Aus der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dosis - Wirkungs - Studie zum Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Bösel

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Joachim Dudenhausen
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Michael Obladen
2. Prof. Dr. med. Claudia Spies
3. Prof. Dr. med. Christian Witt

Datum der Promotion: 05.07.2004

Abstract

Studienziel: Untersuchung der Dosis-Wirkung von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen (ARDS) und der diese Wirkung beeinflussenden Faktoren.

Design: Prospektive, offene Beobachtungsstudie.

Setting: Universitäts-Klinikum. Intensivstation.

Patienten: 26 Intensivpatienten mit hohem pulmonal-vaskulärem Druck (PAP) bei zugrunde liegendem ARDS.

Behandlung: Patienten mit ARDS wurden einer Therapie mit konventioneller Beatmung und Beimischung von inhalativem NO zugeführt. Das Protokoll sah die Applikation von NO in steigender Dosierung von 0,01 parts per million (ppm), 0,01 ppm, 1, 10 und 100 ppm vor. Zischen den Messungen wurden für 25 bis 30 Minuten Nullmessungen durchgeführt. Ein Anstieg des pulmonal-areriellen Sauerstoffdrucks (Pao2) um 20% wurde als "Responding" definiert.

Messungen: Es wurden die Parameter des pulmonalen Gasaustausches wie PaO2, PaCo2 und CaO2 gemessen. Des Weiteren wurden die Werte für den mittleren systemischen Blutdruck (AP), den mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAP), den systemischen Widerstand (SVR), den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR), die Herzfrequenz (HR), den Herzindex (CI), das Herz-Zeit-Volumen (HZV), den Wedgedruck (PCWP) und die venöse Beimischung registriert.

Ergebnisse: NO verursachte einen dosisabhängigen Anstieg des Pao2 von 0,01 bis 10 ppm ($p<0,01$), höhere Dosen verschlechterten den PaO2 ($p=0,07$). Dosisabhängig sanken der PAP ($p<0,01$), der PVR ($p<0,01$) und die venöse Beimischung ($p<0,01$). Ein Abfall des SVR und ein Anstieg des Met-Hb über 1,8% wurde nicht beobachtet. Außer dem Body-Mass-Index (BMI) ($p<0,05$), dem Murray-Score ($p<0,05$) und dem Hämoglobinspiegel ($p=0,02$) konnten keine weiteren die Wirkung von No beeinflussenden Faktoren (wie Alter, Geschlecht, Überleben oder das dem ARDS zugrunde liegende Krankheitsbild) gefunden werden.

Schlussfolgerung: Durch inhalative Apllikation von NO in Dosen bis 100 ppm konnte bei 17 von 26 Patienten (65,4%) eine signifikante Verbesserung des Pao2 von mehr als 20 % erreicht werden. Die Anwendung von mehr als 10 ppm NO führte zwar zu einer weiteren Reduktion des PVR, der Pao2 fiel aber wieder nicht-signifikant ab. Der signifikante Anstieg des Met-Hb ($p<0,01$) bei der Applikation von 100 ppm NO sollte als Hinweis interpretiert werden, höhere Dosen als 10 ppm wegen der dosisgebundenen Toxizität des NO nicht anzuwenden. Obwohl in dieser Studie mehrere Einflußfaktoren auf das Responding gezeigt werden konnten, wären weitere Untersuchungen zu diesem Thema wünschenswert.

ARDS, Arzneimittel, Blutdruck/ *Arzneimittelwirkung, Dosis-Wirkungs-Beziehung, Erwachsene, Frau, Inhalation, Jugendliche, Mann, Sauerstoff/ *Blut, Stickstoffmonoxid/ *Zufuhr & Dosierung, Prospektive Studie, Respiratory Distress Syndrom

Abstract

STUDY OBJECTIVE: To determine the dose responsiveness to nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrom (ARDS), especially in those patients with pulmonary hypertension. To find factors influencing the response to NO.

DESIGN: Prospective, open, nonblinded observation study.

SETTING: University teaching hospital.

PATIENTS: 26 ICU patients suffering from ARDS demonstrating pulmonary hypertension.

INTERVENTIONS: Patients with severe acute respiratory distress syndrome received inhalation therapy with NO. Inhaled NO was sequentially titrated from 0,01 parts per million to 0,1 ppm, 1, 10, and 100 ppm at 15-minute intervals followed by a 15 to 20 min OFF interval. Changes in hemodynamics and gas exchange were monitored. An increase of at least 20 % in the oxygenation index was considered as a therapeutic response.

MEASUREMENTS: Heart rate, mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance (PVR), peripheral vascular resistance, cardiac index,rigt to left shunting , venous admixture and right ventricular ejection fraction were monitored throughout the study, as well as the Pao2, Cao2 and PaCo2.

RESULTS: 26 patients received inhaled NO. Nitric oxide induced a dose-dependent increase in Pao2 for inspiratory nitric oxide concentrations ranging between 0.01 and 10 ppm ($p<0,01$), whereas the pulmonary vascular resistance and the venous admixture were decreased ($p<0,01$). Doses higher than 10 ppm NO re-worsened the PaO2 ($p=0,07$). Increasing Systemic hypotension was not observed in any patient, and the maximum methemoglobin level was 1,8%. Apart from the Body-Mass-Index (BMI) ($p< 0,05$), the Murray Score ($p<0,05$) and the hemoglobin levels in blood ($p=0,02$) we found no influencing factors on the Response to NO, such as age,sex, underlying cause of ARDS, and survival.

CONCLUSIONS: Treatment with nitric oxide was associated with significant reductions in PVR and rise of Pao2 in 17 ouf 26 patients (65,4%). Dosages higher than 10 ppm were associated with further reduction in PVR, but the pulmonary arterial oxygen pressure (Pao2) decreased non-significantly. In view of the fact that nitric oxide-related toxicity is dose-related, doses greater than 10 ppm should not be justified in this patient population.

Administration, Inhalation, Adolescent, Adult, Blood Pressure/*drug effects, Dose-Response Relationship, Drug, Female, Human, Male, Nitric Oxide/*administration & dosage, Oxygen/*blood, Prospective Studies, Respiratory Distress Syndrome

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **5**

1.0 Einleitung **7**

1.1 Das akute Lungenversagen 7

1.2 Stickstoffmonoxid (NO) 9

1.3 ARDS und Stickstoffmonoxid 10

1.4 Ziele der Untersuchung 12

2.0 Methodik **13**

2.1 Patientenkollektiv 13

2.2 Therapie 15

2.3 Messtechniken 15

2.4 Technik der NO- Applikation 16

2.5 Studienprotokoll 16

2.6 Statistische Methoden 17

3.0 Ergebnisse **18**

3.1 Klinische Daten 18

3.2 Responder 21

3.3 Gasaustausch 25

3.4 Hämodynamik 30

4.0 Diskussion **35**

4.1 Dosisabhängige Effekte von NO auf den Gasaustausch 36

4.2 Dosisabhängiger Effekt von NO auf die Hämodynamik 39

4.3 Dosisabhängiger Effekt von NO auf Methämoglobin (Met-Hb) 40

4.4 Vergleiche der dosisabhängigen Effekte des NO auf Hämodynamik und Gasaustausch zur optimalen Dosisfindung 40

5.0 Zusammenfassung **42**

Literaturverzeichnis **44**

Danksagung **50**

Lebenslauf **51**

Erklärung an Eides Statt **52**

1.0 Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (engl.: acute respiratory distress syndrome, im folgenden ARDS genannt) stellt auch 30 Jahre nach seiner Erstbeschreibung immer noch ein lebensbedrohliches Krankheitsbild in der Intensivmedizin dar. 1967 definierten Ashbough et al. (1) dieses Syndrom als eine auch unter Beatmungstherapie progredient verlaufende respiratorische Insuffizienz mit schwerer Dyspnoe, Tachypnoe, sauerstoffrefraktärer Zyanose, reduzierter Lungencompliance und diffusen alveolären Infiltrationen im Röntgenbild des Thorax. In der frühen, exsudativen Phase des ARDS führen generalisierte Entzündungsreaktionen in der Lunge zu folgenden Veränderungen:

- erhöhte Permeabilität des Kapillarendo- und Alveolarepithels
- Einstrom proteinreicher Flüssigkeit in das Interstitium und den Alveolarraum
- Erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR, engl.: pulmonary vasculary resistance) mit Umverteilung der pulmonalen Perfusion und daraus resultierender pulmonaler Hypertonie (2)
- alveoläre Instabilität mit der Ausbildung von Atelektasen und veränderter Ventilation
- schwerwiegende Störung des Ventilations/Perfusionsverhältnisses (V_A/Q) mit Ausbildung eines erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts (Q_s/Q_t)

Die beschriebene pulmonale Hypertonie und das durch den erhöhten pulmonalkapillären Druck bedingte interstitielle Lungenödem führen zu einer erhöhten Rechtsherzbelastung. Rechtsventrikuläre Dysfunktion (3,4) bis hin zum Rechtsherzversagen (5,6) sind die Folge. Das erhöhte intrapulmonale Shuntvolumen (Q_s/Q_t) ist ein wesentlicher Grund für die arterielle Hypoxämie des ARDS-Patienten (2).
Diese schwerwiegenden respiratorischen und hämodynamischen Veränderungen am Patienten während der exsudativen Phase des ARDS können nach Wochen durch den Übergang in die Spätphase, die proliferative Phase des ARDS, weiter verschlechtert werden. Sie ist durch den fibrotischen Umbau der Alveolarsepten und den Einschluss von Alveolarräumen, so genanntes „honeycombing“ charakterisiert.

Die Ursachen des ARDS lassen sich in 2 Hauptgruppen unterteilen (Tab. 1) (7,8).

Tabelle 1: Ursachen für die Entwicklung eines ARDS

direkte Lungenschädigung	indirekte Lungenschädigung
Pneumonie	Sepsis
Aspiration	Trauma
Lungenkontusion	Hypovolämischer Schock
Toxische Gasinhalation	Akute Pankreatitis
Beinahe-Ertrinken	Überdosis an Drogen
	Massentransfusionen
	nach Lungentransplantation
	nach cardiopulmonalem Bypass

Ursprünglich wurde die Inzidenz des ARDS im Jahre 1972 durch das National Institut of Health (NIH) der USA auf 60 pro 100.000 Einwohner geschätzt (9). Neuere Untersuchungen konnten aber zeigen, dass die Inzidenz niedriger als ursprünglich angenommen, nämlich zwischen 1,5 bis 8,3 auf 100.000 Einwohner liegt (10,11,12,5). Die Letalität des Krankheitsbildes ist sehr abhängig vom Alter und der Ursache des ARDS und wird in neueren Publikationen mit durchschnittlich 28-42% angegeben (13,14).
Die heute übliche Standardtherapie des ARDS besteht aus einer drucklimitierten Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck (PEEP, engl.: positive endexspiratory pressure), die bei Bedarf auch seitendifferent durchgeführt werden kann. Erhöhte arterielle Kohlendioxidpartialdrücke werden dabei im Sinne einer permissiven Hyperkapnie toleriert. Zusätzlich angewandte Lagerungs- und Dehydratationsmaßnahmen können den Zustand des Patienten weiter verbessern. Führen all diese Maßnahmen nicht zu einem Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, kann die Behandlung mit der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO) (15,16) über einen veno-venösen Bypass erwogen werden. Mit der Partiellen Flüssigkeitsbeatmung (PLV, engl.: partial liquid ventilation) befindet sich zur Zeit ein weiteres Verfahren bei der ARDS-Behandlung in der experimentellen Erforschung. Dabei wird die Lunge mit flüssigem Perflubron, einem Perfluorcarbon, befüllt und über diese Flüssigkeit beatmet. Es konnten hierbei tierexperimentell positive Effekte auf die arterielle Oxygenierung (17), die generalisierten Entzündungsprozesse in der Lunge (18,19) und die endogene Surfactantproduktion (20) nachgewiesen werden.

Zur Senkung der pulmonalen Hypertension wurden zur medikamentösen Therapie des ARDS auch intravenös infundierte Vasodilatatoren wie Prostacyclin (21) erprobt. Zwar konnte durch ihre Anwendung eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks nachgewiesen werden, sie führte aber auch zu einer Vasodilation im großen Kreislauf und somit zu einer systemischen Hypotension (22). Diese wird aber in Hinblick auf die ohnehin allgemein kritische Kreislaufsituation der ARDS-Patienten nicht gewünscht. Darüber hinaus führte dieser Therapieansatz aufgrund der besseren Durchblutung von schlecht ventilierten Lungenarealen zu einem erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt („steal syndrome“) und somit zu einer weiteren Verschlechterung des PaO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) (23).
Interessant könnte vor diesem Hintergrund auch der Zusatz von vernebeltem Zaprinast (24), einem selektiven cGMP-Esterase-Inhibitors (cGMP: Cyclo-Guanosin-3´,5´-Monophosphat), zur Beatmung sein. Zaprinast senkt im Tiermodell den PAP (engl.: pulmonary arterial pressure, pulmonalarterieller Druck) selektiv und vermindert den R-L-Shunt, allerdings führt auch die Applikation dieser Substanz in hoher Dosierung zu den bei den intravenös infundierten Vasodilatatoren beschriebenen unerwünschten Effekten.

1.2 Stickstoffmonoxid (NO)

Mit gegenwärtig mehr als 2000 Publikationen pro Jahr ist das 1992 vom *Science*-Magazin, Washington DC, zum „Molekül des Jahres“ gewählte NO-Molekül eine der meist beschriebenen Substanzen. Erstmalig vermuteten Mitchell et al. schon im Jahre 1916, es könne sich bei Stickstoff-Oxiden um Produkte des Zellstoffwechsels von Säugetieren handeln (25). Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass NO bis zu Beginn der 80er Jahre lediglich für ein toxisches Atmosphärengas gehalten wurde, das zum Beispiel bei vielen Verbrennungsvorgängen entsteht. Die Konzentration von NO in der Umgebungsluft beträgt normalerweise zwischen 2 und 80 ppb (parts per billion). Beim Zigarettenrauchen werden mehrere hundert ppm (parts per million) des NO freigesetzt und eingeatmet (26,27).
1980 entdeckten Furchgott und Zawadzki, dass Acetylcholin seine vasodilatatorische Wirkung nur an Gefäßen mit intaktem Endothel entfalten konnte (28). Sie führten dies auf einen vom Endothel gebildeten Faktor, von ihnen EDRF (engl.: endothelium-derived relaxing factor) genannt, zurück. 1987 kamen zwei Arbeitsgruppen getrennt voneinander zu dem Ergebnis, dass es sich bei dem EDRF um Stickstoffmonoxid (NO) handeln müsse (29,30).
NO wird im Körper durch Oxidation eines der beiden terminalen Enden der Aminosäure L-Arginin und deren anschließende Spaltung durch Enzyme, die sogenannten NO-Synthetasen,

in NO und L-Citrullin gebildet (30,31). Freies NO diffundiert auf Grund seiner starken Lipophilie in die Gefäßmuskelzellen und aktiviert dort die lösliche Guanylatcyclase, welche die Umwandlung von Magnesium-Guanosintriphosphat in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirkt. Dieses cGMP bewirkt eine Relaxation der Gefäßmuskelzelle über eine Phopsphorylierung und anschließende Dephosphorylierung der leichten Ketten des Myosins durch eine Proteinkinase (32). Das in der Zelle befindliche NO wird in wässriger Lösung durch Oxidierung zu Stickstoffdioxid (NO_2) und durch anschließende Hydrolysierung zu Nitrit und Nitrat umgewandelt. Freies im Blut befindliches Stickstoffmonoxid wird innerhalb von Sekunden an Hämoglobin gebunden, dessen Affinität zu NO 1500-mal größer als zu Kohlenmonoxid (CO) ist (33). Hierbei entstehendes Nitrosyl-Hämoglobin (NOHb) wird in Anwesenheit von Sauerstoff zu Methämoglobin (MetHb) oxidiert. Durch die Methämoglobin-Reduktase wird MetHb zu freiem Hb reduziert (34). Als Nebenprodukt entsteht dabei Nitrat, welches hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird. Andere Abbauwege sind die Exkretion von Nitrat in den Speichel und die Reduktion zu Nitrit durch Bakterien, welches im Magen in N_2 umgewandelt und als Gas ausgeschieden wird. Im Magen-Darm-Trakt befindliches Nitrit kann auch zu NH_3 reduziert, reabsorbiert und zu Harnstoff umgewandelt werden. Die anorganischen Abbauprodukte von Stickstoffmonoxid werden innerhalb von 2 Tagen über die Nieren ausgeschieden.
NO-Synthetasen befinden sich aber nicht nur im Gefäßendothel, sondern es existieren auch andere Isoformen (35), über die zum Beispiel die Plättchenhämostase (36), Neurotransmission und Gedächtnisbildung, Immunmodulation (37) und Bronchodilatation (38) gesteuert werden.

