gefäßwiderstandes in den Lungen von Hunden und Schweinen. Bei Schweinen ist im Gegensatz zu den Hunden eine voll entwickelte Lamina muscularis bis auf einen Gefäßdurchmesser von 50 µm herunter nachweisbar [60].

4.2. Endogene NO-Produktion und hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion

Es gilt heute als gesichert, dass die ständige (konstitutive) endogene Bildung von NO wesentlich für die Aufrechterhaltung einer vasokonstriktorischen-vasodilatatorischen Balance ist. So zeigten Rees et al. 1989 an Kaninchen, dass die systemische Applikation von L-NMMA (N^ω-Monomethyl- L- Arginin), einem unspezifischen Inhibitor der NO-Synthetase (NOS), zu einem deutlichen Anstieg des systemischen arteriellen Mitteldrucks führt [95]. Dieser Effekt wurde später von der Gruppe um Vallance beim Menschen bestätigt, die einen Anstieg des Blutdrucks in der Arteria brachialis unter der Infusion des gleichen Inhibitors beobachteten [117]. Es war daher nahe liegend, dass auch im Niederdrucksystem der pulmonalen Strombahn die endogene NO-Synthese wesentlich an der Aufrechterhaltung des niedrigen pulmonalvaskulären Widerstands beteiligt ist. Sollte dies zu treffen, müsste der basale Tonus der Pulmonalgefäße in Normoxie unter der Hemmung der endogenen NO-Produktion ansteigen. Diese Annahme wird unterstützt durch Befunde von Mäusen mit einer kongenitalen Defizienz, die einen erhöhten pulmonalen Vasotonus aufweisen [111].

Eine unspezifische NOS-Hemmung während Normoxie mit L-NAME führte in der vorliegenden Arbeit nicht zu einem Anstieg des Perfusionsdrucks (Tabelle 2 und 4).

Dieses Ergebnis ist konsistent mit Daten von Archer et al., die unter Verwendung des unspezifischen NO-Synthetase-Hemmstoffs L-NMMA keine Änderung des basalen Tonus der Pulmonalgefäße bei Ratten feststellten [3], sowie weiteren entsprechenden Studien an anderen Spezies [17,32,73,95,99,117,126].

Als Grund für diese scheinbaren Gegensätze identifizierten Sprague et al. [108] die Verwendung von Erythrozyten-haltigen Perfusionsmedien, welche diese Autoren wie auch Uncles et al. [116] als Voraussetzung für den Einfluss des NO auf den basalen pulmonalen Gefäßtonus sahen. Im Weiteren zeigten Wilson et al. [128] in isoliert-perfundierten Rattenlungen, dass der Effekt der Erythrozyten im Vergleich mit einer isoviskösen Dextran-Lösung dabei weniger auf eine Erhöhung der Viskosität zurück zu führen ist. Den Grund dafür sahen sie in der longitudinalen Verteilung der endogenen NO-Synthese entlang des pulmonalen Gefäßbaumes: Der Hauptlokalisationsort der NO-Synthese befindet sich in den präkapillären Gefäßabschnitten, so dass in Bereichen präkapillärer Gefäßabschnitte eine unspezifische Hemmung der NOS durch Erythrozyten führt. Demzufolge steige der Widerstand bei Blutperfusion eher in den präkapillären Gefäßabschnitten, hingegen bei Perfusion mit Dextran reagieren die präkapillären und postkapillären Segmente. Entsprechend erzeugt eine Perfusion mit Medien, die frei von Erythrozyten sind, wie auch in der vorliegenden Studie, eine sehr gering ausgeprägte Vasokonstriktion durch NOS-Blockade, die in ihrem Ausmaß nicht detektiert werden kann. So könnte sich auch erklären, dass in der Tat Perfusion mit L-NAME zwar nicht zu einer Änderung des basalen Perfusionsdruckes, sehr wohl aber zu einer Veränderung der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung im Sinne einer Vasokonstriktion führte. Letztere war jedoch nur durch Analyse der Druck-Fluss-Beziehung im non-linearen Regressionsmodell nachweisbar (siehe unten).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Blockade der endogenen NO-Synthese die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion verstärkt.

