

B. Dünges<sup>1</sup> · J. Karmrodt<sup>1</sup> · J.E. Baumgardner<sup>2,3</sup> · K. Markstaller<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia

<sup>3</sup> Fa. Oscillolog LLC, Folsom

# Ventilations-Perfusions-Verteilungen in der Lunge

## Eine neue Technik zur schnellen Bestimmung

**Die Sicherstellung eines ausreichenden pulmonalen Gasaustausches stellt eine der Kernkompetenzen des anästhesiologischen Fachgebietes dar. Bereits geringe Störungen in der Verteilung von Ventilation und Perfusion (z. B. eine Zunahme der pulmonalen Shuntfraktion durch Atelektasen) können zu schwerwiegenden Gasaustauschstörungen führen.**

### Einführung

Die Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik (MIGET) gilt als experimenteller Goldstandard zur Bestimmung der Verteilungen von Ventilations-/Perfusions-(V/Q-)Verhältnissen in der Lunge [1, 2].

Die menschliche Lunge besteht aus etwa 300 Mio. Alveolen, die einerseits von Blut aus dem Lungenkreislauf versorgt und andererseits über die Luftwege ventiliert werden. Bereits seit den 1940er-Jahren ist bekannt, dass ein idealer Gasaustausch an der Alveole bei einem Verhältnis von Ventilation (V) zu Blutfluss (oder auch Perfusion Q) von 0,8 erreicht wird. Wenn das V/Q-Verhältnis verändert wird, resultiert dies in einer Verschlechterung des Gasaustausches und kann eine Hyperkapnie oder eine Hypoxämie zur Folge haben.

Die Extreme einer V/Q-Störung stellen einen vollständigen Kollaps der alveolären Gaseinheiten dar, die folglich nicht mehr länger ventiliert, aber noch perfundiert sind, oder aber eine fehlende Durch-

blutung in weiterhin belüfteten Lungenarealen.

Der erste Fall repräsentiert einen für den Gasaustausch nutzlosen Blutfluss oder auch pulmonalen Shunt, wie er z. B. bei Atemwegsverlegung auftritt. Der zweite Fall wird als physiologischer Totraum bezeichnet, wie er z. B. bei einer Lungenembolie auftritt.

Methoden zur Quantifizierung dieser Extreme wurden schon in den 1940er-Jahren durch Messung der Gaspartialdrücke von CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> entwickelt [3, 4]. Trotz einiger signifikanter Limitierungen sind diese Methoden (arterielle oder gemischtvenöse Blutgasanalyse) bis zum heutigen Tag im klinischen Gebrauch. Obwohl diese Untersuchungsmethoden Erkenntnisse über extreme V/Q-Verhältnisse wie Shunt oder Totraumventilation liefern, bleiben Details der Verteilung unbekannt. Beim gesunden jungen Menschen ist das V/Q-Verhältnis eng um den Mittelwert von 0,8–1 verteilt. In allen chronischen und vielen akuten Lungenerkrankungen beschreibt eine Verbreiterung oder eine asymmetrische (linksschiefe oder rechtschiefe) Verteilung der V/Q-Verhältnisse einen gestörten Gasaustausch, sodass eine genaue Kenntnis der V/Q-Verteilung bereits zu einem frühen Stadium der Lungenerkrankung eine exakte Diagnose erlauben könnte.

Im Jahr 1974 wurde die heute bekannte MIGET-Methode, basierend auf einem 50-Kompartiment-Modell der Lunge veröffentlicht [1]. Im Unterschied zur kon-

ventionellen Blutgasanalyse erlaubt MIGET eine Betrachtung dieser 50 V/Q-Kompartimente und damit eine viel sensitivere Beurteilung der Gesamtleistung der Lunge.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die V/Q-Bestimmung mithilfe der MIGET zu erläutern und erste Ergebnisse einer neuen MIGET-Methode vorzustellen.