1.3 ARDS und Stickstoffmonoxid

Auf der Suche nach einem selektiven pulmonalen Vasodilatator rückte auch das NO mit seinen charakteristischen Eigenschaften in den Blickpunkt der Forschung. Erkenntnisse über seine direkte Wirkung an der pulmonalen Gefäßmuskulatur und seine schnelle Inaktivierung durch Bindung an Hämoglobin führten zu tierexperimenteller Erforschung von exogen zugeführtem, inhalierten NO zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie (33,39). In diesen Studien konnte eine selektive Wirkung des NO an der pulmonalen Gefäßmuskulatur und eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung (PaO_2) ohne Wirkung auf das Herzzeitvolumen (HZV), den zentralvenösen Druck (ZVD) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) bestätigt werden.

Weitere Studien mit kleinen Fallzahlen an ARDS-Patienten (40) konnten zeigen, dass inhalatives Stickstoffmonoxid (18 und 36 ppm) und infundiertes Prostacyclin (4 ng/kg/min) jeweils zu einer Senkung der pulmonalen Hypertonie um 20% führten. Während Prostacyclin (PGI_2) zu einer systemischen Vasodilation mit Abfall des mittleren arteriellen Drucks und Anstieg des HZV führte, konnten ähnliche Wirkungen von NO auf die systemische Hämodynamik nicht nachgewiesen werden. Der PaO_2 wurde unter der Inhalation von NO angehoben, unter PGI_2-Infusion wurde er leicht gesenkt. Darüber hinaus wurde durch Anwendung der multiplen Inert-Gas-Eliminationstechnik (22) eine Senkung des intrapulmonalen Shunts für inhaliertes NO aufgezeigt, unter PGI_2-Infusion wurde das Shuntvolumen dagegen vergrößert. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass es sich bei Stickstoffmonoxid nicht nur um einen pulmonal selektiven, sondern um einen nur an ventilierten Nicht-Shunt-Arealen wirksamen Vasodilatator handelt, der das Shuntvolumen senkt und somit die arterielle Oxygenierung verbessert. Es konnte darüber hinaus bei der Langzeituntersuchung bis zu 53 Tagen durch täglich durchgeführte ON-OFF-Messungen bewiesen werden, dass dieser Effekt auch bei längerer Anwendung von NO reproduzierbar war. Auch bei Langzeitanwendung konnte keine Methämoglobinämie nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Untersuchern in unabhängigen Studien nachgewiesen werden (41,42,43).
Die positiven Effekte des NO (Steigerung des PaO_2, selektive Senkung des PAP und Verringerung des Shunt-Volumens) lassen sich durch die Kombination mit anderen Maßnahmen, wie der Prone-Position-Lagerung (44), zusätzlicher Zaprinast-Infusion (45) oder Zaprinastinhalation (24) noch steigern.

1.4 Ziele der Untersuchung

Durch die vorliegende prospektive, offene Beobachtungsstudie sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Existiert eine dosisabhängige Wirkung von exogen zugeführtem, inhalierten NO auf Hämodynamik und pulmonalen Gasaustausch?

2. Gibt es Parameter, welche die dosisabhängige Wirkung von inhalativem NO signifikant beeinflussen?

3. Welche ist die niedrigste und nebenwirkungsärmste NO-Dosis, durch die der Zustand der Patienten signifikant gebessert werden kann?

4. Warum reagieren manche Patienten besser auf inhalatives Stickstoffmonoxid als andere (Responder/ Non-Responder)?

2.0 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Für die Dosis-Wirkungsstudie wurde die Genehmigung der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums der Charité, Campus Rudolf-Virchow, eingeholt; Patientenangehörige wurden über den Sinn und die Durchführung der Studie informiert.
Nach der Übernahme der Patienten auf die anästhesiologische Intensivstation wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien überprüft:

Einschlusskriterien:

- typische Befunde des ARDS nach Ashbough et al.
- schwerer Oxygenierungsdefekt > 48 Stunden
- durch maschinelle Beatmung mit einer $F_iO_2 > 0{,}6$ und PEEP >10 cm H_2O kann der PaO_2 nicht über 80 mmHg angehoben werden
- keine vorherige NO-Therapie

Ausschlusskriterien:

- Nicht-Einverständnis der Angehörigen an der Studienteilnahme
- Lebensalter <18 Jahre
- extrem schlechte Prognose des Grundleidens
- Immunsuppression
- schwere chronisch pulmonale Erkrankung
- Patienten mit instabilen Kreislaufverhältnissen trotz Katecholamingabe
- kardiogenes Lungenödem; pulmonalerterieller Verschlussdruck (PCWP, engl.: pulmonary capillary wedge presssure) > 18 mmHg
- Patienten mit anderer Studien-Medikation oder Studien-Protokollen
- schwangere Patientinnen

In diese Studie wurden insgesamt 26 Patienten eingeschlossen, die alle typische Befunde des schweren ARDS nach Ashbough et al. zeigten.
Für alle Patienten wurde der Score nach Murray et al. berechnet, welcher einen guten Indikator für die Schwere des vorliegenden ARDS darstellt (46). In den Score gehen die Anzahl der im Röntgenbild verdichteten Quadranten, das Ausmaß der Hypoxämie, die Höhe des zur Beatmung eingestellten PEEP sowie der Grad der respiratorischen Compliance ein.

Die Summe der Punkte für jede Kategorie des Scores dividiert durch die Anzahl der gewerteten Komponenten ergibt den Score nach Murray (Tab. 2). Werte kleiner 2,5 sind als leichte bis mittelgradige Schädigung, Werte größer 2,5 als schwere Schädigung der Lunge (ARDS) definiert.

Tabelle 2: ARDS-Score nach Murray

		Wert
Thoraxröntgenbild		
- keine alveolären Verdichtungen		0
- alveoläre Verdichtungen in 1 Quadranten		1
- alveoläre Verdichtungen in 2 Quadranten		2
- alveoläre Verdichtungen in 3 Quadranten		3
- alveoläre Verdichtungen in allen 4 Quadranten		4
Hypoxämie	**PaO_2/F_iO_2 [mmHg]**	
	> 300	0
	225 – 299	1
	175 – 224	2
	100 – 174	3
	< 100	4
PEEP (bei beatmeten Patienten)	**cmH_2O**	
	≤ 5	0
	6 – 8	1
	9 – 11	2
	12 – 14	3
	≥ 15	4
Respiratorische Compliance	**ml/cmH_2O**	
	≥ 80	0
	60- 79	1
	40 – 59	2
	20 – 39	3
	≤ 19	4

Die 26 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten Score-Werte zwischen 2,75 und 3,75 (3,27 ± 0,06). Somit erfüllten alle Patienten bei Studieneinschluss die Kriterien für das Krankheitsbild des schweren ARDS.

Kein Patient wurde zum Zeitpunkt des Einschlusses mit extrakorporaler Membranoxygenation (ECMO) behandelt.

2.2 Therapie

Alle Patienten wurden mit einem Prototyp des Servo 300 NO-A (Siemens, Lund, Schweden) druckkontrolliert und einem PEEP zwischen 6 und 18 cm H_2O beatmet. Der inspiratorische Spitzendruck betrug maximal 41 cmH_2O. Erhöhte arterielle Kohlendioxidpartialdrücke ($PaCO_2$) wurden im Sinne einer permissiven Hyperkapnie toleriert. Außerdem wurden die Patienten mit Maßnahmen der Dehydratation (medikamentös oder durch veno-venöse Hämofiltration) zur Reduktion des interstitiellen und alveolären Lungenödems und Lagerungsmaßnahmen zur Rekrutierung atelektatischer Lungenbereiche behandelt.

2.3 Messtechniken

Alle Patienten wurden mit einem Swan-Ganz-Katheter (Modell 93 A-431-7 5F, Baxter Healthcare Cooperation, Irvine, CA, USA) sowie einem arteriellen Katheter (Baxter 96B-020-5F-G) versorgt. Über diese wurden der arterielle Mitteldruck (MAP), der zentrale Venendruck (CVP, engl.: central venous pressure), der pulmonalarterielle Druck (PAP) sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP, engl.: pulmonary capillary wedge pressure) gemessen. Die dafür verwendeten Druckaufnehmer stammten von der Firma Abbott Laboratories, Chicago, USA. Der Referenzpunkt des Nullwerts befand sich in Rückenlage in der mittleren Axillarlinie.
Über ein Monitorsystem (Modell 66S der Firma Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) wurden die Daten dargestellt. Die Herzfrequenz wurde elektrokardiographisch ermittelt.
Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels Thermodilutionsmethode bestimmt. Dazu wurden 3 aufeinanderfolgende Messungen (10 ml Kochsalzlösung, 1-5 °C, automatische Temperaturmessung der Injektatlösung) gemittelt. Arterielle und gemischtvenöse Blutgasproben für jeden Messpunkt wurden durch Oximetrie mit Standardelektroden bestimmt (Blutgasanalysator ABL 300, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Die Konzentration des Hämoglobins, des mit Sauerstoff gesättigen Hämoglobins und des Methämoglobins wurden durch Spektralphotometrie (OSM 3 Hemoximeter, Radiometer) gemessen. Auch die aus den inspiratorischen und exspiratorischen Beatmungsschenkeln entnommenen Gasproben wurden für jeden Messpunkt sofort untersucht. Für die Bestimmung der in- und exspiratorischen NO- und NO_2-Konzentrationen wurde ein Chemolumineszenzanalysator (Modell CLD 700 AL, EcoPhysics, Dürnten, Schweiz) benutzt. Der arterielle, gemischt-venöse und kapilläre Sauerstoffgehalt sowie die intrapulmonale Shuntfraktion wurden nach Standardformeln berechnet.

Folgende Standardformeln wurden benutzt:

- arterieller Sauerstoffgehalt:
  $CaO_2 = (Hb_a * 1{,}39 * S_aO_2\ \%) + PaO_2 * 0{,}0031$ [mmHg]

- gemischtvenöser Sauerstoffgehalt:
  $C_vO_2 = (Hb_a * 1{,}39 * SvO_2\ \%) + P_vO_2 * 0{,}0031$ [mmHg]

- pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt:
  $C_cO_2 = (Hb_a * 1{,}39) * (1\text{-}MetHb\text{-}CoHb) + PalvO_2 * 0{,}0031$ [mmHg]

- Alveolärer Sauerstoffpartialdruck:
  $PalvO_2 = PiO_2 – PaCO_2 * 1{,}25$ [mmHg]

- venöse Beimischung:
  $Q_{Va}/Q_t = C_cO_2 – CaO_2 / C_cO_2 – C_vO_2$ [%]

2.4 Technik der NO- Applikation

Alle Patienten wurden mit einem Servo 300 NO-A Prototyp (Siemens, Lund, Schweden) beatmet. Das Gerät verfügte über ein eingebautes Zusatzmodul, welches die proportionale Beimischung von NO zum inspiratorischen Gasfluss regelt und eine genaue Steuerung der NO-Konzentration erlaubt. Die am Beatmungsgerät eingestellte F_iO_2 betrug stets 1,0.

2.5 Studienprotokoll

Nach Überprüfung der Einschlusskriterien wurden die Patienten mit einer FiO_2 von 1,0 beatmet. Während der Messungen wurden, so es der Zustand des Patienten zuließ, keine Änderungen der Beatmungsparameter und der zusätzlich durchgeführten medikamentösen Therapie durchgeführt. Für alle Patienten wurde derselbe Algorithmus zur NO-Applikation angewandt. Nach Registrierung der Ausgangswerte ohne NO-Beimischung wurde den Patienten nacheinander NO in ansteigenden Konzentrationen von 0,01 ppm, 0,1 ppm, 1 ppm, 10 ppm und 100 ppm verabreicht. Jeder Zyklus der Applikation von NO wurde für 15-20 Minuten durchgeführt. Am Ende jedes Zyklus wurden inspiratorische und exspiratorische Atemgasproben sowie arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen. Zwischen den Messungen mit NO wurden die Patienten für 25-30 Minuten ohne NO weiterbeatmet und dann Atemgas- und Blutproben entnommen, wenn davon auszugehen war, dass sich der Patient in einem Steady-State befand. Insgesamt wurden alle Beatmungsdaten und alle Daten des Gasaustausches und der Hämodynamik für 11 Messpunkte registriert (6 Nullmessungen, 5

Messungen unter NO). Später wurden zur Untersuchung der Einflussgrößen Alter, Body-Mass-Index (BMI) und auslösende Ursache des ARDS Untergruppen gebildet. So wurden für das Alter 3 Untergruppen (jünger als 30 Jahre, 31-50 und älter als 50 Jahre) und für den BMI 3 Untergruppen (untergewichtig = BMI<20, normalgewichtig = BMI 20 bis 25 und übergewichtig = BMI>25) gebildet. Bei den Ursachen für das ARDS wurde zwischen pulmonaler und extrapulmonaler Genese und dann nochmals genauer zwischen 4 Untergruppen (Polytrauma, Sepsis, Pneumonie, aus anderer Ursache) unterschieden.

2.6 Statistische Methoden

Falls nicht anders aufgeführt, werden alle Werte als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) ausgewiesen. Die Wirkung des NO wird als Delta (Δ) des entsprechenden Messwertes bezeichnet, der sich aus der Differenz des Messwertes und dem Mittel der vorhergehenden und der nachfolgenden Nullmessung errechnet. Dieses Verfahren wurde gewählt, um eventuell auftretende Schwankungen bei den Nullmessungen auszugleichen.
Alle Werte wurden dem Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov unterzogen. Zur Untersuchung des Einflusses der einzelnen Dosierungen von NO auf die Messparameter wurde die univariate Varianzanalyse für Messwiederholungen nach dem allgemein linearen Modell angewandt. Auch konnte mit diesem Test der Effekt der Einflussgrößen berechnet werden. Zeigten sich signifikante Unterschiede der Messwerte im Verlauf der Applikation von NO, so wurde der Post-Hoc-Test nach Scheffé benutzt, um Unterschiede der Messwerte in den einzelnen Untergruppen bei verschiedenen NO-Dosierungen herauszufinden. Zur Absicherung der statistischen Ergebnisse wurden die einzelnen NO-Dosierungen bei Normalverteilung noch mit dem T-Test nach Student, bei Nicht-Normalverteilung mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon gegeneinander getestet.
Zusammenhänge zwischen verschiedenen Größen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Als Assoziationsmaß für nominalskalierte Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman, für intervallskalierte Variablen der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.
Alle Werte des Signifikanzniveaus werden einheitlich für $p<0,05$ als signifikant (*) und für $p<0,01$ als hochsignifikant (**) bezeichnet und gekennzeichnet.
Zur Durchführung der statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS (statistical package for the social sciences) für Windows in den Versionen 8.0 und 11.0 verwendet.