Prinzipiell ist diese Verstärkung der pulmonalen Vasokonstriktion während Hypoxie durch zwei Mechanismen erklärbar: Einerseits könnte es durch den Wegfall eines endogenen Vasodilatators (NO) als Kompensationsmechanismus zu einer über-

schießenden Vasokonstriktion kommen. Andererseits entsteht NO endogen bei der Konversion von L -Arginin und eben Sauerstoff zu L-Citrullin (Abbildung 4 und 5). Die NO-Produktion wird bei Abwesenheit von Sauerstoff sistieren, aber bei schon geringem Anstieg des PO_2 eine hohe Syntheserate aufweisen. Zusätzlich ist die NO-Produktion aber auch von Co-Faktoren, wie Kalzium abhängig, die eine proportionale Abhängigkeit der NO-Bereitstellung von Hypoxie umgekehrt möglicherweise abschwächen [63]. Weiterhin NO selbst hat einen direkten Einfluss auf seine eigene Produktion im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus [11,38]. Es gibt Hinweise, dass eine moderate Hypoxie die NO-Produktion nicht beeinflusst. Warren und seine Arbeitsgruppe wiesen an kultivierten pulmonalen Endothelzellen nach, dass bei moderater Hypoxie ($PO_2 = 42$ mmHg), im Gegensatz zu ausgeprägter Hypoxie ($PO_2 = 15$ mmHg), eine Reduktion der Syntheserate nicht auftritt [123].

Eine Hemmung der endogenen NO-Produktion durch L-NAME in Hypoxie verstärkt die hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion der Mäuse in den Experimenten der vorliegenden Arbeit. Das zeigen die Daten in den Abbildungen 3 und 5, aus denen heraus deutlich wird, dass der PAP in Hypoxie unter Verwendung von L-NAME im Vergleich zur Kontrollgruppe, den isoliert perfundierten Mäuselungen in Hypoxie ohne NOS-Blockade, um $36,3 \pm 50\%$ zunimmt.

Die Arbeitsgruppe von Archer et. al erzielte bei Verwendung des NOS-Hemmstoffs L-NMMA eine Verdoppelung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion in isoliert perfundierten Rattenlungen [3]. Die Reaktion isolierter Arteria Pulmonalis-Ringe war ebenfalls gekennzeichnet durch eine ausgeprägte hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion bei Zugabe von L-NMMA in das Perfusat [3]. Bei am offenen Thorax ventilierten Kaninchen zeigte sich, dass der Einsatz von L-NAME als NOS-Hemmstoff, einen signifikanten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands sowohl in Hypoxie produzierte [93]. Diese Befunde sind weiter konsistent mit Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen an isoliert-perfundierten Rattenlungen, die unter Blockade der NO-Synthetase mit verschiedenen Inhibitoren eine deutliche Verstärkung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion nachwiesen [14,47,72,73,99,118].

4.3. Analyse der P/Q-Beziehungen mittels linearer und non linearer Regression

Um einen besseren Einblick in die Eigenschaften der pulmonalen Gefäße in Normoxie und Hypoxie zu erhalten, wurden in der vorliegenden Untersuchung die 4-Punkt pulmonalvaskulären P/Q-Kurven mittels linearer und non-linearer Regressionsanalyse untersucht. Durch hypoxische Ventilation der isoliert-perfundierten Mäuselungen kommt es generell zu einer Erhöhung des Perfusionsdruckes bei jeweils vergleichbarem Perfusionsfluss, und zwar sowohl mit wie ohne Perfusion mit L-NAME (Abbildungen 9 und 10).

Bei Anwendung der linearen Regressionsanalyse spiegelte sich dies in einer Hypoxie-bedingten Verschiebung der Regressionsgeraden entlang der Druck-Achse hin zu höheren Drucken und gleichzeitiger Zunahme ihrer Steilheit wider. Ausgedrückt gemäß der Analysen nach Permutt et al. [91] ergab sich ein mittlerer Anstieg von P_{ZF} um $43 \pm 29\%$ und von R_{LIN} um $105 \pm 19\%$ (Tabelle 2 und 3) in der vorliegenden Arbeit.

Mehrere Autoren beschrieben eine Parallel-Verschiebung der linearen Regressionsgeraden durch Hypoxie und interpretierten dies mit einer Zunahme des Gefäßtonus im Bereich der kleinen alveolären Gefäße [17,81,81,114]. Im Gegensatz zu den Daten der vorliegenden Studie fanden diese Autoren jedoch keine Zunahme der Steilheit der Regressionsgeraden und gingen daher davon aus, dass die Widerstandserhöhung während der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion ausschließlich durch Tonus-erhöhung der kleinen alveolären, präkapillären Gefäße zustande kommt. Im Gegensatz zu diesen Daten – und übereinstimmend mit den Daten der vorliegenden Arbeiten – zeigte ebenfalls Sylvester et al. in einer anderen Studie [113] zusätzlich zu der oben beschriebenen Zunahme von P_{ZF} auch eine Zunahme von R_{LIN} . Der Grund für diese Widersprüche kann derzeit nicht geklärt werden.