### Praktische Durchführung

Bei MIGET wird eine Kochsalzinfusionslösung verwendet, in der sechs inerte Gase [Aceton, Diethylether, Desfluran, Enfluran, Krypton und Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>)] unterschiedlicher Löslichkeit  $\lambda$  ( $\lambda_{\text{Aceton}} > \lambda_{\text{Diethylether}} > \lambda_{\text{Desfluran}} > \lambda_{\text{Enfluran}} > \lambda_{\text{Krypton}} > \lambda_{\text{SF}_6}$ ) in geringen Konzentrationen gelöst sind. Die Gase werden deshalb als „inerte Gase“ bezeichnet, weil sie – anders als Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) – nicht physiologisch auftreten und in Blut sowie Ausatemluft nahezu vollständig unverändert bleiben. Diese Gase müssen das Henry-Gesetz befolgen und dürfen den Austausch der physiologischen Atemgase nicht beeinflussen.

Passiert das Blut, das die inerten Gase gelöst enthält, die Alveolen, wird jedes inerte Gas in Abhängigkeit vom lokalen V/Q-Verhältnis und der Löslichkeit des Gases ausgeschieden (Exkretion) oder im Blut zurückgehalten (Retention). Ausgehend von den Blutkonzentrationen (bzw. Partialdrücken) der Gase, die beim Eintritt (gemischt-venöse Blutprobe) und

Austritt (arterielle Blutprobe) der Lungenstrombahn gemessen werden sowie den Konzentrationen der Gase in der Ausatemluft können Retention und Exkretion für jedes inerte Gas berechnet werden. Anschließend wird die V/Q-Verteilung für Ventilation und Blutfluss auf iterativem Wege oder mithilfe der linearen Regression über ein spezielles Computerprogramm bestimmt. Die V/Q-Verteilung kann dann graphisch für Ventilation und Blutfluss gegen V/Q-Verhältnisse dargestellt werden (■ **Abb. 1**). Die Abszisse beschreibt 50 V/Q-Kompartimente gleichen Abstands auf einer logarithmischen Skala, die Ordinate beschreibt Ventilation oder Blutfluss für jedes Kompartiment. Die beiden Kurven repräsentieren die Ventilation und den Blutfluss (jeweils in ml/min) als Funktion des V/Q-Verhältnisses [5].

### Limitationen

Die MIGET wurde weltweit bereits an einer Vielzahl von Tieren sowie Menschen angewendet [2, 5] und lieferte einen wichtigen Beitrag zum gegenwärtigen Kenntnisstand der Lungenphysiologie. Sie erlaubt neben beiden Extremen Shunt und Totraumventilation die Gestalt der V/Q-Verteilungen (multimodal, asymmetrisch, eng oder breit verteilt) zu beschreiben. MIGET liefert eine so detaillierte und dezidierte funktionelle Darstellung der Lungenfunktion, die es wünschenswert macht, diese Methode jederzeit für die Verlaufskontrolle bei Patienten mit akuten und chronischen Lungenerkrankungen zur Verfügung zu haben.

Eine weitere Verbreitung und generelle klinische Anwendung der MIGET-Methode war aufgrund der sehr aufwendigen Technik bislang nicht realisierbar. Das Verfahren, das zurzeit praktiziert wird, basiert auf einer indirekten Bestimmung der im Blut gelösten Inertgase über die Gasphase mithilfe der Gaschromatographie (GC). Das Problem dieser analytischen Methode besteht darin, dass die im Blut gelösten inerten Gase vor der Analyse in die Gasphase extrahiert werden müssen und dass zuvor die Löslichkeit für jedes Inertgas individuell gemessen werden muss. Hierbei ist eine relativ große Probenmenge (ca. 20–40 ml Blut) für jede MIGET-Messung erforderlich,

gefolgt von einer mehrstündigen Bestimmung der Gase. Des Weiteren haben geringe Schwankungen in der Löslichkeiten der inerten Gase einen erheblichen Einfluss auf das analytische Endergebnis, sodass verlässliche MIGET-Ergebnisse besonders hohes Augenmerk auf potenzielle Fehlerquellen erfordern. Diese anspruchsvolle Methode ist somit nur in hochspezialisierten Forschungslaboratorien unter großem Aufwand durchzuführen.