3.0 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Die 26 Patienten wiesen die folgenden aufgelisteten demographischen Daten auf:

Tabelle 3: Demographische Daten

Alter (Jahren)	38,0 ± 2,3	(range 18-61)
Gewicht (kg)	77,9 ± 3,7	(range 54-150)
Größe (cm)	175,6 ± 1,4	(range 160-195)
Body-Mass-Index	25,5 ± 1,5	(range 18,7-58,6)
Geschlecht (m/w)	16 / 10	
Ursachen für ARDS:		
Pneumonie	12	
Sepsis	8	
Polytrauma	4	
Massentransfusion	2	
Murray Score	3,3 ± 0,1	(range 2,75-3,75)
Intensivtage gesamt	46,1 ± 5,4	(range 10-97)
Beatmungstage gesamt	39,6 ± 4,8	(range 3-92)
Vorbeatmungstage vor NO	14,9 ± 3,8	(range 1-96)
Überlebende / verstorbene Patienten	22 / 4	(84,6 %)

Die Ausgangs-Beatmungsparameter stellten sich bei der Messung ohne NO wie folgt dar:

Tabelle 4: Beatmungsparameter

AF [min^{-1}]	15,9 ± 0,75
AZV [ml]	638,3 ± 34,26
PEEP [cmH_2O]	13,4 ± 0,48
PIP [cmH_2O]	33,9 ± 0,72
PMP [cmH_2O]	23,4 ± 0,54
Compliance [l/cmH_2O]	33,0 ± 2,41

AF= Atemfrequenz, AZV= Atemzugvolumen, PEEP= postiver endexspiratorischer Druck,
PIP= inspiratorischer Spitzendruck,PMP =inspiratorischer Mitteldruck,
Compliance= volumenabhängige Dehnungsfähigkeit der Lunge

Bezüglich der hämodynamischen Parameter ließ sich das Patientenkollektiv bei der Ausgangsmessung wie folgt charakterisieren:

Tabelle 5: Hämodynamikparameter

AP_{mean} [mmHg]	85,0 ± 2,73
PAP_{mean} [mmHg]	31,9 ± 1,12
PVR [$dyn*sec*cm^{-5}*m^2$]	193,8 ± 12,90
HF [min^{-1}]	117,1 ± 5,53
HZV [l/min]	8,4 ± 0,47
CI [$l/min/m^{-2}$]	4,5 ± 0,23
ZVD [cm H_2O]	10,0 ± 0,62
PCWP [mmHg]	11,8 ± 0,71
REF [%]	35,9 ± 1,72
Q_{VA}/Q_t [%]	42,5 ± 2,63

AP_{mean}= mittlerer arterieller Druck, PAP_{mean}= pulmonalarterieller Mitteldruck,
PVR= pulmonalvaskulärer Widerstand, HF= Herzfrequenz,
HZV= Herzzeitvolumen, CI = Herzindex, PCWP= pulmonalkapillärer Verschlussdruck,
REF= rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, Q_{VA}/Q_t= venöse Beimischung

Folgende Parameter des Gasaustausches wurden zu Beginn der Studie gemessen:

Tabelle 6: Parameter des Gasaustausches

Hb [g/dl]	13,1 ± 0,24
PaO_2 [mmHg]	136,5 ± 17,01
CaO_2 [ml/dl]	17,4 ± 0,34
$PaCO_2$ [mmHg]	54,2 ± 2,77
pH	7,4 ± 0,02
SaO_2 [%]	93,4 ± 0,79
SvO_2 [%]	73,3 ± 1,58

Hb= Hämoglobinkonzentration, PaO_2= arterieller Sauerstoffpartialdruck, CaO_2= arterieller Sauerstoffgehalt, $PaCO_2$= arterieller Kohlendioxidpartialdruck, pH= negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration, SaO_2= arterielle Sauerstoffsättigung, SvO_2= gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

3.2 Responder

Als Maß einer klinisch relevanten Besserung der beim ARDS vorliegenden Hypoxämie wurde eine Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes um 20% als positive Reaktion des Patienten auf inhalativ appliziertes NO gewertet. 17 von 26 Patienten (65,4%), die dieses Kriterium erfüllten, wurden als Responder definiert. 2 Patienten wurden bei Gabe von 0,1ppm NO, 9 Patienten bei Gabe von 1ppm, 5 Patienten bei Gabe von 10ppm und 1 Patient bei Gabe von 100ppm NO zu Respondern, (Abb. 1).

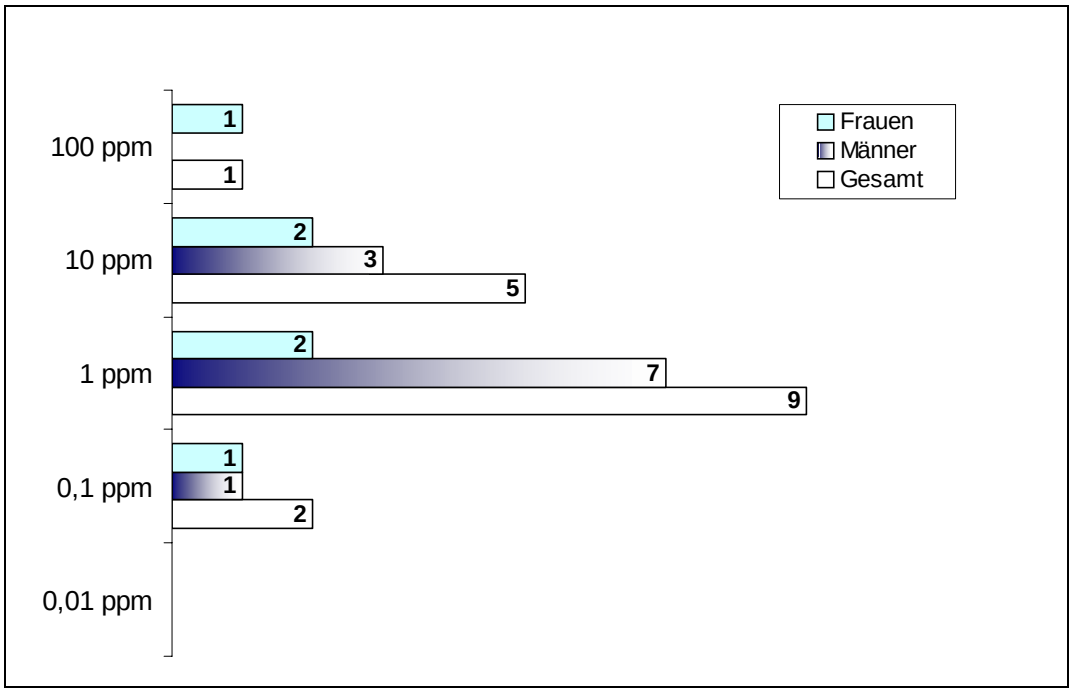

Abbildung 1: Erstes Ansprechen der Patienten auf NO bei verschiedenen NO-Konzentrationen unterteilt nach Geschlecht.
Die ED50 liegt bei 1 ppm NO

Auffällig war, dass nur 50% (4 von 8) der übergewichtigen Patienten und 68,8% (11 von 16) der normalgewichtigen Patienten, aber 100% (2 von 2) der untergewichtigen Patienten dieses Kriterium erfüllten, ohne dass sich eine statistische Signifikanz für diesen Unterschied finden ließ (Chi-Square; p=0,37). Es konnte kein Einfluss des Geschlechts (p=0,43), des Alters (p=0,57), der auslösenden Ursache des ARDS (p=0,68) und des Überlebens des Patienten (p=0,6) auf die Merkmalsausbildung (Responder) gefunden werden, (Abb. 2). Gleiches gilt auch für die Frage, bei welcher NO-Konzentration ein Patient zum Responder wird. Lediglich der Body-Mass-Index schien den Zeitpunkt der Merkmalsausprägung (Responder) zu

beeinflussen ($p<0,05^{*}$). Patienten mit größerem BMI brauchten vergleichsweise höhere NO-Dosen, um zu Respondern zu werden. 9 der 11 normalgewichtigen Responder bildeten das Merkmal bei der Applikation von 1 ppm NO, 3 der 4 übergewichtigen Responder bei 10 ppm NO aus, (Abb. 3).

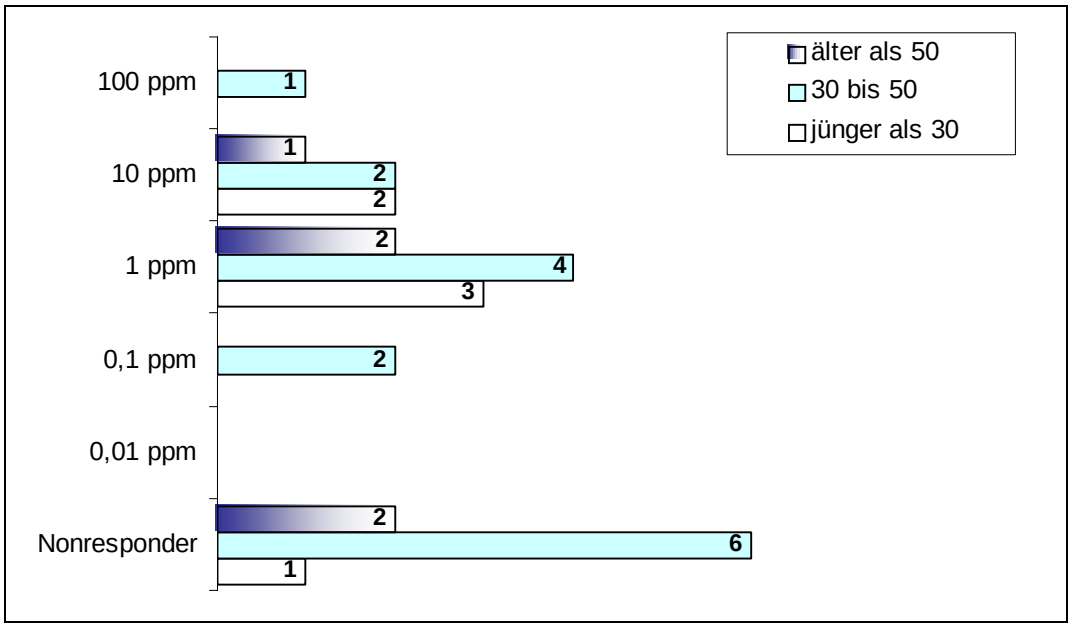

Abbildung 2: Unterschiedliches Responding auf NO in verschiedenen Altersklassen

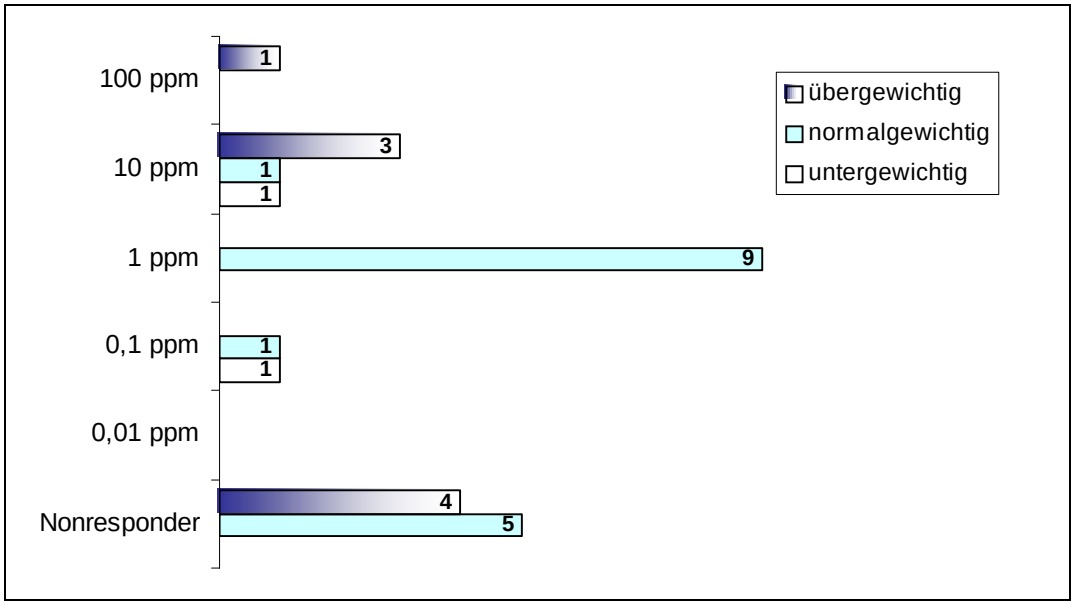

Abbildung 3: Unterschiedliches Ansprechen auf NO in Body-Maß-Index-Gruppen

Die Frage, warum Patienten mit unterschiedlichem Body-Mass-Index zu verschiedenen Zeiten zu Respondern werden, führte zu weiteren Untersuchungen hinsichtlich von Unterschieden zwischen diesen Gruppen. Dabei stellte sich heraus, dass sich in den einzelnen Gruppen der Hb-Gehalt des Blutes unterschied. Während sich untergewichtige und normalgewichtige Responder kaum unterschieden (Hb-Gehalt 12,85±0,25 vs. 12,56±0,39 g/dl), zeigten die übergewichtigen Responder einen höheren Hb-Wert von 13,95±0,13 g/dl auf (p=0,07). Dies deckt sich mit der in Abbildung 4 gezeigten Analyse, dass der Hb-Gehalt den Zeitpunkt des Respondings bestimmt (p=0,02*). Der offensichtliche Einfluss des Hämoglobingehalts auf das Responding führte zu weiteren statistischen Untersuchungen. So hatten Responder mit einer pulmonalen Genese des ARDS einen Hb-Gehalt von 12,71±0,39 g/dl gegenüber einem Hb-Gehalt von 13,22±0,44 g/dl bei extrapulmonaler Genese. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,43). Generell unterschieden sich Responder von Non-Respondern nicht signifikant durch den Hämoglobingehalt des Blutes (12,92±0,29 gegenüber 13,35±0,44 g/dl; p=0,41).

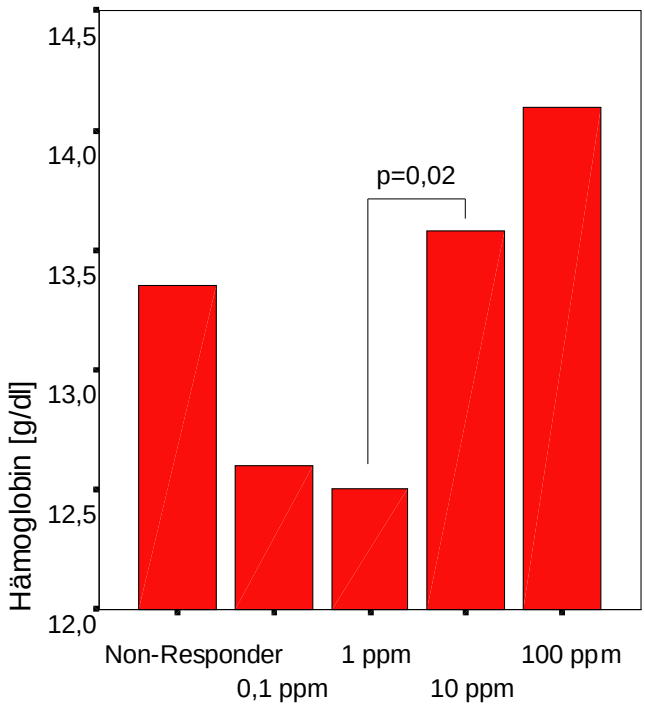

Abbildung 4: Hb-Gehalt von Non-Respondern und Respondern bei verschiedenen NO-Dosen

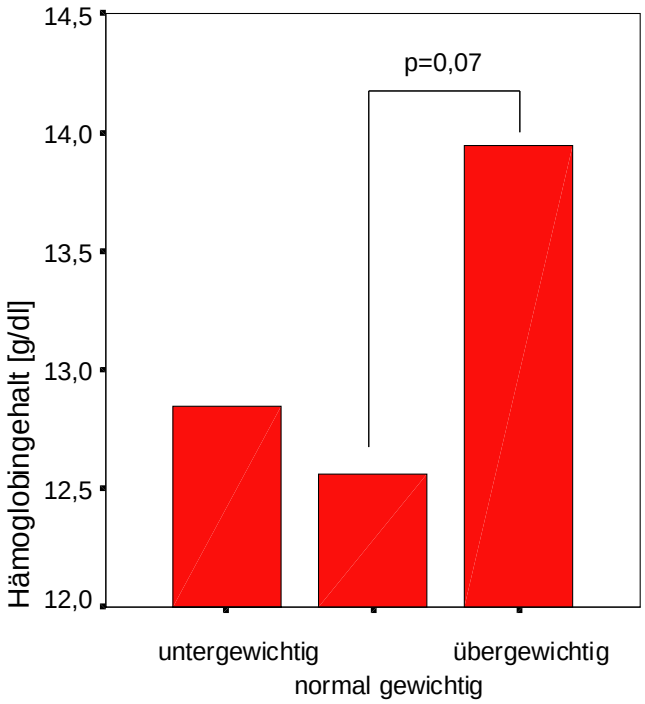

Abbildung 5: Hb-Gehalt in Body-Mass-Index-Gruppen

3.3 Gasaustausch

Arterieller Sauerstoffpartialdruck PaO_2:

Der PaO_2 stieg signifikant durchschnittlich von 136,49 ± 16,34 mmHg auf 161,74 ± 17,27 mmHg bei Gabe von 10 ppm NO an ($p<0{,}01^{**)}$. Durch Gabe von 100 ppm NO fiel der arterielle Sauerstoffpartialdruck wieder leicht ab (160,15±16,83 mmHG; p=0,71). Signifikante Unterschiede des ΔPaO_2 als Maß der Wirkstärke von NO wurden zwischen der Applikation von 0,1 und 1 ppm (6,97 ± 1,59 vs. 18,43 ± 2,58 mmHg; $p<0{,}01^{**}$) und zwischen der Applikation von 1 und 10 ppm NO (18,34 ± 2,58 vs. 32,03 ± 4,47 mmHg; $p=0{,}02^{*}$) gemessen, (Abb. 6 und 7).