In der nonlinearen Regressionsanalyse der Versuchsergebnisse, steigt durch hypoxische Ventilation in der vorliegenden Arbeit der ‚intrinsic‘ Widerstand der pulmonalen Strombahn (angenommen unter den Bedingungen von einem Druck von Null), R_0 , im Mittel um $156 \pm 86\%$, während sich gleichzeitig die Gefäßdehnbarkeit α um $57 \pm 22\%$ verringert (Tabelle 2 und 3). Diese Befunde sind so gut mit einer Vasokonstriktion vereinbar. Sie legen nahe, dass es als Reaktion auf Hypoxie einerseits zu

einer aktiven Vasokonstriktion, im Sinne einer Abnahme des mittleren Gefäßquerschnitts (gemessen als Zunahme von R_0) kommt, und zusätzlich die Gefäßwand-Elastizität (Dehnbarkeit) abnimmt. Dieses Konzept unterscheidet also nicht zwischen Lokalisation der Vasokonstriktion, wie alveoläre *versus* extraalveoläre Gefäßabschnitte nach dem Starling-Resistor-Modell, sondern eher zwischen statischen und dynamischen Veränderungen der Gefäßwandeigenschaften. Nicht nur die pulmonale Vasokonstriktion resultiert aus ihr, sondern auch der Basaltonus der Gefäße ist deutlich erhöht. Darüber hinaus werden die pulmonalen Gefäße auch rigider und verlieren ihre Dehnungseigenschaften.

Dies wurde in Teilen von Nelin et al. bestätigt [84]. Bei mit autologem Blut isoliert perfundierten Schweinelungen fanden diese Autoren einen Anstieg von R_0 , aber keine Beeinflussung der Gefäßdehnbarkeit α während Hypoxie. Die Auswahl einer anderen Spezies, sowie die Perfusion mit Blut, erklären möglicherweise diese von der vorliegenden Arbeit abweichenden Ergebnisse.

In den vorliegenden Ergebnissen, zeigte die lineare Regressionsanalyse keine Beeinflussung der Steigung der Druck-Fluss-Kurve (R_{LIN}) und des Druckachsenabschnitt (P_{ZF}) in Normoxie bei Anwendung von L-NAME zur unspezifischen Hemmung der NOS. Der Baseline-Perfusionsdruck bleibt unverändert (siehe Tabelle 4). Infolgedessen blieb auch die pulmonalvaskuläre P/Q-Kurve während der normoxischen Ventilation unverändert.

Diese Ergebnisse werden durch andere Studien gestützt, bei denen ebenfalls isoliert perfundierte Lungenpräparationen benutzt wurden [17,108,116]. Die Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion auf eine unspezifische NOS Hemmung bei verschiedenen Spezies unterschiedlich ausfallen und zusätzlich von dem verwendeten Perfusat abhängen [17,108,116]. Bei zusätzlicher Gabe von L-NAME in Normoxie, stieg die Steigung der Kurven signifikant in den Versuchen der Arbeitsgruppe von Cremona an. Menschenlungen hingegen zeigten bei der Gabe von L-NAME keinen nennenswerten Anstieg weder der Steigung noch des Druckachsenabschnitts. Cremona et al. schlossen daraus, dass eine basale NO Produktion auch unter normoxischen Bedingungen bei Schweinen, Schafen und Menschen vorliegt. Hundelungen zeigten nur in Hypoxie eine Blockade der NO Produktion.

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals den Einfluss einer non-selektiven NOS-Blockade auf die pulmonalvaskuläre Druck-Fluss-Beziehung nach dem (non-linearen) „distensible vessel model“. Dabei zeigte sich, dass Perfusion mit L-NAME während Normoxie zu einer Zunahme von R_0 und gleichzeitig einer Abnahme von α führt (vergleiche Tabellen 2 und 4). Es gelingt damit erstmals nachzuweisen, dass auch in einem Puffer-perfundierten Lungenmodell unter (normoxischen) Basalbedingungen eine endogene NO-Synthese an der Aufrechterhaltung eines niedrigen Widerstandes im Pulmonalgefäßbett beteiligt ist. Diese, sehr subtilen Veränderungen konnten auch im vorliegenden experimentellen Modell allein an Hand des basalen Perfusionsdruckes und der Analyse der P/Q-Kurven durch lineare Regression nicht detektiert werden.