### Neue Technik zur schnellen MIGET-Bestimmung

Um die Nachteile der konventionellen MIGET zu vermeiden, wurde von Baumgardner [4] die „micropore membrane inlet mass spectrometry“ (MMIMS) an die Erfordernisse der MIGET angepasst. MMIMS-MIGET ist in der Lage, Partialdrücke von inerten Gasen, also Aceton, Diethylether, Desfluran, Enfluran, Krypton und SF<sub>6</sub>, unmittelbar aus Blut- und Gasproben direkt quantitativ zu bestimmen. Ein Charakteristikum des neuen MMIMS-MIGET-Messsystems ist die Verwendung eines Micropore membrane inlets, das sehr schnelle Ansprechzeiten mit vernachlässigbar geringer Abhängigkeit von der Inertgaslöslichkeit im Blut verbindet. Das neue Messsystem wurde erfolgreich im MIGET-Tierexperiment am Kaninchen erprobt [6]. Weil die Gase direkt aus den Proben über das Micropore membrane inlet in das Massenspektrometer extrahiert werden, sind die Partialdrücke das chemisch-analytische Ergebnis. Somit sind Löslichkeitsmessungen der individuellen inerten Gase wie bei der klassischen MIGET mithilfe der GC nicht mehr erforderlich. Des Weiteren sind hier nur 4 ml Blut pro V/Q-Messung erforderlich, verglichen mit den 20–40 ml der konventionellen MIGET-Messung. Die Analysenzeit verkürzt sich bei der MMIMS-MIGET von 3 h auf 8 min, um eine komplette V/Q-Verteilung zu erhalten. Das MMIMS-MIGET-System ist weitgehend automatisiert und sicher handhabbar. Dadurch sind sequenzielle V/Q-Messungen einfacher und schneller durchzuführen als mit der traditionellen GC-Methode. Das komplette System mit einem

Anaesthetist 2007 · 56:612–616  
DOI 10.1007/s00101-007-1190-0  
© Springer Medizin Verlag 2007

B. Dünges · J. Karmrodt · J.E. Baumgardner · K. Markstaller

### Ventilations-Perfusions-Verteilungen in der Lunge. Eine neue Technik zur schnellen Bestimmung

#### Zusammenfassung

Die Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik (MIGET) stellt den Goldstandard zur Bestimmung der Ventilations- und Perfusionsverteilungen in der Lunge dar. Eine Modifikation in deren Durchführung erlaubt eine wesentlich einfachere und schnellere Handhabung, sodass diese aufwendige Methode erstmals für den klinischen Routineeinsatz geeignet erscheint. Die MIGET mithilfe der „micropore membrane inlet mass spectrometry“ (MMIMS) stellt damit eine frühere Detektion von Lungenerkrankungen und ein sensitiveres Therapiemonitoring in Aussicht.

#### Schlüsselwörter

Ventilations-Perfusions-Verteilung · Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik · „Micropore membrane inlet mass spectrometry“ · Inerte Gase · Gasanalytik

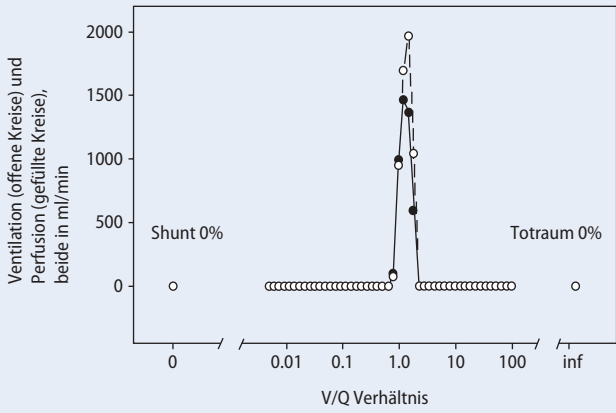
### Ventilation-perfusion distributions in the lungs. A novel technique for rapid measurement