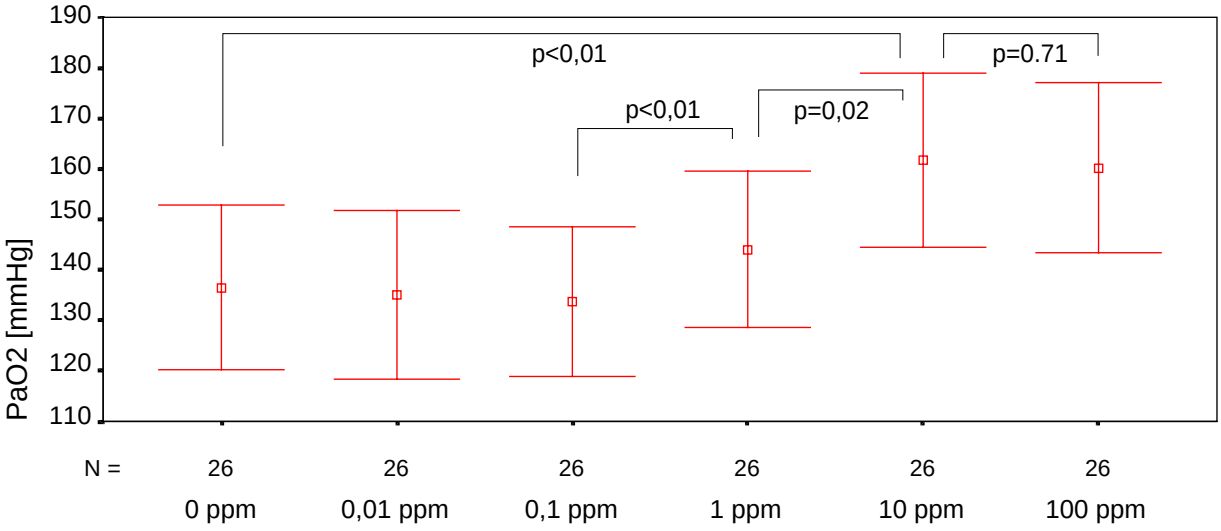

Abbildung 6: Verlauf des PaO2 bei Applikation verschiedener NO-Dosierungen

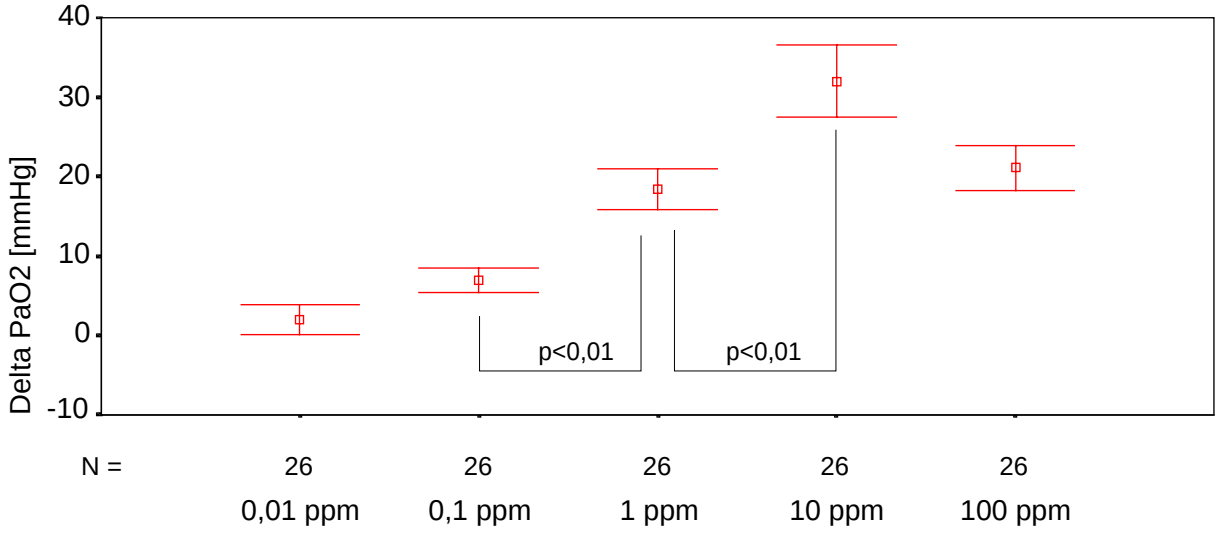

Abbildung 7: Verlauf des ΔPaO2 bei Applikation verschiedener NO-Dosierungen

Es konnte festgestellt werden, dass die ΔPaO_2 bei der 0,01 ppm NO-Konzentrationen nicht abhängig von den PaO_2-Ausgangswerten waren (r=0,33; p=0,1). Dagegen zeigte sich bei den 0,1 ppm, 1 ppm und 10 ppm Konzentrationen von NO eine mittelstarke Korrelation der jeweiligen Delta-Werte mit dem PaO_2-Ausgangswert, (Abb.8, 9 und 10). Die ΔPaO_2 korrelierten gut mit dem Murray-Score der Patienten (r=-0,63; p<0,01**), (Abb.11). Eine Korrelation des angewandten PEEP mit dem Ausgangswert des PaO_2 (r=-0,27; p=0,89) ließ sich genau wie eine Korrelation des ΔPEEP mit dem Ausgangswert (r=0,095; p=0,64) nicht zeigen.

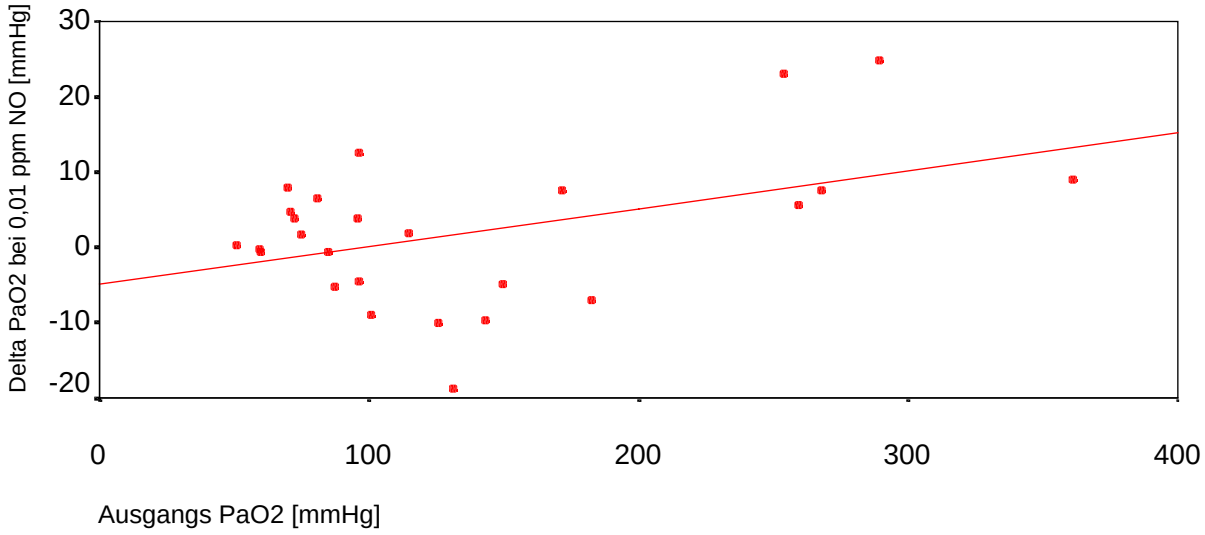

Abbildung 8: Abhängigkeit des ΔPaO2 bei 0,01 ppm vom Ausgangswert der arteriellen Sättigung (r=0,33; p=0,1)

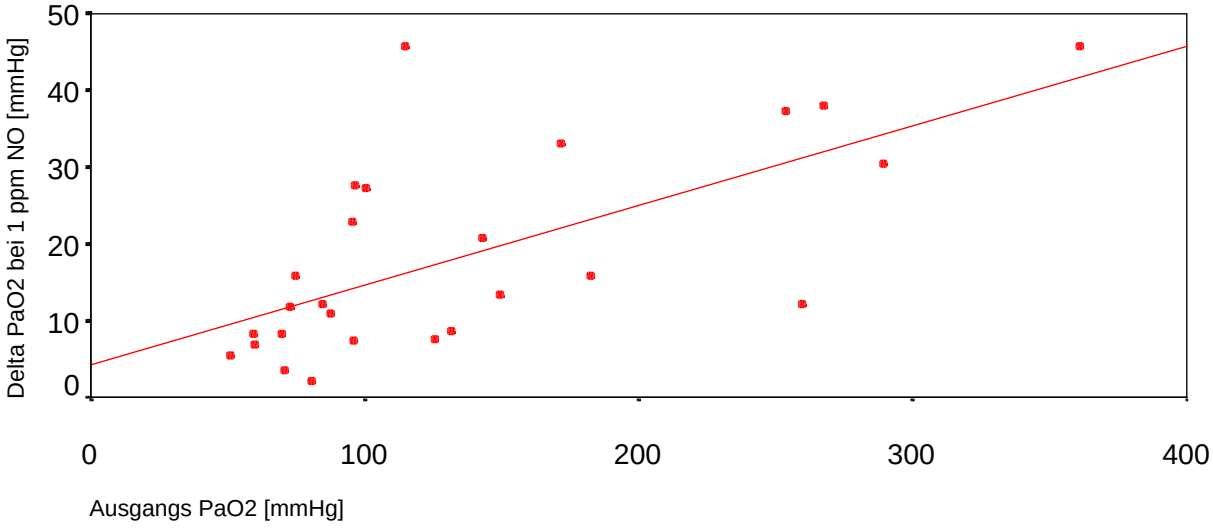

Abbildung 9: Abhängigkeit des ΔPaO2 bei 1 ppm NO vom Ausgangswert der arteriellen Sättigung (r=0,66; p<0,01)**

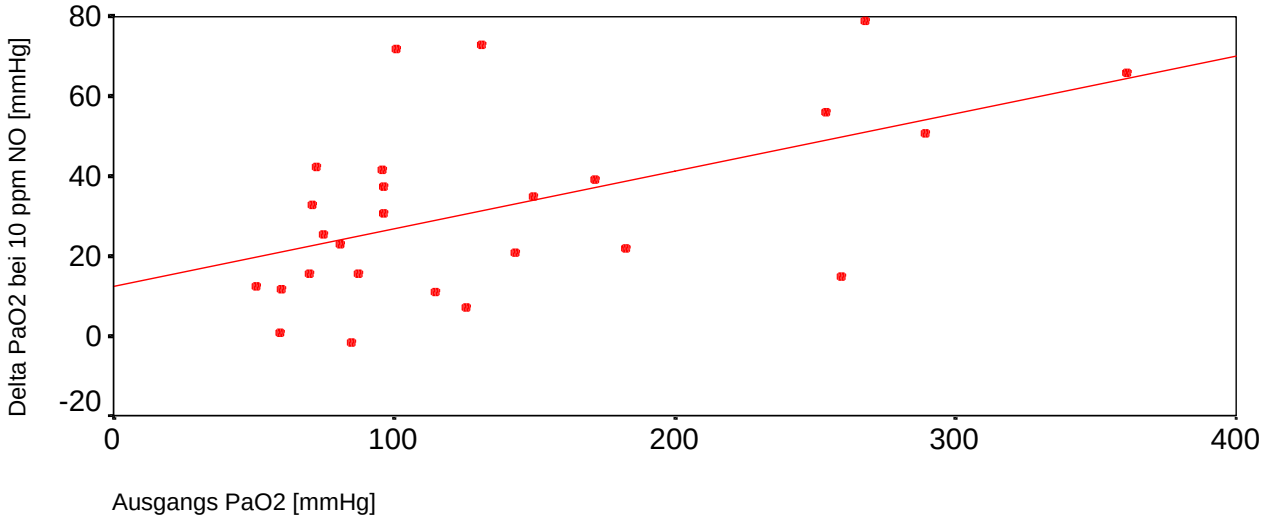

Abbildung 10: Abhängigkeit des ΔPaO2 bei 10 ppm NO vom PaO2-Ausgangswert (r=0,53; p<0,01)**

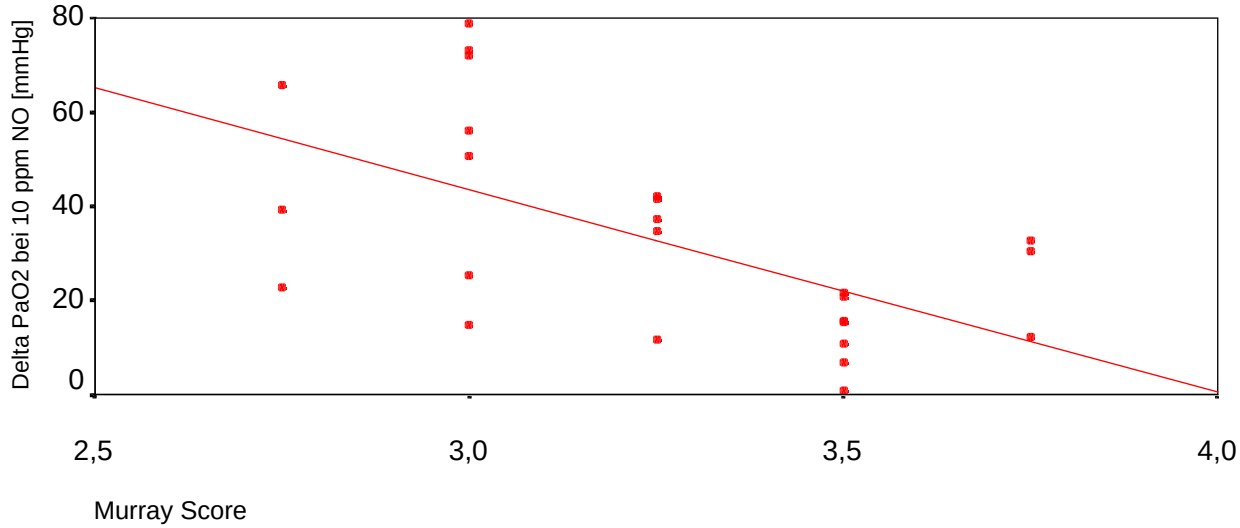

Abbildung 11: Abhängigkeit des ΔPaO2 vom Murray-Score (r=-0,62; p<0,05*)

Ein Einfluss des Alters, des Geschlechts, des Body-Mass-Index (BMI), der Ursache des ARDS und des Überlebens auf die ΔPaO_2-Werte konnte nicht gefunden werden. Auch die Bildung von Untergruppen der Responder bezüglich des Zeitpunktes ihres Responding auf NO und die Untersuchung des Einflusses dieses Merkmals auf die Wirkstärke von NO blieben ohne signifikantes Ergebnis.

Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2)

Der arterielle Sauerstoffgehalt stieg von 17,39 ± 0,34 ml/dl ohne NO auf 17,66 ± 0,34 ml/dl bei der Inhalation von 100 ppm NO signifikant an ($p<0,05^{*}$). Der höchste Anstieg des CaO_2 wurde bei der 10 ppm NO-Messung erreicht (0,31 ±0,09 ml/dl), unterschied sich aber nicht signifikant von der 1 ppm Messung (p=0,59). Signifikante Unterschiede der ΔCaO_2 zeigten sich nur zwischen den Konzentrationen von 0,1 und 1 ppm NO ($p<0,01^{**}$), (Abb. 12 und 13). Das Alter, das Geschlecht, das Überleben des Patienten, der BMI und Murray-Score beeinflussten nicht das Ausmaß der Reaktion auf NO.