In der non-linearen Regressionsanalyse der Druck-Fluss-Beziehung, zeigte sich in den vorliegenden Versuchen ein deutlich erhöhter Ruhegefäßwiderstand (R_0) in den isolierten Lungen der Mäuse, die mit L-NAME während Normoxie perfundiert wurden (Tabelle 5). Im Vergleich zu Lungen, die nicht mit L-NAME perfundiert wurden, kam es zu einer Verdoppelung von R_0 . Dies ist konsistent mit der Vorstellung, dass die endogene NO-Produktion den basalen pulmonalvaskulären Tonus unter Ruhebedingungen reduziert.

Gleichzeitig zeigten die vorliegenden Versuche, dass eine unspezifische NOS-Hemmung durch L-NAME in Normoxie zu einem Anstieg der Gefäßdehnbarkeit α der pulmonalen Gefäße von Mäuselungen führt. Dabei nimmt die Gefäßdehnbarkeit durch L-NAME im Mittel auf das Doppelte zu. Interessanterweise scheinen sich die Effekte von L-NAME bzgl. R_0 und α gegenseitig nahezu aufzuheben. Berechnet man bei einem Fluss von 50 ml/kg/min den PAP mittels der o.g. non-linearen Regressionsgleichung und verdoppelt man dann sowohl R_0 wie α , zeigt sich nur eine geringe Zunahme des resultierenden PAP (z.B. von 7,1 auf 7,4 mmHg), welcher bei der üblichen inter-individuellen Streuung der basalen Perfusionsdrucke nicht detektierbar sein wird. Die vorliegenden Befunde sprechen für eine Wirkung von endogen gebildetem NO im Sinne einer Rigiditätszunahme der pulmonalen Gefäßwände. Das widerspricht aber dem Konzept, dass endogen-gebildetes NO ausschließlich eine vasodilatatorische Wirkung besitzt [25,28,61,101]. Allerdings stellten Hambraeus-Jonzen et al. [41] die Hypothese auf, dass ein Distanz-Effekt von NO im Lungenkreislauf bei getrennt beatmeten Lungenflügeln auftritt. Vermehrt produziertes NO in hypoxischen Lungenbezirken führt diesen Autoren zufolge zu einer Vasokonstriktion der hyperoxischen Lunge. Dabei

kommt es zu einer Inhibition der NO Produktion der hyperoxischen Lunge durch das anflutende NO der hypoxischen Lungengegenseite. Hambraeus-Jonzen et al. demonstrierten in ihren Versuchen, dass der pulmonalvaskuläre Widerstand bei Schweinen anstieg, nachdem diese durch eine Kreuzzirkulation Blut von einem anderen Schwein erhielten, welches zuvor NO inhalierte. Sie schlossen daraus, dass exogen zugeführtes NO einen Blutfaktor freisetzt, der eine Vasokonstriktion hervorruft. Somit scheint es möglich, dass der Anstieg der Gefäßdehnbarkeit unter L-NAME von einer Blockade eines gefäßverengenden Blutfaktors herrührt, der durch die endogene NO Produktion moduliert bzw. durch diese hervorgerufen wird. Zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere Untersuchungen nötig.

Man könnte nun annehmen, dass eine Blockade der endogenen NO-Produktion zu einem Anstieg des Widerstandes in den proximalen Gefäßen führt. Denn wie oben beschrieben, ist ein deutlicher Einfluss von L-NAME auf den Ruhewiderstand (R_0) der Pulmonalgefäße in Normoxie zu beobachten. Das hätte zur Folge, dass in den distalen, stärker dehnbareren Lungengefäßen, wie Kapillare und Venolen, ein niedrigerer Perfusionsdruck resultiert [96]. Die gesamte pulmonale Gefäßdehnbarkeit, ausgedrückt durch α , würde gemäß der non-linearen Druck-Volumen-Beziehung der Lungengefäße ansteigen. Zu beachten ist allerdings, dass die pulmonale Gefäßdehnbarkeit sowohl von einem aktiven Tonus, als auch von Struktur- immanenten Eigenschaften der Pulmonalgefäßwände abhängig ist.