#### Abstract

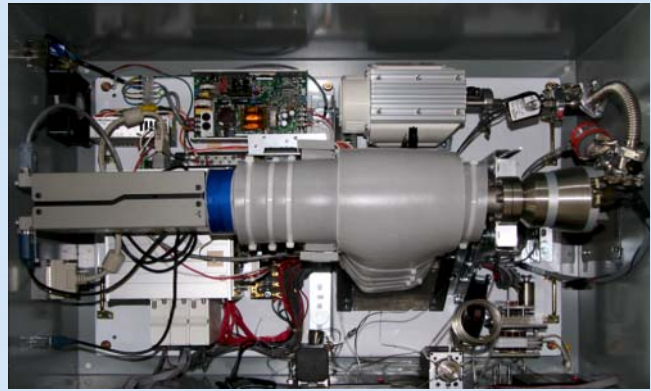
The multiple inert gas elimination technique (MIGET) represents the gold standard for analysis of ventilation and perfusion distributions in the lung. Modification of this technique allows a much simpler sample processing and hence permits routine clinical application of this technique. MIGET using micropore membrane inlet mass spectrometry (MMIMS) might, therefore, facilitate early diagnosis of lung diseases and monitoring of therapeutic interventions in the future.

#### Keywords

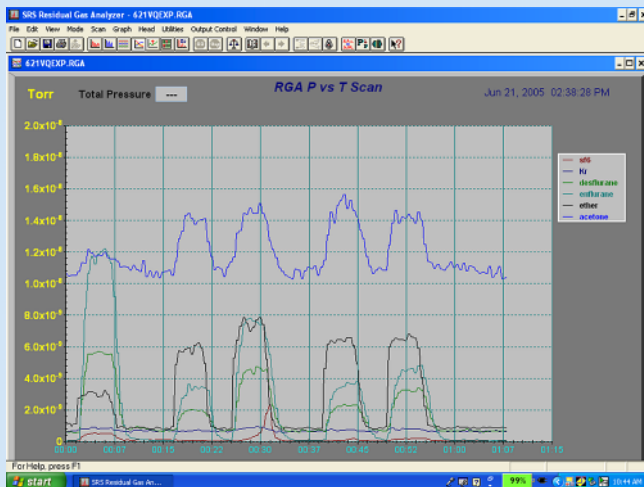
Ventilation-perfusion distribution · Multiple inert gas elimination technique · Micropore membrane inlet mass spectrometry · Inert gases · Gas analysis



**Abb. 1** ▲ Verteilung von Ventilations-Perfusions-Verhältnissen eines jungen, gesunden Probanden. Man beachte die enge Verteilung und das Fehlen eines Shunts und eines pulmonalen Totraums. Dieses MIGET-Experiment wurde mithilfe der konventionellen gaschromatographischen Methode in Kooperation mit der University of Sheffield, United Kingdom, durchgeführt



**Abb. 2** ▲ Komponenten des MIGET-MMIMS-Systems, von oben gesehen. In der Mitte das Massenspektrometer mit rechtsseitig angeschlossenen Hochvakuumsystem (Turbomolekularpumpe und Membranvorpumpe). Das Micropore membrane inlet befindet sich in einem am Massenspektrometer schräg nach unten gerichteten Aluminiumblock, der sich mit hoher Genauigkeit auf die gewünschte Messtemperatur regeln lässt. Unten erkennt man die Injektionseinheiten für flüssige und gasförmige Proben. Steuerung und Datenerfassung erfolgen über einen externen Computer



**Abb. 3** ▲ Massenspektromettermessungen der MMIMS von sechs inerten Gasen des MIGET-Tierexperimentes (von links nach rechts): Testmessung einer 1:100-Verdünnung der Infusionslösung, lungengesundes Tier (arterielles und gemischt-venöses Blut), nach Ausschalten der Ventilation der rechten Lunge (arterielles und gemischt-venöses Blut)

PC zur Steuerung und Datenerfassung ist in **Abb. 2** dargestellt.