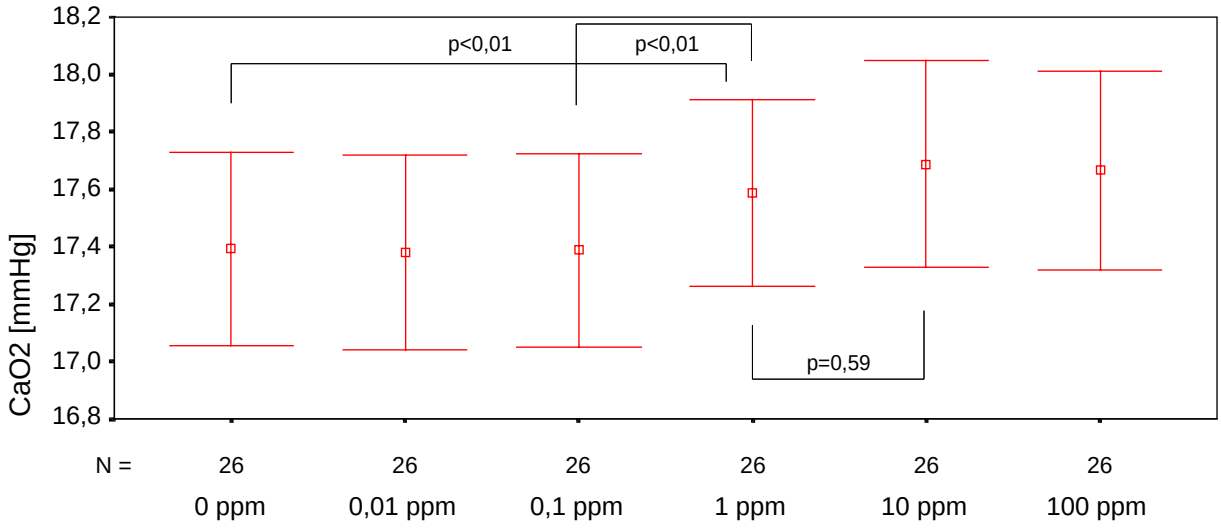

Abbildung 12: Verlauf des CaO2 bei der Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

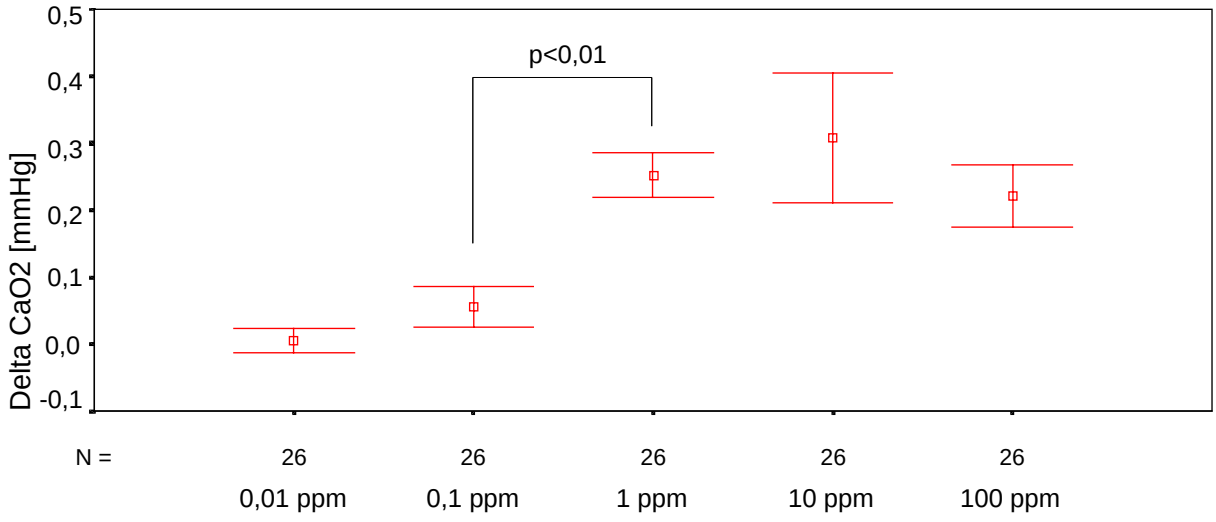

Abbildung 13: Verlauf des ΔCaO_2 bei der Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2)

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck veränderte sich während der gesamten durchgeführten Dosis-Wirkungsstudie nicht signifikant und schwankte zwischen 54,23 ± 2,66 mmHg ohne NO und 52,44 ± 2,91 mmHg bei der 100 ppm NO Messung.

Der pH-Wert des Blutes und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung des Blutes veränderten sich während der durchgeführten Messungen nicht, (Abb. 14 und 15).

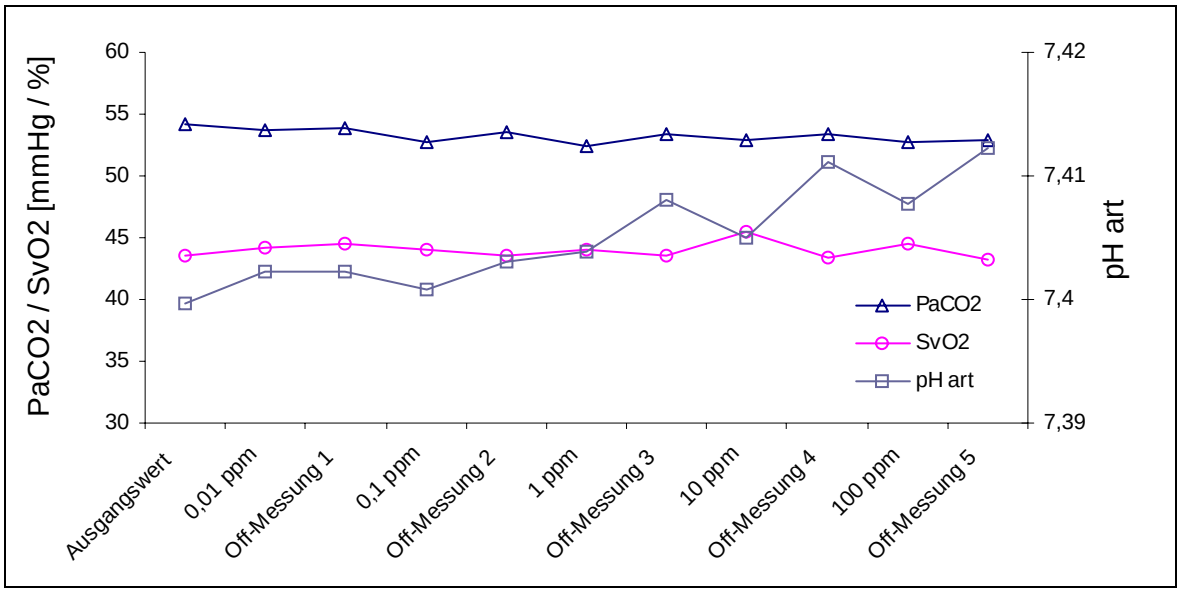

Abbildung 14: PaCO2, SvO2 und der arterielle pH ändern sich nicht signifikant während der NO-Messung

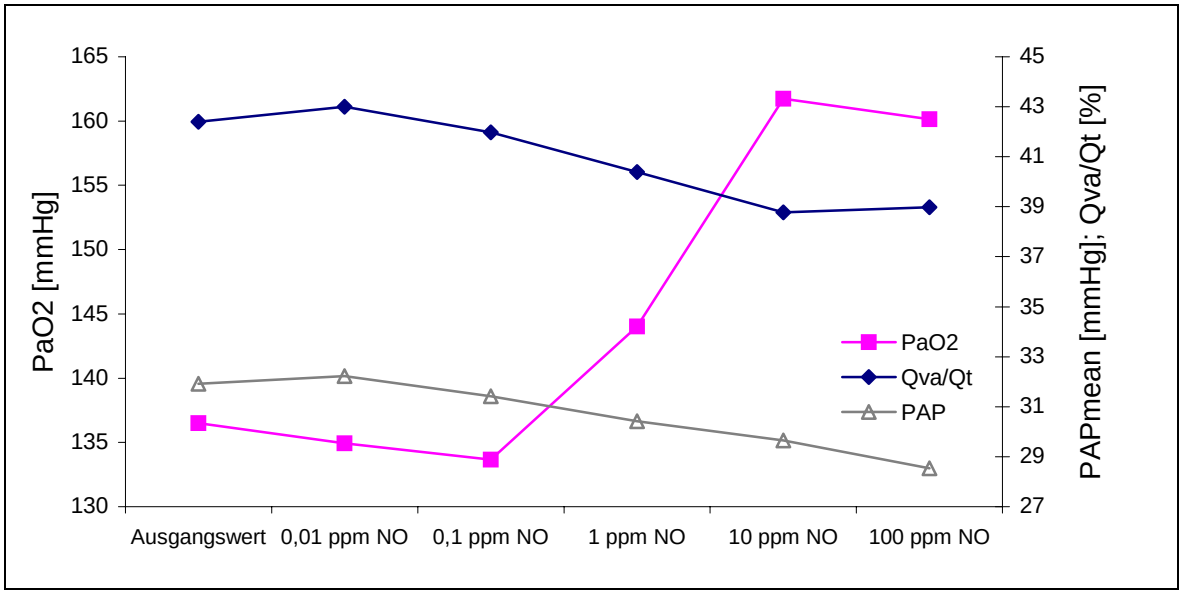

Abbildung 15: Verhalten von PaO2 und PAPmean im direkten Vergleich

3.4 Hämodynamik

Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP_{mean})

Der pulmonalarterielle Mitteldruck konnte durch die Applikation von NO von 31,92 ± 1,08 bei der Ausgangsmessung auf 28,53 ±1,17 mmHg bei der 100 ppm Messung gesenkt werden ($p<0{,}01^{**}$). Der größte Effekt (ΔPAP_{mean}) konnte durch Applikation von 100 ppm NO erzielt werden (-2,5±0,59 mmHg). Nur die gemessenen ΔPAP_{mean} zwischen den Konzentrationen von 0,01 und 0,1 ppm NO (0,36 ±0,23 vs. –0,42 ± 0,28 mmHg; $p<0{,}05^{*}$), sowie zwischen den Konzentrationen von 0,1 ppm und 1 ppm NO (-0,42 ± 0,28 vs. –1,56 ± 0,28 mmHg; $p<0{,}01^{**}$) waren signifikant verschieden, (Abb. 16 und 17).

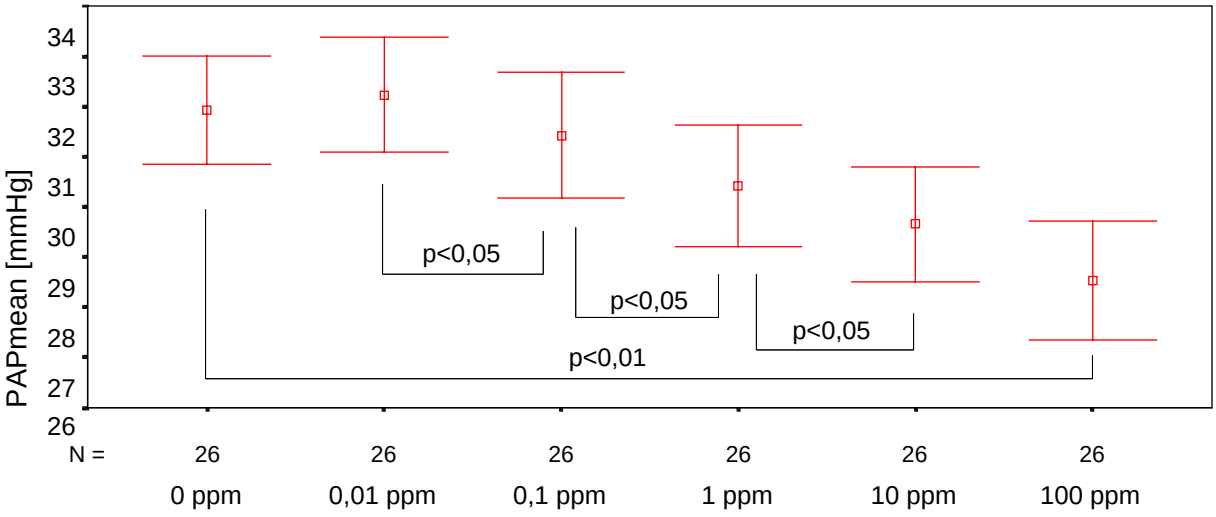

Abbildung 16: Verlauf des PAP_{mean} bei Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

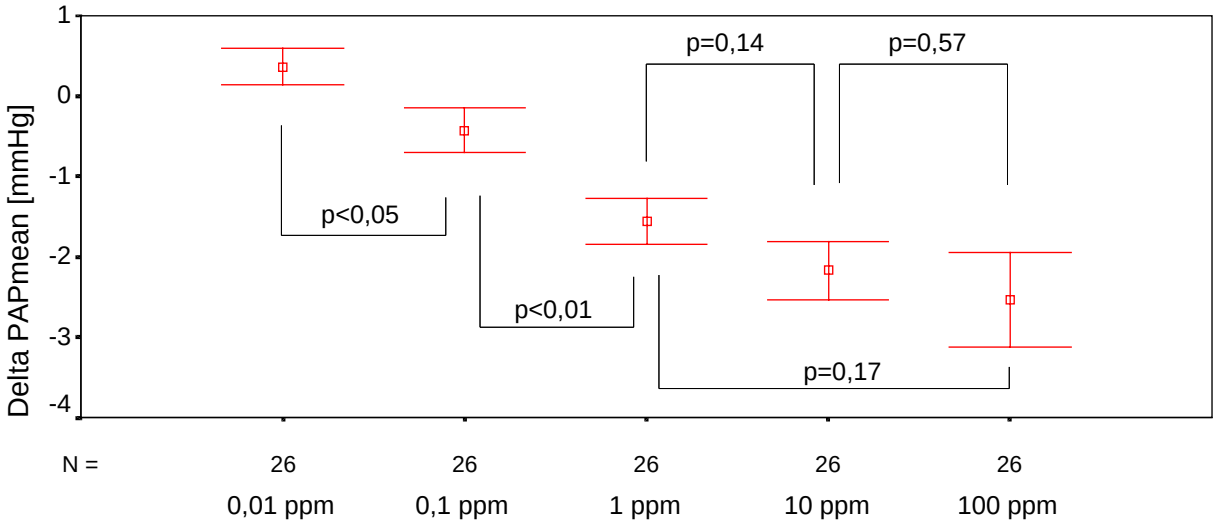

Abbildung 17: Verlauf des ΔPAP_{mean} bei Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

Bei der Korrelation der PAP_{mean}-Ausgangswerte mit den Δ PAP_{mean} konnte gezeigt werden, dass es keinen Einfluß der Ausgangswerte auf die Höhe des NO-Effekts (Δ) gibt (r=-0,16; p=0,43), (Abb. 18).

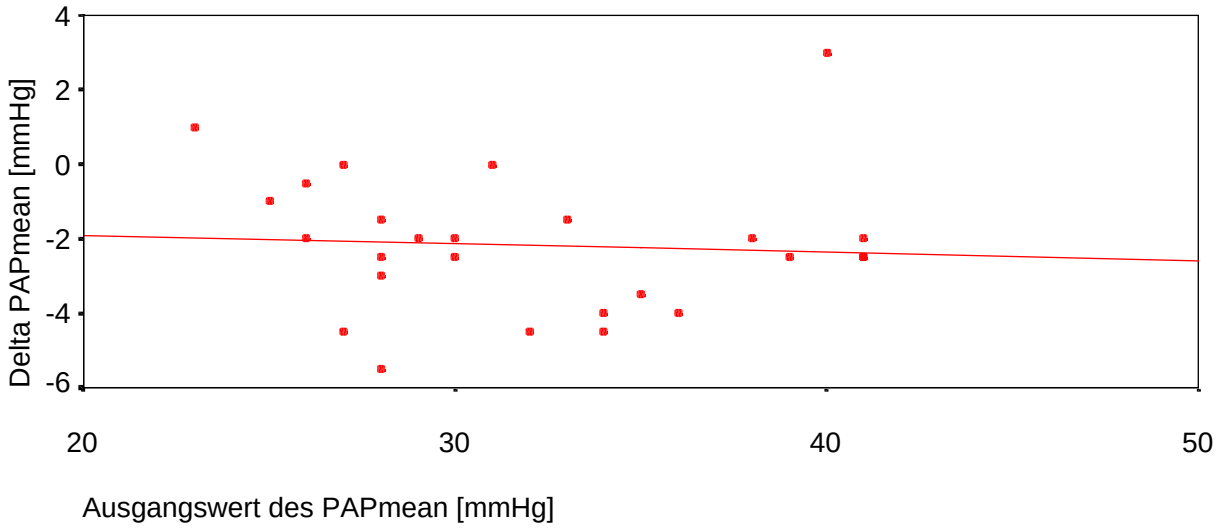

Abbildung 18: Abhängigkeit des PAP_{mean} bei 10 ppm NO vom Ausgangswert des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (r= -0,16; p=0,43)

Das Alter, das Geschlecht, der BMI, der Murray-Score, das Responding, das Überleben der Patienten und die Ursache für das Auftreten des ARDS hatten keinen Einfluss auf die absolut gemessenen Werte des PAP_{mean} oder die ΔPAP_{mean}.

Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) sank dosisabhängig von 193,84±12,9 bei der Ausgangsmessung ohne NO auf 168,54±12,42 dyn*sec*cm^{-5}*m^2 bei der Applikation von 100 ppm NO, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p<0{,}01^{**}$), (Abb.19). Ebenfalls bei der 100 ppm NO-Messung wurde der größte Effekt, ausgedrückt als ΔPVR, gemessen, durch diese NO-Konzentration konnte der PVR um 19,71±3,96 dyn*sec*cm^{-5}*m^2 gesenkt werden. Allerdings unterschied sich die Wirkung des NO bei 100 ppm nicht von der bei 10 ppm und 1 ppm gemessenen, wohingegen sich die 1 ppm Messung signifikant von der 0,1 ppm Messung unterschied, (Abb. 20). Es konnte nicht gezeigt werden, dass die Größe des NO-Effekts (Δ) von den PVR-Messwerte bei der 0 ppm Messung abhängig waren. Analog zur Untersuchung von Einflussgrößen auf den PAP konnte auch kein Einfluss der dort genannten Parameter auf die Veränderung der PVR-Messwerte oder die Größe des NO-Effekts (Δ) nachgewiesen werden.

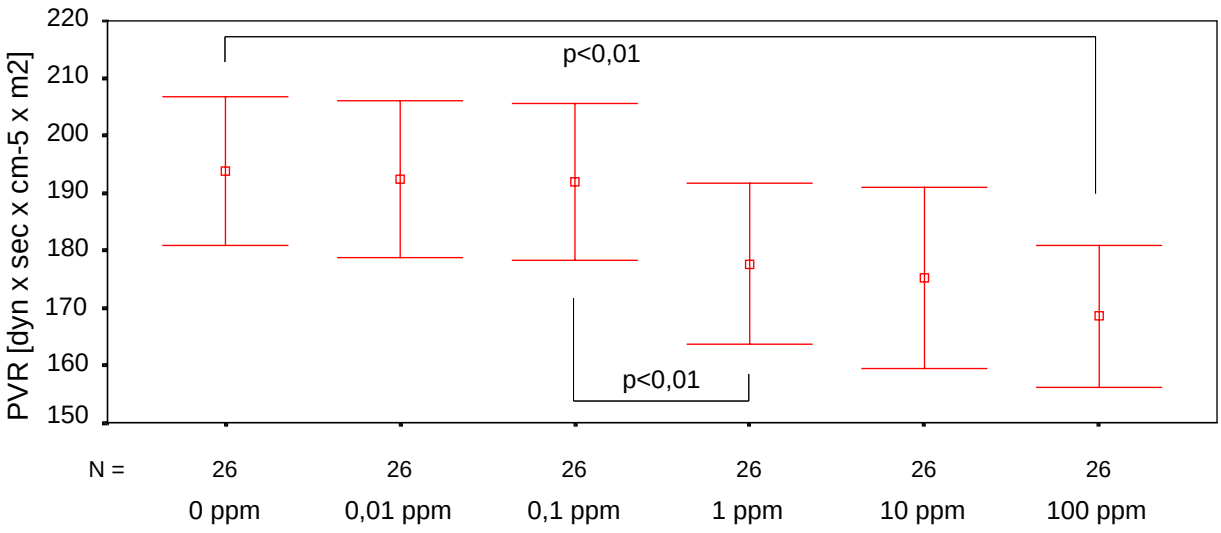

Abbildung 19: Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) bei ansteigenden NO-Dosierungen

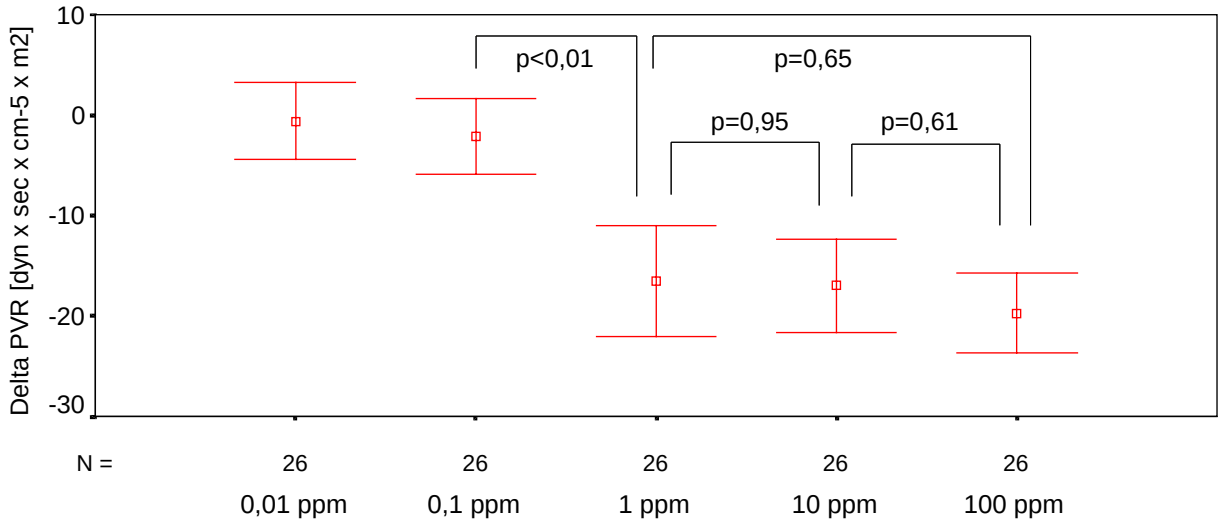

Abbildung 20: Verlauf des ΔPVR bei ansteigenden Konzentrationen von NO (Mittelwert ±SEM)

Venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T)

Die venöse Beimischung (Q_{VA}/Q_T) konnte durch inhalatives NO von 42,40 ± 0,25 % bei der Ausgangsmessung auf 38,77 ± 0,24 % bei der Applikation von 10 ppm NO verringert werden. Das größte $\Delta Q_{VA}/Q_T$ wurde auch bei der Konzentration von 10 ppm NO gemessen. Erhöhung der NO-Konzentration auf 100 ppm führte zu keiner weiteren Abnahme der venösen Beimischung, (Abb. 21 und 22).

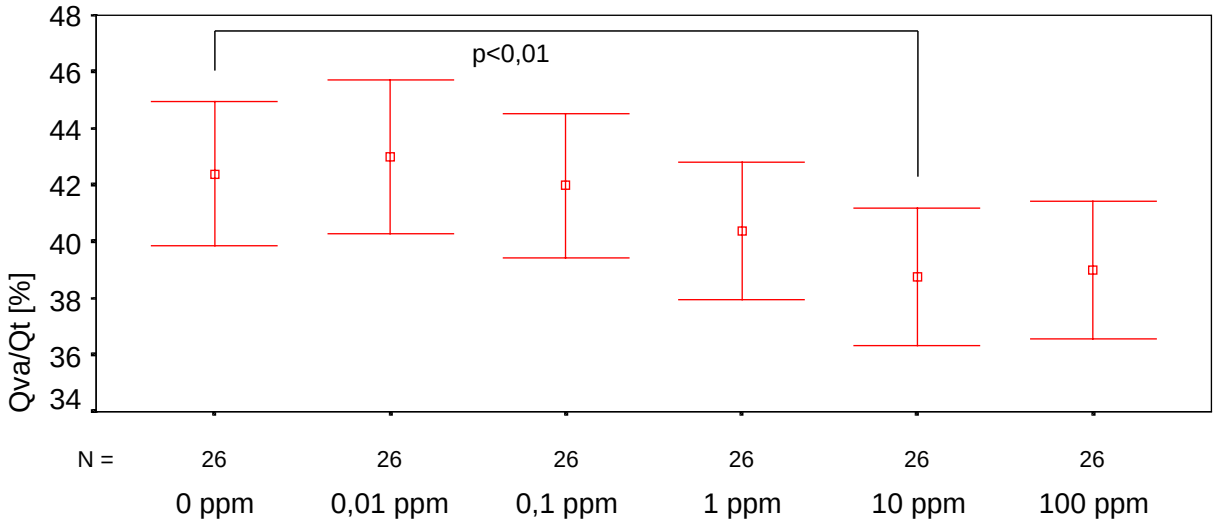

Abbildung 21: Verlauf der Q_{VA}/Q_T-Werte bei Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

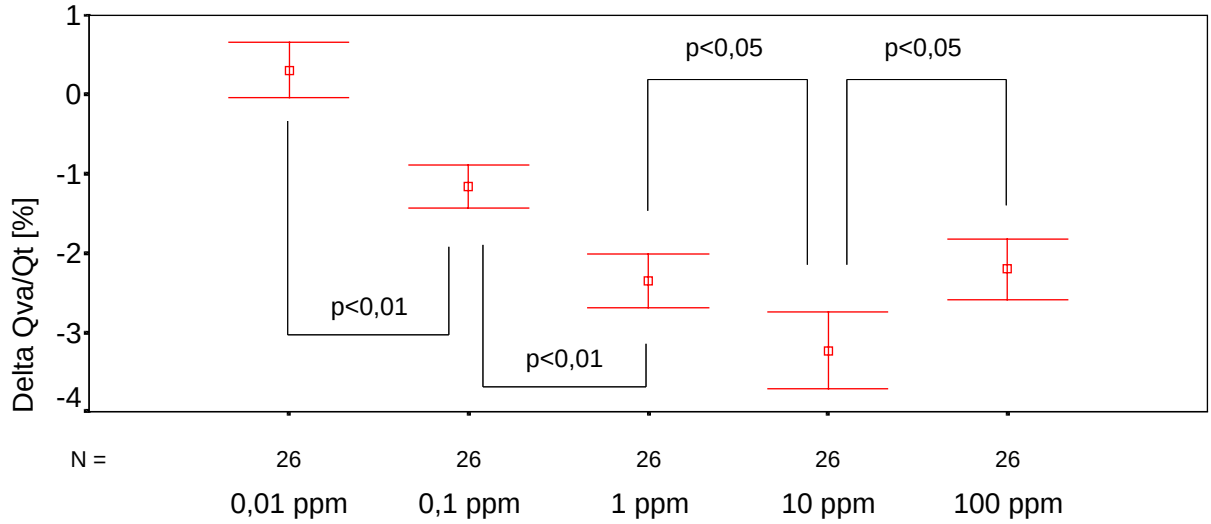

Abbildung 22: $\Delta Q_{VA}/Q_T$ bei der Applikation verschiedener NO-Dosierungen (Mittelwert ± SEM)

Eine Korrelation der Ausgangswerte der venösen Beimischung auf die $\Delta Q_{VA}/Q_T$ konnte nicht gezeigt werden. Auch führte die Untersuchung auf Abhängigkeit der absoluten Q_{VA}/Q_T-Messwerte und der $\Delta Q_{VA}/Q_T$ bei verschiedenen NO-Konzentrationen von den Einflussgrößen Alter, Geschlecht, BMI, Murray-Score, Ursache des ARDS, Überleben und Responding zu keinem signifikanten Ergebnis.

Andere hämodynamische Parameter

Der APmean von 84,84 ± 2,62 mmHg änderte sich während der Dosis-Wirkungsmessung nicht signifikant (p=0,28). Gleiches gilt für die Herzfrequenz (117,19 ± 5,31 min-1; p=0,49),

das Herzzeitvolumen (8,46 ± 0,41 l/min; p=0,89) den Cardiac Index (4,46 ± 0,23 l/min/m-2; p=0,45), den systemisch-vaskulären Widerstand (712,0±39,13 dyn*sec*cm-5*m2; p=0,72) und die Rechtsherzejektionsfraktion (35, 86 ± 1,71 %; p=0,29), (siehe Seite 34, Abb. 24 und 25). Auch der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP) änderten sich nicht signifikant.

Methämoglobin (Met-Hb)

Der Methämoglobingehalt des Blutes wurde von 0,79 ± 0,05 bei der Ausgangsmessung auf 1,01 ± 0,06% bei der Applikation von 100 ppm NO gesteigert. Der höchste gemessene Einzelwert betrug bei dieser NO-Konzentration 1,8%. (Dieser Patient hatte schon bei Beginn der NO-Messungen einen Met-Hb von 1,6.) Beachtlich war, dass Konzentrationen bis zu 10 ppm ohne signifikante Erhöhung des Met-Hb blieben, es aber bei der Applikation von 100 ppm NO zu einem signifikanten Anstieg desselben kam ($p<0,05^{*}$), (Abb. 23).

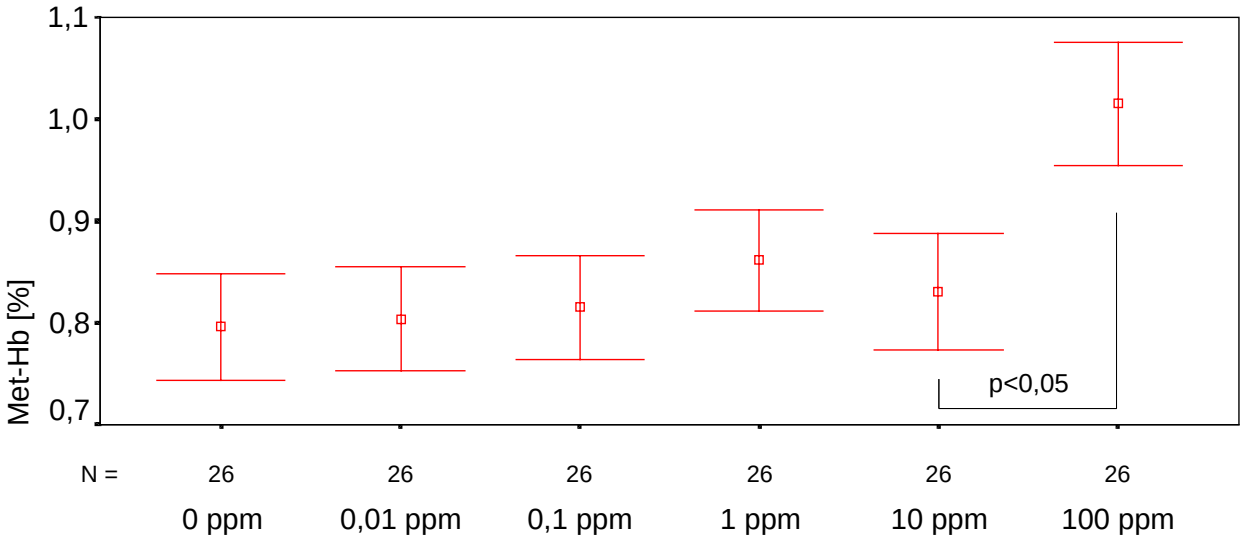

Abbildung 23: Verhalten des Met-Hb während der NO-Messung (Mittelwerte ± SEM)