Eine Hemmung der endogenen NO-Produktion durch L-NAME in Hypoxie, verstärkt die hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (ΔP_{AP})(Tabelle 4 und 5, Abbildung 10) der isoliert perfundierten Mäuselungen in der vorliegenden Arbeit. Die Anwendung der linearen Regressionsanalyse zeigt einen stärkeren Anstieg von P_{ZF} (ΔP_{ZF}), aber einen gleichgroßen Anstieg von R_{LIN} (ΔR_{LIN}) im Vergleich zu nicht L-NAME-perfundierten Lungen während Hypoxie. In der non-linearen Regressionsanalyse steigt R_0 stärker an, während die Hypoxie-bedingte Veränderung von α ($\Delta\alpha$) vergleichbar bleibt (Tabelle 4 und 5). Diese gleichsinnige Beeinflussung der Hypoxie-bedingten Veränderungen von P_{ZF} und R_0 im Sinne einer Augmentierung durch L-NAME, während die beiden Parameter ΔR_{LIN} und $\Delta\alpha$ unbeeinflusst bleiben, legen die Vermutung nahe, dass eine Blockade der endogenen NO-Produktion, stärker die statischen (P_{ZF} und R_0) als die

dynamischen (R_{LIN} und α) Komponenten der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion verstärkt.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, da die bloße Betrachtung des PAP oder die einfache Anwendung der linearen Regression, die Existenz des basalen Gefäßtonus in Normoxie in der Deutlichkeit nicht aufgezeigt hätten.

4.4. Kritische Auseinandersetzung mit dem experimentellen Ansatz und dem mathematischen Modell

In der vorliegenden Arbeit wurde ein isoliert perfundiertes Mäuselungenmodell benutzt, um die pulmonale Vasoreaktivität in Normoxie und Hypoxie zu untersuchen. Weiterhin eignet sich das Modell um den Einfluss des endogenen NO auf die Lungenstrombahn der Tiere zu beobachten. Dabei sind einige Einschränkungen bei der Übertragung der Daten auf humane Bedingungen zu berücksichtigen. So wurde in dem Modell Blut als Perfusat durch eine Pufferlösung ersetzt, die konstante Säure-Basen-Verhältnisse herstellt. Im menschlichen Organismus sind Säure-Basen-Verhältnisse unter Hypoxie Schwankungen unterworfen [30,86].

Weiterhin ist der menschliche Lungenkreislauf mit seiner Vielzahl sich verzweigender Gefäße, mit verschiedenen Gefäßdurchmessern und unterschiedlichen regionalen Oxygenierungsverhältnissen, nur durch komplizierte Modelle näherungsweise zu beschreiben. Solche Ansätze beinhalten eine große Anzahl an Parametern, die durch einfache Perfusionsdruck-Fluss-Daten allein nicht zu Ergebnissen führen [10,19,67,68]. Das „collapsible vessel model“, wie auch das „distensible vessel model“, sind aber gut geeignet mit jeweils nur zwei Parametern, Aussagen zu den Druck-Fluss-Bedingungen des pulmonalen Gefäßbaums von verschiedenen Spezies zu machen.

Im Gegensatz zu *in vivo* Modellen erlauben isolierte Lungenperfusions-Modelle kontrollierte Druck-Fluss-Beziehungen herzustellen, d.h. in solchen Modellen können entweder die Drucke oder die Flüsse konstant gehalten und in präzisen Schritten gesteigert werden. Die Informationen zu den Eigenschaften der pulmonalen Gefäße können somit unter unterschiedlichen, aber konstanten Bedingungen generiert werden. So sind in dieser Arbeit verschiedene Perfusionsflüsse angewendet worden und dabei

vergleichende Beobachtungen gemacht worden wie sie zum Beispiel bei der Betrachtung des Pulmonalarteriendrucks bei einem einzelnen Flusswert nicht möglich gewesen wären.