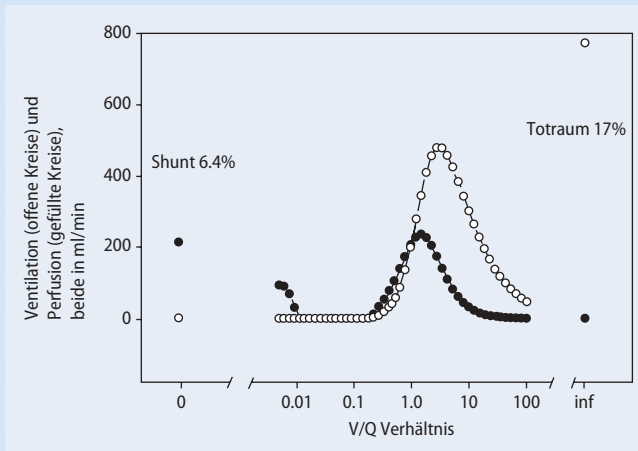
### Tierversuch

Um die praktische Anwendbarkeit der MMIMS-MIGET zu testen, wurde ein Tierversuch durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, ob V/Q-Verteilungen während Allgemeinanästhesie und bei eingeschränkter Lungenbelüftung am Schwein bestimmbar sind und zu plausiblen Ergebnissen führen. Dazu wurden zwei MIGET-Experimente zuerst ohne Einschrän-

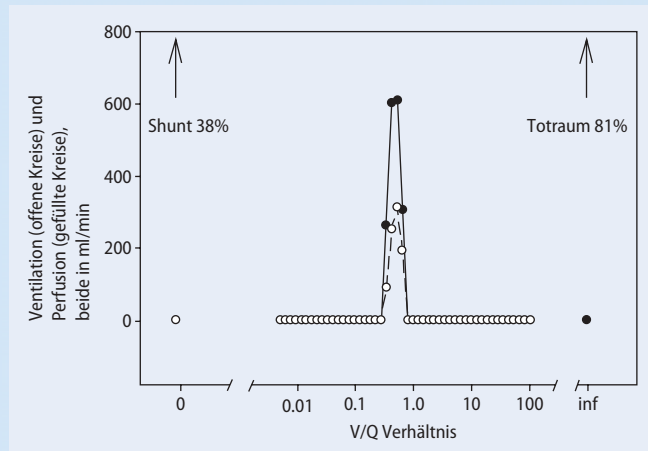
kung der Ventilation und anschließend mit einem eingeführten Bronchusblocker durchgeführt.

Mit Zustimmung der örtlichen Tiereschutzkommission wurde ein Schwein (24 kgKG) anästhesiert (Trapanal/Fentanyl) und druckkontrolliert beatmet (Servo 900 C, Siemens, Deutschland). Zur Erfassung der hämodynamischen Parameter wurden dem Tier ein arterieller und ein pulmonalarterieller (PA) Katheter eingeführt. Die korrekte Lage des PA-Katheters wurde über die entsprechende pulmonalarterielle Druckkurve verifiziert.

Für das MMIMS-MIGET-Experiment wurde eine 0,9%ige NaCl-Infusionslösung (Ecobag, B. Braun, Deutschland), in der sechs inerte Gase (5,4 ml Aceton, 1,0 ml Diethylether, 340 µl Enfluran, 300 µl Desfluran, 2,0 ml Krypton und 15,0 ml SF<sub>6</sub>) gelöst waren, mit einem Fluss von 8,33 ml/min (Infusomat, B. Braun, Deutschland) i.v. infundiert. Die Infusionslösung der inerten Gase wurde am Versuchstag hergestellt und bis zum Versuchsbeginn kühl und lichtgeschützt gelagert [6]. Nach 20-min-Infusionsdauer wurden gleichzeitig gemischt-venöse und arterielle Blut-



**Abb. 4** ▲ Verteilung der Ventilations-Perfusions- (V/Q-)Verhältnisse eines anästhesierten und beatmeten Versuchstiers (Schwein, 24 kgKG). Der Shuntanteil von 6,4% und der Anstieg bei kleinen V/Q-Verhältnissen (0,01–0,001) sind durch Atelektasenbildung bei Allgemeinanästhesie bedingt. Der Anteil von 17% des pulmonalen Totraums lässt sich durch die druckkontrollierte Beatmung des Tieres erklären



**Abb. 5** ▲ Nach Ausschalten der Ventilation der rechten Lunge steigt der Shuntanteil von 6,4% auf 38%. Der pulmonale Totraumanteil ist von 81% ist unrealistisch. Er wird durch die zu geringe Empfindlichkeit des derzeitigen Micropore membrane inlets gegenüber Aceton verursacht

proben (jeweils 4 ml) in gasdichte 5-ml-Spritzen (Popper & Sons, USA) entnommen, die zuvor mit Natriumzitat als Gerinnungshemmer benetzt wurden.