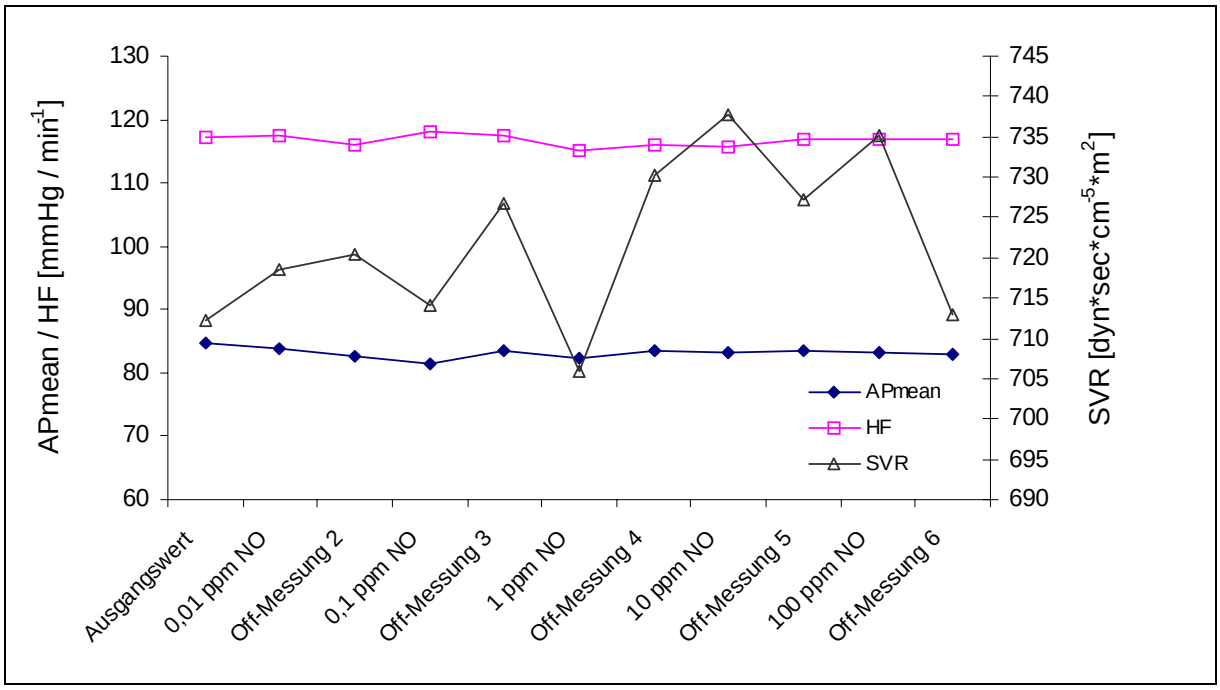

Abbildung 24: Verlauf von APmean, Herzfrequenz und SVR während der NO-Messung

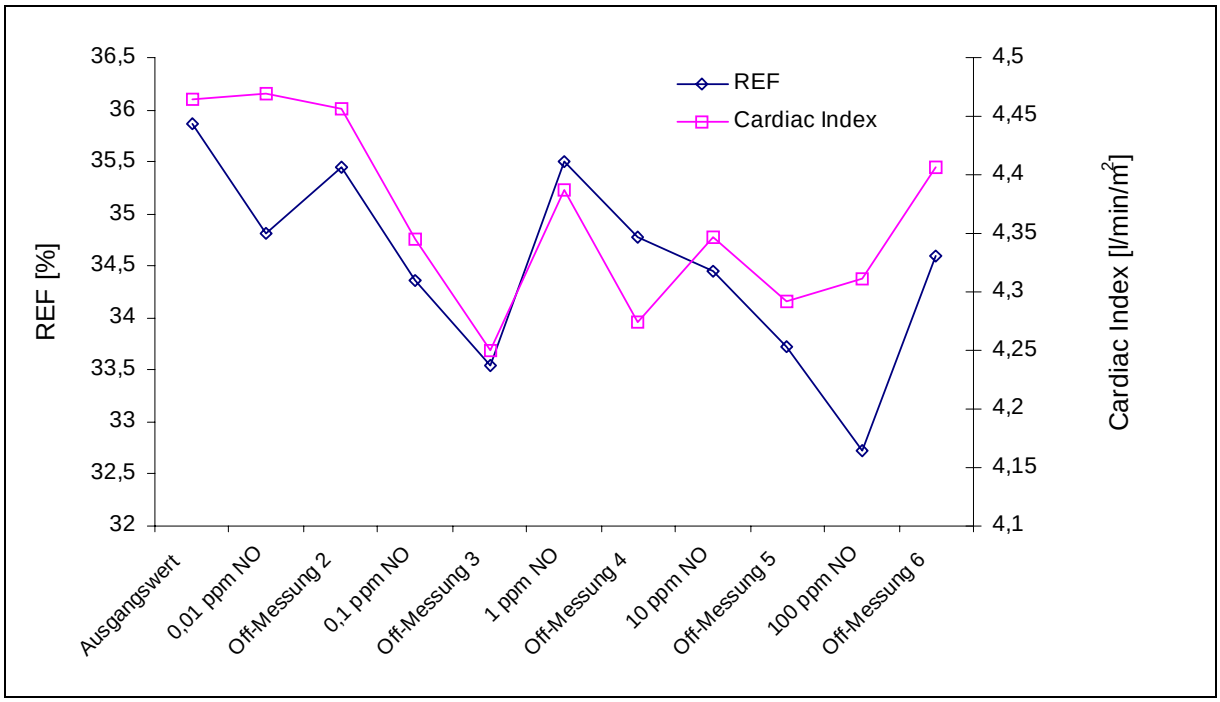

Abbildung 25: Verhalten der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (REF) und des Cardiac Index während der NO-Messung

4.0 Diskussion

Das ARDS (adult respiratory distress syndrome) ist eine durch plötzliche generalisierte Entzündung der Lunge und daraus resultierende Verminderung der Lungencompliance gekennzeichnete Erkrankung. Durch erhöhte Permeabilität des Kapillar- und Alveolarendothels kommt es zu einem vermehrten Einstrom proteinreicher Ödemflüssigkeit in das Interstitium und den Alveolarraum. Der erhöhte pulmonalvaskuläre Widerstand und die daraus resultierende pulmonale Hypertonie führen zu erhöhter Rechtsherzbelastung und können ein Rechtsherzversagen verursachen. Durch die Verschlechterung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses kommt es zu einem erhöhten Rechts-Links-Shunt. Dieser ist maßgeblich für die verminderte arterielle Oxygenierung des Blutes verantwortlich.
Neben den etablierten Standardverfahren bei der Behandlung des ARDS (drucklimitierte Beatmung mit positiv endexspiratorischem Druck (PEEP) unter Tolerierung erhöhter arterieller Kohlendioxidpartialdrücke, Dehydratation, dem Einsatz der extracorporalen Membranoxgenation (ECMO) und Lagerungsmaßnahmen) rückte auf der Suche nach einem Medikament zur selektiven Senkung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) das Stickstoffmonoxid (NO) in den Blickpunkt der medikamentösen Therapie. So konnten erste Studien zur Anwendung von inhalativem NO zeigen, dass NO selektiv den PAP senkt, den Rechts-Links-Shunt vermindert und die arterielle Oxygenation verbessert. Wenn auch die Anwendung von inhalativem NO keine Standardmethode zur Behandlung des ARDS darstellt, kann sie doch in Einzelfällen helfen, den circulus vitiosus aus immer höheren Beatmungsdrücken und FiO_2 zu durchbrechen und somit kritische Oxygenationssituationen zu überbrücken (47,48,49).
Vor diesem Hintergrund sollte die vorliegende prospektiv, offene Dosis-Wirkungs-Studie prüfen, ob es einen dosisabhängigen Effekt des NO auf Parameter des Gasaustausches und der Hämodynamik gibt. Zugleich sollte der Einfluss von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, des Murray-Scores, des Überlebens und der Ursache für das ARDS auf diese Wirkung untersucht werden.

4.1 Dosisabhängige Effekte von NO auf den Gasaustausch

Insgesamt konnten durch die Gabe von inhalativem NO der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) gegenüber der Messung ohne NO

signifikant gesteigert werden. Der gemessene PaO_2 stieg von 136,49 ± 16,34 auf 161,74 ± 17,27 mmHg ($p<0.01$) bei 10 ppm NO an, weitere Konzentrationssteigerungen auf 100 ppm NO verschlechterten diesen wieder. Auch Gerlach et al. konnten in einer Dosis-Wirkungs-Studie an 12 Patienten zeigen, dass Konzentrationen bis 10 ppm NO die arterielle Oxygenierung verbesserten, weitere Dosissteigerungen sie wieder verschlechterten (50), der Maximaleffekt des NO lag auch in dieser Studie bei 10 ppm. Lowson et al. fanden in einer an 18 ARDS-Patienten durchgeführten Studie keine weitere Verbesserung des PaO_2 bei NO-Konzentrationen größer als 10 ppm (51). Weitere Studien kamen zu gleichen Ergebnissen (52,53,54). Der Abfall des PaO_2 bei Gabe von 100 ppm NO scheint durch die vermehrte Diffusion von NO in nicht ventilierte Shunt-Areale und die daraus resultierende Erhöhung des Rechts-Links-Shunts ($Qs/_{Qt}$) verursacht zu werden. Rossaint et al. (40) demonstrierten an 10 ARDS-Patienten den geringsten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt bei Gabe von inhalativem NO in einer Konzentration von 18 ppm, höhere Konzentrationen führten analog zur vorliegenden Studie zur Shunterhöhung und damit zu einer schlechteren arteriellen Oxygenierung. Aber wie erklärt sich dieser offensichtlich konzentrationsabhängige Effekt? Die Mehrheit aller mit inhalativem NO durchgeführten Studien zeigten keine systemischen Wirkeffekte des NO. Parameter wie der arterielle Mitteldruck und der systemische Gefäßwiderstand blieben von der NO-Gabe unbeeinflusst (33,40,42,55). Daraus wurde eine streng lokale Wirkung des NO an ventilierten Nicht-Shunt-Arealen abgeleitet. Die Halbwertzeit des NO wurde mit 0,05 bis 1,8 Millisekunden angegeben. Neuere Arbeiten deuten aber im Gegensatz dazu auf eine längere Halbwertzeit und somit eine mögliche Wirkung von NO distal des Alveolarbettes hin. So konnten Cannon et al. (56) zeigen, dass bei der Inhalation von 80 ppm NO nicht nur der intrapulmonale R/L-Shunt vergrößert wurde, sondern auch eine Senkung des Gefäßtonus und ein verbesserter Blutfluss am mit NO-Synthetasehemmern (L-NMMA, N-Monomethyl-L-Arginin) vorbehandelten Arm zu messen war. Sie zeigten um 11% erhöhte Nitritwerte und um 10-fach gesteigerte Nitrosyl-Hämoglobinwerte in Unterarmgefäßen mit einem deutlichen arterio-venösen Konzentrationsunterschied. Dieser könnte beweisend für eine erneute Biokonversion zu NO in peripheren Geweben sein. Auch Rassaf et al. (57) konnten durch Infusion einer wässrigen NO-Lösung in die A. brachialis bei Blutentnahme aus der Vena antecubiti stark erhöhte Konzentrationen dieser NO-Metabolite nachweisen. Sie zeigten weiterhin die Möglichkeit des Transports von NO in ungebundener oder an Plasmaproteine gebundener Form (S-Nitroso-thiol-Derivate). Eine wichtige Rolle bei dieser Transportform spielt der Laminarstrom (ca. 25% des Gefäßdurchmessers). Er verhindert den schnellen Kontakt des NO zu den

Erythrozyten und damit die Bindung an Hämoglobin. Da fast alle Studien ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Verschlechterung der arteriellen Oxygenierung bei Konzentrationen > 10 ppm NO beschrieben, scheint eine konzentrationsabhängige Wirkung von NO jenseits dieser Konzentration durch Diffusion oder Transport von NO in Shuntareale und somit vermehrter R/L-Shunt durch „Stealing“ denkbar. Auch wäre eine generelle Verschlechterung der Patienten hinsichtlich ihrer pulmonalen Situation während der Dosis-Wirkungsmessung möglich, kann aber wegen der Kürze des Zeitprotokolls ausgeschlossen werden.
Auf der Suche nach Einflussgrößen, die die Größe des NO-Effekts beeinflussen, wurden das Alter, das Geschlecht, der Murray-Score, der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten, das Ansprechen auf NO (responding) und die Ursache für die Ausbildung des ARDS untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass nur der Score nach Murray Einfluss auf die Höhe der Deltas und somit die Höhe des Effektes von NO in unterschiedlichen Dosierungen auf den PaO_2 hatte ($r=-0,62$; $p<0,05^*$). Nicht alle Patienten reagierten gleich auf inhalativ angebotenes NO. In Anlehnung an andere Studien (41,54) wurden Patienten, die eine Erhöhung des PaO_2 um ≥20% zeigten, als Responder definiert. In der vorliegenden Studie wurden unter NO-Therapie 17 der 26 Patienten (65,4%) zu Respondern , dies deckt sich mit dem von Lundin et al. (58) in einer großen randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie von 43 europäischen Intensivstationen gefundenen Ergebnis, dass 67% aller 268 eingeschlossenen Patienten die Responder-Kriterien erfüllten. Weitere Studien, die zu gleichen Ergebnissen führten, sind die von Troncy et al. (42) an 15 Patienten (66% Responder) und Dellinger et al. (48) an 177 Patienten (60% Responder). Auf der Suche nach den das Responding beeinflussenden Faktoren war in der hier vorgelegten Studie auffällig, dass nur der Body-Mass-Index (BMI) den Zeitpunkt des Respondings signifikant beeinflusste ($p<0,05^*$). So benötigten Patienten mit größerem BMI höhere NO-Konzentrationen, um dieses Merkmal zu erfüllen. Ein Grund hierfür scheint der unterschiedliche Hämoglobingehalt (Hb) des Blutes in den einzelnen BMI-Gruppen zu sein. Wenn dieser Unterschied auch nicht signifikant war ($p=0,7$), zeigten weitere statistische Untersuchungen doch einen klaren Einfluss des Hb-Gehalts auf den Zeitpunkt des Respondings ($p=0,02$), analog zum Einfluss des BMI. Die Ergebnisse der untergewichtigen Patientengruppe können auf Grund geringer Fallzahl (nur 1 Patientin in dieser Gruppe) nicht als repräsentativ betrachtet werden, größere Fallzahlen in dieser Gruppe wären hier wünschenswert gewesen. Responder hatten niedrigere Hb-Werte als Non-Responder, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Vor dem Hintergrund des bereits diskutierten in-vivo-Transports des NO unterstreichen diese Ergebnisse die zentrale Rolle des Hb-Gehalts für die Wirksamkeit des NO.

Das der PEEP-Wert und die Veränderung des PEEP-Wertes in dieser Studie nicht signifikant mit dem ΔPaO_2 korreliert, kann durch die Beobachtung erklärt werden, dass der Zustand der Patienten bereits zu Beginn der Studie die Anwendung eines hohen PEEP-Niveaus von durchschnittlich 13 cm Wassersäule erforderte und die Patienten von einer weiteren Erhöhung nicht mehr profitieren konnten.
Die gemessenen Werte für den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$) änderten sich unter der Gabe unterschiedlicher NO-Konzentrationen nicht signifikant (p=0,11). Auch änderten sich die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (p=0,32) und der pH-Wert während der gesamten Messungen nicht signifikant.

4.2 Dosisabhängiger Effekt von NO auf die Hämodynamik

Für den pulmonalarteriellen Druck (PAP_{mean}) als auch den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) wurde bei Dosissteigerung ein zunehmender Abfall der Messwerte mit einem Maximum bei 100 ppm registriert. Gerlach et al. beschrieben in ihrer Dosis-Wirkungs-Studie ebenfalls einen kontinuierlichen Abfall des PAP mit einem Maximaleffekt bei 100 ppm NO (50), andere Untersucher fanden ähnliche dosisabhängige Effekte auf den PAP (51).
Die Abnahme beider Parameter, auch über die Konzentration von 10 ppm NO hinaus, fügt sich, wie schon für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck und die venöse Beimischung (Q_s/Q_t) besprochen, in die Theorie der Zunahme generalisierter Wirkung des NO am pulmonalen Gefäßbett.
Der systemische arterielle Mitteldruck (AP_{mean}), der systemisch-vaskuläre Widerstand (SVR) und das Herzzeitvolumen (HZV) verhielten sich während der gesamten Dosis-Wirkungs-Studie konstant, es konnte keine dosisabhängige statistisch signifikante Änderung der Parameter gezeigt werden (AP_{mean}, p=0,28; SVR, p=0,78; HZV, p=0,89). Das gleiche gilt für die Herzfrequenz (HF, p=0,49), den Cardiac Index (CI, p=0,45), den zentralen Venendruck (ZVD, p=0,56) und den pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP, p=0,73). Damit unterstützen die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen die Ergebnisse anderer Studien, die ebenfalls keine Veränderungen dieser hämodynamischen Parameter durch die Applikation von NO registrierten (40,59,60,61).
In der vorliegenden prospektiv offenen Beobachtungsstudie zur Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit von NO konnte im Gegensatz zu anderen Studien (56,62) keine Verbesserung der Rechtsherz-Ejektionsfraktion (REF) gefunden werden, sie unterlag inhomogenen Schwankungen während der NO-Messungen um 35,9±1,71%, ohne dabei statistisch signifikant zu werden. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, dass die

Ausgangswerte für die REF in den genannten Studien unter denen in der vorliegenden Studie lagen und selbst unter NO-Therapie nicht über die in dieser Studie gemessenen Ausgangswerte stiegen. So fanden Rossaint et al. (59) einen Anstieg der REF bei 18 ppm NO von 28±2 auf 32±2%, Fierobe et al. (62) einen Anstieg von 32±5 auf 35,5±6% bei 5 ppm NO.