Zuerst wurde die lineare Regressionsanalyse in Anlehnung an das von Permutt et al. entwickelte Modell angewendet [92]. Dieses Modell setzt lineare Eigenschaften der Druck-Fluss-Kurve mindestens über den gemessenen Bereich des Flusses voraus. Folglich beschreibt die resultierende Steigung der Regressionsgeraden (R_{LIN}) den pulmonalen Gefäßwiderstand als eine Änderung des Druckes mit einer Änderung des Flusses. In diesem Model wird die Abnahme des Widerstandes als das Rekrutieren einer zunehmenden Zahl von Gefäßen interpretiert [80,81,92]. Der auf die Druckachse der Druck-Fluss-Kurve extrapolierte Punkt, an dem die Kurve die Druck-Achse schneidet, bestimmt den Perfusionsdruck bei einem Fluss von null (P_{ZF}). Dieser auf die Ordinate projizierte Abschnitt stellt den so genannten Druckachsenabschnitt dar. Der Schnittpunkt wird als der mittlere Druck der Pulmonalgefäße interpretiert, unter dem ein gegebener Druck nicht in einem Fluss resultiert. Das ist der so genannte „critical closing pressure“, bei dem die kleinen pulmonalen Gefäße der alveolären Ebene als so genannter Ohm'scher-Starling-Resistor fungieren und in einem kollabierten Zustand vorliegen [34,35,114]. P_{ZF} beschreibt den oberen Grenzwert eines Druckkorridors, dessen unterer Grenzwert in der vorliegenden Arbeit durch den linksatrialen Druck (LAP) gegeben ist. Eine elementare Eigenschaft dieser „collapsible tubes“ besteht also darin, dass bei Drucken unter dem kritischen Verschlussdruck nicht zu einer Zunahme des Flusses führen. Ein Fluss wird erst auftreten bei Überschreiten des kritischen Verschlussdruckes. Ein solcher Ansatz beschreibt einen Flussregulator [23]. Wenn der distale Perfusionsdruck (oder Abflussdruck) eines solchen Systems unterhalb den konstanten gehaltenen proximalen Perfusionsdruck (oder Einflussdruck) reduziert wird, steigt der resultierende Fluss gemäß dem entstehenden Druckgefälle an, und zwar bis der Umgebungsdruck des kollabierbaren Gefäßanteils den distalen Druck übersteigt. Von diesem Moment an bleibt der Fluss konstant, unabhängig davon wie weit der distale Druck noch reduziert wird. Der Perfusionsfluss ist von dem Umgebungsdruck abhängig geworden [50]. Diese Besonderheiten des pulmonalen Gefäßsystems, erklären die analoge Nutzung des Begriffes „vaskulärer Wasserfall“. Denn Änderungen der Wasserhöhe unterhalb des Wasserfalls beeinflussen nicht die Flussstärke oberhalb des Wasserfalls [22,23,91,92]. Das Phänomen wird von Mèlot et al. als zunehmende

Rekrutierung von parallel geschalteten Gefäßen betrachtet. Der Widerstand fällt nur, wenn in einer zunehmenden Anzahl von Pulmonalgefäßen der kritische Verschlussdruck überwunden wird [78]. Mitzner et al. interpretieren die Steigung des linearen Anteil der Druck-Fluss-Kurven als den mittleren konstanten Widerstands ausgehend vom kritischen Verschlussdruck des gesamten pulmonalen Gefäßsystems [79].

Die Arbeitsgruppen Klocke et al. und Spaan et al. beschrieben am Beispiel koronarer Gefäßmodelle die Eigenschaften kollabierbarer Gefäße mit Vasotonus. [62,105]. Dabei stellten Klocke et al. heraus, dass die non-lineare Kurvenform solcher Gefäße ein Resultat der sich ändernden Gefäßweite ist. Diese ist in Bereichen niedriger Drucke gering und reagiert auf Zunahme des Perfusionsflusses mit intravasaler Druckzunahme. Das führt zu einer Zunahme der Gefäßdehnung und verursacht eine Reduktion des intravaskulären Widerstandes. In einer pulmonalen Druck-Fluss-Beziehung (P/Q) hat das gleichermaßen eine Abnahme der Steigung zur Folge als Ausdruck des sukzessiven Widerstandverlustes im Gefäß. Hierbei zeigt sich der pulmonale Gefäßwiderstand insbesondere durch die Dehnungseigenschaft der Pulmonalgefäße auch abhängig vom Perfusionsfluss und dem Radius des Gefäßes (r^4 , s. Gesetz von Hagen Poisseulle). Fällt der intravasale Druck bei niedrigen Gefäßflüssen, verringert sich die Gefäßweite aufgrund der wachsenden transmuralen Spannung und der Widerstand steigt. In Bereichen niedriger Gefäßdrücke nimmt die Steigung als Ausdruck der Widerstandszunahme unter der sich verengenden Wirkung der Gefäße zu. Diese Phänomene erklären den sigmoiden Charakter der Druck-Fluss-Kurven im pulmonalen Gefäßbett mit der Steigungszunahme im unteren Teil der Kurve.