Im zweiten Teil des Experiments wurde die rechte Lunge mithilfe eines in den rechten Hauptbronchus vorgeschobenen Bronchusblockers (Univent Tubus, Rüsch, Deutschland) von der Ventilation ausgeschlossen. Die Lage des Bronchusblockers wurde auskultatorisch verifiziert. Nach Ausschalten der rechten Lunge von der Ventilation wurden die inerten Gase, wie oben beschrieben, infundiert und nach 20 min wieder gemischt-venöse und arterielle Blutproben entnommen.

Die aus beiden Experimenten gewonnenen Blutproben wurden zur Analyse der darin gelösten inerten Gase dem MMIMS-MIGET-Gerät zugeführt. Die Signale des Massenspektrometers der sechs inerten Gase, wie sie von der MMIMS gemessen wurden, sind in **Abb. 3** zu sehen. Ausgehend von diesen Rohdaten wurde die V/Q-Verteilung der komplett ventilerten und der einseitig ventilerten Lunge berechnet.

## Ergebnisse

Die MMIMS-MIGET-Experimente waren sicher und einfach durchzuführen. Die reine Messzeit, einschließlich der Testmessung einer 1:100-Verdünnung der Infusionslösung betrug 30 min. Die Roh-

daten wurden als ASCII-File abgespeichert und später ausgewertet.

Der erste Plot der beidseitig ventilerten Lungen entspricht einer annähernd physiologischen V/Q-Verteilung unter Allgemeinanästhesie, wie bereits in vielfachen Publikationen über die klassische MIGET beschrieben (**Abb. 4**). Der geringe Shuntanteil (6,4%) und der erkennbare Anstieg im Bereich geringer V/Q-Verhältnisse (0,01–0,001) stellen eine bekannte Atelektasenbildung während Allgemeinanästhesie dar. Die V/Q-Verteilungen für Blutfluss und Ventilation liegen um einen V/Q-Wert von 0,8–7 verteilt. Der Anteil des physiologischen Totraums liegt bei 17%; dies kann durch eine druckkontrollierte Beatmung [„positive end-expiratory pressure“ (PEEP)=7 mbar und maximaler Atemwegsdruck ( $P_{aw_{max}}$ )=33 mbar] erklärt werden.

Bei einseitig ventilierter Lunge im zweiten V/Q-Plot zeigt sich ein Anstieg des Shuntanteils von 6,4% auf 38% (**Abb. 5**). Dieses Ergebnis lässt sich mit dem Ausschalten der Ventilation der rechten Lunge bei erhaltener Perfusion gut erklären. Der Anteil der nicht oder schlecht ventilerten Lungenbereiche wird durch die MMIMS-MIGET quantifiziert. Die linke Lunge, die als nicht geschädigt betrachtet werden kann, blieb in ihrer Funktion unbeeinträchtigt. Die V/Q-Verteilungen von Blutfluss und Ventilation sind eng um ein V/Q-Verhältnis von 0,8–1,0

verteilt, nehmen aber in ihrer absoluten Gesamtheit ab. Der Anteil des pulmonalen Totraums ist aufgrund der zu geringen Empfindlichkeit des Micropore membrane inlets gegenüber Aceton mit 81% viel zu hoch und damit nicht realistisch. Diese Einschränkung wird im Rahmen einer Gerätenachrüstung behoben werden.

