

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Berechnung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) erfolgt in der klinischen Praxis aus punktuellen Einzelmessungen von pulmonalarteriellen und pulmonalkapillärem Druck sowie dem Herzzeitvolumen. Da die pulmonalen Gefäße jedoch dehnbar sind und einen aktiven Tonus aufweisen ist der Widerstand der pulmonalen Gefäße *in vivo* keinesfalls an jedem Punkt der Druck-Fluss (P/Q)-Beziehung gleich. Aus der Messung nur eines Punktes der P/Q-Beziehung, wie es im klinischen Alltag üblich ist, kann daher nicht auf die dynamischen Eigenschaften der pulmonalen Strombahn (wie z.B. auf die Gefäß-Compliance) rückgeschlossen werden.

Die pulmonalvaskuläre P/Q-Beziehung ist durch einen linearen und - im Bereich niedriger Flüsse bzw. Drucke - durch einen konvex gekrümmten Anteil gekennzeichnet. Am häufigsten wird zur Beschreibung der P/Q-Beziehung das Starling-Resistor-Modell („collapsible vessel model“) verwendet, welches ausgehend nur vom linearen Anteil der P/Q-Kurve diese mittels linearer Regression beschreibt. Als Kennzeichen der resultierenden Regressionsgeraden ergeben sich deren rückwärts extrapolierter Schnittpunkt mit der Druck-Achse ( $P_{ZF}$ ), auch kritischer Verschlussdruck genannt, und die Steigung der Regressionsgeraden ( $R_{LIN}$ ). Da dieser Ansatz aber den konvexen Anteil der pulmonalvaskulären P/Q-Beziehung, welcher am ehesten durch die Dehnbarkeit der Gefäßwände zustande kommt, außeracht lässt, sollte in der vorliegenden Arbeit das herkömmliche lineare Regressionsmodell mit einem weiterentwickelten non-linearen Regressionsmodell („distensible vessel model“) verglichen werden. Dieses mathematisch komplexere Modell beinhaltet zwei Variablen: den Gefäßdehnbarkeitsfaktor  $\alpha$  und den Ruhegefäßwiderstand  $R_0$ .

Im Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge, welches die Messung des Perfusiondruckes (PAP) bei variabel einzustellendem Perfusionsfluss und konstantem Ausflussdruck (LAP) ermöglicht, wurden 4-Punkt P/Q-Kurven generiert. Um die Auswirkungen einer Änderung des Gefäßtonus auf die Parameter der P/Q-Beziehungen (lineare Regression:  $P_{ZF}$  und  $R_{LIN}$ ; non-lineare Regression:  $\alpha$  und  $R_0$ ) zu studieren, wurden P/Q-Kurven einerseits während normoxischer *versus* hypoxischer Ventilation (Auslösen einer hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion), und andererseits mit und ohne Blockade der endogenen NO-Synthese untersucht.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Hypoxie-bedingte Vasokonstriktion zu einem mittleren Anstieg von  $P_{ZF}$  um  $43 \pm 29$  %, also zu einer Parallelverschiebung der P/Q-Kurve führt. Gleichzeitig kam es zu einer mittleren Zunahme der Steigung der linearen Regressionsgeraden ( $R_{LIN}$ ) um  $105 \pm 19$  % durch Hypoxie. Bei Analyse der Daten mittels non-linearer Regression ergab sich eine Zunahme des Ruhewiderstands ( $R_0$ ) um  $156 \pm 86$  % durch Hypoxie, welcher von einer Abnahme des Distensibilitätsfaktor  $\alpha$  um  $57 \pm 22$  % begleitet war.

Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass sowohl der basale Perfusionsdruck wie auch die Parameter der linearen Regressionsanalyse durch Perfusion mit L-NAME unverändert blieben. Dies entspricht zwar den Daten anderer Autoren, steht aber im Widerspruch zu dem Konzept, dass die endogene NO-Synthese maßgeblich an der Aufrechterhaltung des niedrigen basalen Tonus der Lungenstrombahn beteiligt ist. Die Analyse der Daten mittels non-linearer Regression zeigte aber, dass es in der Tat durch Perfusion mit L-NAME zu einer Zunahme des Ruhegefäßwiderstandes  $R_0$  kommt. Die Ursache einer gleichzeitigen Zunahme der Gefäßdehnbarkeit muss derzeit ungeklärt bleiben. Übereinstimmend mit der Literatur konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine Verstärkung der Effekte der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion auf die pulmonalvaskuläre P/Q-Beziehung durch Blockade der endogenen NO-Synthese gezeigt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die gleichzeitige Anwendung der linearen und der non-linearen Regressionsanalyse zur Beschreibung der pulmonalvaskulären P/Q-Beziehung eine differenzierte Erfassung der statischen ( $P_{ZF}$  und  $R_0$ ) und dynamischen ( $R_{LIN}$  und  $\alpha$ ) Komponenten ermöglicht. Dabei scheint insbesondere die non-lineare Regressionsanalyse geeignet auch minimale Veränderungen des pulmonalen Gefäßtonus aufzudecken, die bei alleiniger Betrachtung des Perfusionsdruckes bei einem konstanten Fluss beziehungsweise allein durch die Anwendung der linearen Regressionsanalyse zur Interpretation der pulmonalvaskulären P/Q-Beziehung nicht dedektierbar wären.