Zusammenfassend ist zu dem Verhalten pulmonaler Gefäße zu sagen, dass im Bereich niedriger Gefäßflüsse durch die damit geringgradig ausgebildete Gefäßdehnung hohe Widerstände vorliegen. In diesem Bereich ist die Gefäßradiuszunahme non-linear um dann im mittleren Kurvenabschnitt linearen Charakter zu bekommen. In höheren Flussbereichen nimmt die Dehnbarkeit der Gefäße ab und der Widerstand wächst non-linear und die Kurve wird wieder steiler. Diese Überlegungen zeigen die Grenzen der linearen Regressionsanalyse. Die Extrapolation des kritischen Verschlussdruckes in Bereichen niedriger Flüsse berücksichtigt nicht die non-linearen Eigenschaften der Kurve, da der lineare Anteil der Kurve auf die Druckachse extrapoliert wird. Somit geht der sigmoide Anteil der Kurve für die Betrachtung verloren. Deshalb haben verschiedene Autoren

andere Modelle entwickelt, die die Gefäßdehnung als Grundeigenschaft der pulmonalen Strombahn berücksichtigen [9,10,48,132]. Solche Modelle führen zu komplexen Systemen in denen die Gefäßsysteme als Serien von Widerstandskompartimenten verstanden werden. [16,106,132].

Systeme dieser Art, beinhalten große Mengen an Variablen wie verschiedene Perfusionsdrucke, Flüsse, Gefäßvolumina und auf die Gefäße einwirkende wechselnde Umgebungsdrucke. Aus Gründen der Einfachheit und damit aus den Druck-Fluss-Verhältnissen der Lungengefäße ableitbar, entwickelten Linehan et al. unter Berücksichtigung der Gefäßdehnbarkeit, ein einfaches Ein-Kompartiment Modell, dass nur mit zwei Variablen auskommt: Dem Gefäßdehnungsfaktor α und dem statischen Widerstand R_0 .

In der Betrachtung dieses „distensible vessel model“ wird der statische Widerstand R_0 als der Widerstand beschrieben, der aus dem Durchmesser bei einem Perfusionsdruck gleich null resultiert. Dies ist gewissermaßen der Gefäßdurchmesser, der unabhängig von dem Gefäßdruck allein durch den Gefäßtonus bestimmt wird. Somit reflektiert er die ungedehnte Geometrie der pulmonalen Widerstandgefäße. Beide Modelle, das „collapsible vessel model“ wie auch das „distensible vessel model“, benutzen Parameter (P_{ZF} und R_0), welche die Eigenschaften der Druck-Fluss-Beziehungen in den pulmonalen Gefäßen beschreiben, ohne dass ein Fluss bzw. Druck besteht und damit geometrische Ruhebedingungen der Pulmonalgefäße definieren. Folglich beschreiben diese Parameter Eigenschaften der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung, die unabhängig von einem Gefäßdurchmesser sind, der entsprechend der Änderungen in Fluss und Druck nicht konstant bleibt. Daher können P_{ZF} und R_0 als statische Eigenschaften der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung gelten.

Basierend auf dieser Überlegung fällt bei der Analyse der Daten der vorliegenden Untersuchung auf, dass sich Veränderungen von P_{ZF} und R_0 durchgehend gleichartig verhalten (Abbildung 11). In der Tat lässt sich eine lineare Korrelation zwischen diesen Parametern (P_{ZF} und R_0) zeigen ($r^2 = 0,87$; $p < 0,01$). Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der kleinen kollabierenden intraalveolären Gefäße an der Beteiligung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion. Eine Änderung des Achsenabschnitts auf der Druckachse der Druck-Fluss-Kurve und damit des mittleren kritischen Verschluss-

druckes erzeugt eine gleichsinnige Änderung des Ruhetonus der pulmonalen Gefäße (R_0).