4.3 Dosisabhängiger Effekt von NO auf Methämoglobin (Met-Hb)

Im Unterschied zu Untersuchungen von Dellinger et al. aus dem Jahre 1998, die zeigen konnten, dass es bei der erstmaligen Gabe von 40 und 80 ppm NO zu erheblichen Methämoglobin-Spiegeln bis zu 5% kam (48), stieg der Methämoglobinanteil in der vorliegenden Studie selbst bei der Applikation von 100 ppm nicht über 1,8% an. Frostell et al. fanden bei der Applikation von 5 bis 40 ppm keine Erhöhungen des Met-Hb über 3% (60). Die in der vorliegenden Studie gemessenen Met-Hb-Spiegel stiegen dosisabhängig bis zu einer Konzentration von 10 ppm leicht an, zwischen den Messungen bei 10 ppm und 100 ppm wurde ein sprunghafter, signifikanter Unterschied registriert ($p<0,05^{*}$). Dies scheint darauf hinzuweisen, dass bei einer eventuellen Applikation von NO in Konzentrationen größer 10 ppm strengstes Augenmerk auf die Überwachung dieses Parameters in Hinblick auf die Entwicklung einer Methämoglobinämie und der daraus resultierenden schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten gelegt werden sollte.

4.4 Vergleiche der dosisabhängigen Effekte des NO auf Hämodynamik und Gasaustausch zur optimalen Dosisfindung

Unter Berücksichtigung aller genannten Beobachtungen dieser und anderer Studien und der Wertung des Befundes, dass mehr als 50% aller Responder schon bei 1 ppm einen Anstieg des PaO_2 um mehr als 20% zeigten, sollten zur Therapie des ARDS NO-Konzentrationen zwischen 1 ppm und 10 ppm NO verwendet werden, NO-Konzentrationen >10 ppm sollten insbesondere mit dem Hinweis auf erhöhte Met-Hb-Spiegel nicht zum Einsatz kommen. Die in dieser Studie gefundene optimale Konzentration von NO zu Verbesserung des pulmonalen Gassautausches liegt somit im Bereich der bei gesunden Patienten von Gerlach et al. (63) gemessenen, in den oberen Luftwegen synthetisierten und dann autoinhalierten NO-Mengen. Gerlach et al. konnten nachweisen, dass in den oberen Atemwegen von gesunden Nichtrauchern, insbesondere in den Nasennebenhöhlen, NO-Konzentrationen zwischen 0,07 und 0,13 ppm gemessen werden können. Durch Anhalten der Spontanatmung konnte sogar eine Kumulation von NO bis zu Konzentrationen von 1 ppm beobachtet werden. Raucher

produzieren weniger NO, da wahrscheinlich die endogene NO-Produktion durch das in Zigarettenrauch enthaltene NO (mehrere hundert ppm) inhibiert wird. Zum Beweis der Autosynthese in den oberen Luftwegen wurde in der Studie von Gerlach et al. gezeigt, dass nach Intubation der Probanden die Konzentration des NO in der Trachea und im Exspirationsschenkel des Beatmungsgerätes signifikant abfiel, währen sie im Nasopharynx kumulierte. Ähnliche Ergebnisse wurden durch strenge Mundatmung erzielt. Weiterhin konnte bei langzeitbeatmeten Patienten eine deutliche Reduktion der autosynthetisierten NO-Menge festgestellt werden, sie betrug bei manchen Patienten unter 0,5 nmol/min im Vergleich zu 20,3 nmol/min bei gesunden nicht-intubierten Probanden. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Lundberg et al. (64) in ihrer Untersuchung an intubierten langzeitbeatmeten Patienten, bei denen das autosynthetisierte NO aus den oberen Luftwegen abgesaugt und über den Inspirationsschenkel wieder der Beatmung zugeführt wurde. Durch Zufuhr des eigenen abgesaugten NO konnte der pulmonalkapilläre Sauerstoffpartialdruck bei allen Patienten um mindestens 18% angehoben werden.
Ob es sich bei der Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid somit nur um eine Substitution der durch Intubation von den oberen Luftwegen abgeschirmten Lunge mit NO handelt, das inhalativ angebotene NO die durch die akute Hypoxämie verminderte NO-Produktion und die verminderte Ansprechbarkeit der Guanylatcyclase auf NO ausgleicht oder es noch darüber hinausgehende Wirkungen von inhalativem NO gibt, bleibt spekulativ.

5.0 Zusammenfassung

Durch die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) kann bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen (ARDS) selektiv der pulmonalarterielle Druck gesenkt, der durch das verschlechterte Ventilations-Perfusionverhältnis erhöhte Rechts-Links-Shunt vermindert und somit die arterielle Oxygenation verbessert werden.
In der hier vorliegenden offenen, prospektiven Dosis-Wirkungs-Studie wurde der Einfluss von inhalativ appliziertem NO auf die Parameter des pulmonalen Gasaustausches und der Hämodynamik untersucht, und es sollte die für den Patienten unter Beachtung aller Untersuchungsergebnisse optimale NO-Dosis ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden 26 Patienten nach einem vorher festgelegten Protokoll NO in Konzentrationen von 0,01/ 0,1/ 1/ 10 und 100 ppm zur Beatmung zugesetzt. Es wurde der Einfluss folgender Faktoren auf die Wirkung von NO untersucht: das Alter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, die Ursache für Auftreten des ARDS, der Murray-Score und das Überleben des Patienten.

Folgende Ergebnisse wurden festgestellt:

Es kam durch die inhalative Applikation zu einer konzentrationsabhängigen Veränderung der Parameter des pulmonalen Gasaustausches und der Hämodynamik. Während der Druck im kleinen Kreislauf (PAP und PVR) signifikant gesenkt, die venöse Beimischung (Q_s/Q_t) verringert und somit die arterielle Oxygenierung verbessert (PaO_2 und CaO_2) werden konnte, änderten sich die Messwerte für die Parameter arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$), systemischer arterieller Mitteldruck (AP), systemischer Widerstand (SVR), Cardiac Index (CI), Herzfrequenz (HF), zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) nicht signifikant. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion änderte sich ebenfalls nicht signifikant.

Als optimale Dosis konnte in dieser Studie eine NO-Konzentration zwischen 1 und 10 ppm gefunden werden. Eine weitere Dosiserhöhung führte zu keiner signifikanten Verbesserung der untersuchten Parameter. Auch wenn der Hämoglobinwert des Blutes und der Body-Mass-Index signifikant die zu einer Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks um 20% (Responder) nötige Konzentration an NO beeinflusste, konnte kein anderer prädiktiver Wert für die Reaktion der Patienten auf NO gefunden werden. Die untersuchten biometrischen

Daten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, ARDS-Ursache, Murray-Score und Überleben des Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die NO-Wirkung.

Die hier vorliegende Dosis-Wirkungs-Studie zum Einsatz von inhalativem NO bei Patienten mit ARDS bestätigt den therapeutischen Nutzen der NO-Applikation bis zu einer Konzentration von 10 ppm NO und somit weitgehend die Ergebnisse anderer Studien. Zur weiteren Untersuchung von Einflussgrößen auf die Wirkung von inhalativ verabreichtem NO bei ARDS-Patienten scheinen weiterführende, prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen sinnvoll.

Literaturverzeichnis

1 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967; *2*: S.319-323

2 Zapol WM, Snider MT: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. N Engl J Med. 1977; *296*: S.476-480

3 Sibbald WJ, Driedger AA, Myers ML, Short AI, Wells GA: Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1983; *84*: S.126-134

4 Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. Intensive Care Med. 1994; *20*: S.379-389

5 Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI: The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. Circulation. 1981; *63*: S.87-95

6 Villar J, Blazquez MA, Lubillo S, Quintana J, Manzano JL: Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. Crit Care Med. 1989; *17*: S.523-526

7 Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al.: Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med. 1983; *98*: S.593-597

8 Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995; *151*: S.293-301

9 National Heart and Lung Institute: Task Force on Problems, Resarch Approaches, Needs: The Lung Program.. Band Publication No. (NHI) 73-432. Washington DC, Department of Health, Education and Welfare 1972, S.165-180

10 Villar J, Slutsky AS: The incidence of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1989; *140*: S.814-816

11 Thomsen GE, Morris AH: Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. Am J Respir Crit Care Med. 1995; *152*: S.965-971

12 Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al.: Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. Am J Respir Crit Care Med. 1995; *151*: S.1121-1125

13 Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al.: A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. Am Rev Respir Dis. 1992; *146*: S.419-426

14 Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. Jama. 1995; *273*: S.306-309

15 Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. Jama. 1979; *242*: S.2193-2196

16 NHLBI Divison of Lung Diseases: Extracorporeal support for respiratory insufficiency. A colloborative sytudy in response to RFP.. Band 73-20. NHLI, 1979

17 Zobel G, Rodl S, Urlesberger B, Dacar D, Trafojer U, Trantina A: The effect of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in acute lung injury in piglets. Crit Care Med. 1999; *27*: S.1934-1939

18 Colton DM, Till GO, Johnson KJ, Dean SB, Bartlett RH, Hirschl RB: Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation. Crit Care Med. 1998; *26*: S.1716-1724

19 Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM: Partial liquid ventilation influences pulmonary histopathology in an animal model of acute lung injury. J Crit Care. 1999; *14*: S.84-92

20 Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, Holm BA: Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. Crit Care Med. 1996; *24*: S.1252-1256

21 Radermacher P, Huet Y, Pluskwa F, et al.: Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. Anesthesiology. 1988; *68*: S.152-157

22 Wagner PD, Saltzman HA, West JB: Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. J Appl Physiol. 1974; *36*: S.588-599

23 Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ[a]: Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 1989; *70*: S.601-606

24 Ichinose F, Adrie C, Hurford WE, Bloch KD, Zapol WM: Selective pulmonary vasodilation induced by aerosolized zaprinast. Anesthesiology. 1998; *88*: S.410-416

25 Mitchell HH, Shonnle H, Grindley H: The origin of nitrate in the urine. J Biol Chem. 1916; *24*: S.461

26 Norman V, Keith CH: Nitrogen oxides in tabacco smoke. Nature. 1965; *205*: S.915-916

27 Higenbottam T, Borland C: NO yields of contemporary UK, US and French cigarettes. Int J Epedemiol. 1987; *16*: S.31-34

28 Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; *288*: S.Nature

29 Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; *84*: S.9265-9269

30 Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; *327*: S.524-526

31 Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991; *43*: S.109-142

32 Brenner BM, Troy JL, Ballermann BJ: Endothelium-dependent vascular responses. Mediators and mechanisms. J Clin Invest. 1989; *84*: S.1373-1378

33 Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation. 1991; *83*: S.2038-2047

34 Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, et al.: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. J Pharmacol Exp Ther. 1981; *218*: S.739-749

35 Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al.: Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. Hypertension. 1994; *23*: S.1121-1131

36 Radomski MW, Palmer RM, Moncada S: The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. Br J Pharmacol. 1987; *92*: S.639-646

37 Hibbs JB, Jr., Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM: Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. Biochem Biophys Res Commun. 1988; *157*: S.87-94

38 Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM: Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. J Clin Invest. 1992; *90*: S.421-428

39 Pison U, Lopez FA, Heidelmeyer CF, Rossaint R, Falke KJ: Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. J Appl Physiol. 1993; *74*: S.1287-1292

40 Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1993; *328*: S.399-405

41 Iotti GA, Olivei MC, Palo A, Galbusera C, Veronesi R, Braschi A: Acute effects of inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 1998; *12*: S.1164-1171

42 Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al.: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 1998; *157*: S.1483-1488

43 Olivei MC, Palo A, Galbusera C, et al.: Inhaled nitrous oxide (NO) for the treatment of ARDS Minerva Anestesiol. 1997; *63*: S.61-68

44 Borelli M, Lampati L, Vascotto E, Fumagalli R, Pesenti A: Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide and prone positioning in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 2000; *28*: S.2707-2712

45 Adrie C, Holzmann A, Hirani WM, Zapol WM, Hurford WE: Effects of intravenous Zaprinast and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an bovine model of acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2000; *93*: S.422-430

46 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988; *138*: S.720-723

47 Levy B, Bollaert PE, Bauer P, Nace L, Audibert G, Larcan A: Therapeutic optimization including inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrom in a polyvalent intensive care unit. J Trauma. 1995; *38*: S.370-374

48 Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ: Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. Eur J Clin Invest. 1993; *23*: S.499-502

49 Lowson SM, Rich GF, McArdle PA, Jaidev J, Morris GN: The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesth Analg. 1996; *82*: S.574-581

50 Demirakca S, Dotsch J, Knothe C, et al.: Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. Crit Care Med. 1996; *24*: S.1913-1919

51 Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, et al.: Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. Chest. 1995; *107*: S.1107-1115

52 Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al.: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998; *157*: S.1372-1380

53 Roberts JD et al.: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. N Engl J Med. 1997; *328*: S.399-405

54 Cannon RO, Schechter AN, Panza JA, Ognibene FP, Peas-Fye ME, Waclawik MA, Shelhamer JH, Gladwin MT: Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. J Clin Invest. 2002; *108*: S.279-287

55 Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiß C, Strauer BE, Feelisch M, Kelm M: Evidence for in vivo transport of biactive nirtic oxide in human plasma. J Clin Invest. 2002; *109*: S.1241-1248

56 Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C: Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med. 1999; *25*: S.911-919

57 Rossaint R, Slama K, Steudel W, et al.: Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1995; *21*: S.197-203

58 Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology. 1993; *78*: S.427-435

59 McIntyre RD, Moore Fa, PiedalueF, Haenel JS, Fullerton DA: Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrom. J Trauma. 1995; *39*: S.418-425

60 Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, et al.: Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995; *151*: S.1414-1419

61 Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al.: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med. 1998; *26*: S.15-23

62 Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ: Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. Lancet. 1994; *343*: S.518-519

63 Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E: Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. Acta physiologica Scandinavica. 1996; *158*: S.343-347

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Bei Herrn Prof. Dr. med. K.J. Falke für die freundliche Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. H. Gerlach für die intensive Zusammenarbeit, seine fachliche Beratung, seine Kritik und die aufmunternden Worte bei der Entstehung der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. R. Rossaint für die Einführung in die Thematik.

Bei den Brüdern Mohnhaupt für die sehr gute statistische Beratung und bei den Medizintechnikern und Pflegekräften der Station 8 des Rudolf Virchow Kinikums Berlin für die Mithilfe bei der Studiendurchführung.

Bei meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums und deren stetige Ermunterung und Unterstützung, speziell bei der Entstehung dieser Arbeit..

Und nicht zuletzt bei meiner Lebenspartnerin und Mutter unserer Tochter, Franziska Teutsch, ohne deren Verständnis und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Bösel
Vorname:	Matthias
Geburtsdatum/ -ort:	14.08.1971 in Berlin
Eltern:	Horst Bösel und Dr. med. Renate Bösel, geb.: Vierus
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch
Kinder:	1 Tochter, Sophia Nova Bösel *21.05.2003
Wohnhaft:	Mühlengrund 19, 14513 Teltow-Ruhlsdorf

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 2000	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin am Städtischen Klinikum Brandenburg, Brandenburg/ Havel
1999-2000	AIP in der Zentralen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der DRK Kliniken Westend, Berlin

Hochschulbildung:

1991-1999	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998-1999	Praktisches Jahr:
	Jüdisches Krankenhaus Berlin, Chirurgie
	Universitätsklinikum R. Virchow Berlin, Anästhesiologie
	University of Witwatersrand Johannesburg, Division of Cardiology
1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulbildung:

1988-1990	Erweiterte Oberschule „J.W. v. Goethe“ Brandenburg, Abschluss mit Allgemeiner Hochschulreife
1980-1988	Sprachschule „Wilhelm Pieck,“ Brandenburg; Schwerpunkte Englisch und Russisch
1978-1980	Grundschule „Anton Saefkow“, Brandenburg

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst zu haben. Die vorliegende Dissertation stellt auch nicht in Teilen eine Kopie anderer Arbeiten dar und alle benutzten Hilfsmittel sowie die eingearbeitete Literatur wurden vollständig angegeben.

Teltow-Ruhlsdorf, den 25.11.2003

Matthias Bösel