## Praktikabilität

Die Zeitersparnis mit der MMIMS-MIGET gegenüber der konventionellen MIGET ist relevant. Für den beschriebenen Versuch wären mit der konventionellen MIGET allein für die GC-Messungen und die davor nötigen Extraktionen der inerten Gase in die Gasphase sowie die Bestimmung der Löslichkeiten mindestens ein voller Arbeitstag nötig gewesen. Vor allem die Unabhängigkeit von der Bestimmung der Löslichkeiten der inerten Gase bringt eine große Zeitersparnis. Zum anderen ist die Probenauswertung bei der MMIMS-MIGET entscheidend vereinfacht, weil die Blutproben ohne weitere, langwierige Extraktionsschritte direkt in das MMIMS-Gerät injiziert werden können.

## Validierung

Die ersten MMIMS-MIGET-Messungen mit einem kommerziell erhältlichen Gerät (MIGET by MMIMS – System, Oscillyo LLC, Folsom, Pennsylvania, USA) waren

technisch problemlos durchführbar. In einer einfachen Variation des V/Q-Verhältnisses am anästhesierten Tier (Ventilationsausfall in der rechten Lunge durch Bronchusblocker) ergaben sich plausible Veränderungen des V/Q-Verhältnisses im Vergleich zu den Messungen unter Normventilation beider Lungen. Diese neue Methode zur Durchführung von MIGET muss jedoch gegen einen Goldstandard validiert werden, bevor präklinische oder klinische Untersuchungen damit durchgeführt werden. Da die konventionelle MIGET-Methode derzeit als Goldstandard der Untersuchung zur Bestimmung von V/Q-Verhältnissen gilt, wäre eine Validierung mit dieser Technik in zukünftigen Studien zu fordern.

### Fazit für die Praxis

Die kommerziell erhältliche Kombination von MMIMS und MIGET repräsentiert die Entwicklung einer Expertenmethode zum Bedside-Monitoring. So stellt die beschriebene Methode in Aussicht, nicht nur in Forschungsprojekten, sondern auch an Intensivpatienten eingesetzt werden zu können. Die MMIMS-MIGET könnte zukünftig eine vergleichbare einfache und sichere Handhabung wie eine konventionelle Blutgasanalyse erlauben. Besonders die Entwicklung einer Online-MIGET würde bezüglich der Pathophysiologie von Lungenerkrankungen, wie z. B. die zyklische Rekrutierung von Atelektasen [7], wesentliche neue Erkenntnisse liefern.

### Korrespondenzadresse

**Dr. rer. nat. B. Dünges**

Klinik für Anästhesiologie, Johannes-Gutenberg-Universität  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
duenges@anaesthesie.klinik.uni-mainz.de

**Interessenkonflikt.** Für die Autoren B. Dünges, J. Karmrodt und K. Markstaller besteht kein Interessenkonflikt. Die Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik mithilfe der Micropore membrane inlet mass spectrometry steht der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz als Leihgabe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Ma2398/3) zur Verfügung. Dr. James E. Baumgardner ist Geschäftsführer der Fa. Oscillolog LLC, Folsom USA, die das in diesem Artikel beschriebene MMIMS-MIGET-Gerät kommerziell vertreibt.

### Literatur

1. Wagner PD, Saltzman HA, West JB (1974) Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion distributions: theory. *J Appl Physiol* 36: 588–599
2. Hlastala MP (1984) Multiple inert gas elimination technique. *J Appl Physiol* 56: 1–7
3. Rahn H (1949) A concept of mean alveolar air and the ventilation-bloodflow relationships during pulmonary gas exchange. *Am J Physiol* 158: 21–30
4. Riley RL, Cournand A (1949) „Ideal“ alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol* 1: 825–847
5. Roca J, Wagner PD (1993) Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 49: 815–824
6. Baumgardner JE, Choi IC, Vonk-Noordegraaf A et al. (2000) Sequential  $V_A/Q$  distributions in the normal rabbit by micropore membrane inlet mass spectrometry. *J Appl Physiol* 89: 1699–1708
7. Baumgardner JE, Markstaller K, Pfeiffer B et al. (2002) Effects of respiratory rate, plateau pressure and positive end expired pressure on PaO<sub>2</sub> oscillations after saline lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 15: 1556–1562

Hier steht eine Anzeige.