Im Gegensatz dazu lassen sich R_{LIN} und α als Parameter zur Beschreibung der dynamischen Eigenschaften der pulmonalen Gefäßwand interpretieren. Denn sie werden auch als die Änderung des Gefäßdruckes als Antwort auf die Änderung des Gefäßflusses, beziehungsweise als die Veränderung des Gefäßdurchmessers als Folge der intravasalen Druckänderung betrachtet [84]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auch bei diesen Parametern ein gleichsinniges Verhalten unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Der Gefäßdehnungsfaktor α ist in Bereichen höherer Perfusionsdrücke abnehmend. Unter hypoxischen Bedingungen nimmt er noch stärker ab. Gleichzeitig steigt der Ruhewiderstand der Pulmonalgefäße an. Die Steigung der Druck-Fluss-Kurve hingegen steigt nicht und es tritt ein paralleles Verschieben der pulmonalen Druck-Fluss-Kurven auf. Das ist durch andere Arbeitsgruppen gleichermaßen beobachtet worden [81,84,100]. Die Existenz des Gefäßdehnungsfaktor α ist nicht allein durch Messungen und Berechnungen nachgewiesen. Auch in der direkten Beobachtung und mikroangiographischen Messung durch Greenwald et al., gelang der Nachweis [36]. Das festigt die Bedeutung der Gefäßdehnbarkeit als eine Grundeigenschaft von Pulmonalgefäßen. In der Arbeitsgruppe von Nelin et al. [84] beobachtete man keine signifikante Änderung von α in Hypoxie. Sie stellten heraus, dass bei unveränderter pulmonaler Gefäßdehnbarkeit α aber eine über 50% Reduktion der Volumencompliance resultiert. Auch in ihren Versuchen änderte sich die Steigung der Kurven nicht, was als konstante Compliance aller Pulmonalgefäße (beinhaltet sowohl die Kapazität als auch den Widerstand) betrachtet wurde. Dies würde mit dem Konzept, dass die auf Hypoxie mit Vasokonstriktion reagierenden Gefäße in der Lunge nicht der Sitz der totalen Compliance sind, übereinstimmen. Dieser Theorie folgend, sind die konstringierenden Gefäße oberhalb der pulmonalen Kapazitätsgefäße lokalisiert. Nelin und seine Kollegen betonen, dass bei einem Auftreten der Vasokonstriktion flussabwärts der Compliance-Gefäße, eine Zunahme des resultierenden Drucks, eine Zunahme des totalen Gefäßvolumens zur Folge hätte.

Grundsätzlich muss man festhalten, dass beide mathematischen Modelle Vereinfachungen darstellen. Beide Modelle berücksichtigen nicht die longitudinal unterschiedliche Verteilung der Druck-, Volumen-, und Dehnungseigenschaften des pulmonalen

Gefäßbettes mit den arteriellen und venösen Abschnitten. Dabei bleibt die komplexe pulmonale Gefäßstruktur mit ihren unterschiedlichen Durchmessern und der typischerweise asymmetrischen Gefäßaufzweigung wie sie von anderen Autoren beschrieben wurde [20,67] unberücksichtigt.

Zur genauen Beschreibung des Verhaltens der pulmonalen Gefäße gehört auch die Berücksichtigung der modulierenden Einflüsse auf die Gefäßweite durch zirkulierende Metabolite oder neuronale Stimuli. Sehr detaillierte Untersuchungen sind bereits durchgeführt worden [37,56,76,90,131]. Es wurden Sauerstoffradikale, zyklische Nukleotidmonophosphate, membranständige Ionenkanäle und NAD(P)H-Oxidase als Gefäßtonus-modulierende Faktoren identifiziert. Inwiefern diese Faktoren die Reaktionsweise des pulmonalen Gefäßbettes auf Perfusionsdruckzunahme oder Hypoxie modulieren, muss in weiteren Studien geklärt werden.

So konnte die Nützlichkeit der Analyse der pulmonalen Druck/Fluss Beziehungen mittels der Kombination des „collapsible vessel model“ mit dem „distensible vessel model“ gezeigt werden. Die sehr differenziert auftretende Modulation des basalen Gefäßtonus der Lungenstrombahn unter Normoxie durch NO bliebe unentdeckt, wenn man die Veränderung der Messparameter nur über den linearen Anteil der Druck-Fluss-Kurve betrachtet hätte. Gleichmaßen wären die dynamischen Komponenten der pulmonalen Gefäße bei der Anwendung nur eines Modells nicht ausreichend berücksichtigt worden. Die Analyse der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung mittels zweier verschiedener mathematischer Modelle zeigt, dass die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion aus verschiedenen Komponenten besteht, die durch die endogene NO-Produktion moduliert werden.