

R. Dembinski
R. Kuhlen
M. Max
R. Rossaint

Inhalative Vasodilatoren beim akuten Lungenversagen

Inhaled vasodilators in ARDS

■ **Summary** The treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS), with inhaled vasodilators, became of constant scientific interest about 10 years ago, when it was discovered that nitric oxide (NO) is one of the most important physiological vasodilators in the regulation of

vascular tone. Since then, inhaled NO and other short-acting vasodilators have been evaluated in numerous studies to decrease pulmonary artery pressure and improve ventilation-perfusion distribution in ARDS. Thus, in several animal studies and clinical trials, inhaled NO has been demonstrated to cause selective pulmonary vasodilation, thereby, reducing pulmonary artery pressure and improving gas exchange by a blood flow redistribution towards ventilated lung areas. However, the optimism caused by these first results has been dampened due to several problems revealed by further studies. First, NO inhalation exerted beneficial effects in only a few of the ARDS patients, while others, “non-responder”, did not show any improvement of gas exchange or hemodynamics. Furthermore, the termination of the therapy was often associated with a rebound phenomenon resulting in a deleterious increase of pulmonary artery pressure. However, the most important results determining the actual role of NO inhalation in ARDS patients have been revealed by randomized multicenter studies that demonstrated the short-term beneficial effects for some of the patients, while mortality rates remained unchanged in comparison to the control groups.

Inhaled vasodilators, like Prostacyclin and other Prostaglandins, have been revealed to cause comparable improvements of hemodynamics and gas exchange while undesired side effects seems to occur less often. However, until today, there have been no record of randomized multicenter trials regarding the long-term effects of prostaglandin inhalation in ARDS.

Thus, the treatment of ARDS with inhaled vasodilators should be exclusively considered as a rescue- or bridging therapy.

The effects of combined inhaled vasodilators and intravenous Almitrine, phosphodiesterase inhibitors or the application of high PEEP levels have been evaluated only in a few studies and their possible role in the therapy of ARDS patients remains unclear.

In summary, the inhalation of vasodilators in ARDS remains an experimental treatment with restricted indications.

■ **Key words** ARDS – therapy – vasodilators – gas exchange – hemodynamic

■ **Zusammenfassung** Die Therapie des akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) mit inhalativ verabreichten Vasodilatoren ist seit

Eingegangen: 29. November 2001
Akzeptiert: 17. Dezember 2001

Serie:
*Die Intensivtherapie
bei akutem Lungenversagen*
Herausgegeben von R. Rossaint
und R. Kuhlen, Aachen

Dr. med. R. Dembinski (✉)
R. Kuhlen · M. Max · R. Rossaint
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum
der Rheinisch-Westfälisch-Technischen
Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen, Germany
Tel.: +49-241 / 808-81 79
Fax: +49-241 / 808-24 06
E-Mail:
Rolf.Dembinski@post.rwth-aachen.de

etwa 10 Jahren Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Die Entdeckung der zentralen Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) als physiologisch wirksamem Vasodilatator führte zu dem Versuch, inhaliertes NO und andere kurzwirksame Vasodilatoren therapeutisch nutzbar zu machen, um beim ARDS eine Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes und eine Verbesserung der Ventilations-Perfusionsverhältnisse zu erzielen. Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien konnten nachweisen, dass die Inhalation von NO zu einer selektiven pulmonalarteriellen Vasodilatation und damit zu einer Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes und einer Verbesserung des Gasaustausches durch Blutflussumverteilung zu Gunsten ventilierter Lungenareale führen kann. Die hohen Erwartungen, die mit diesen ersten Ergebnissen verknüpft waren, wurden jedoch bald gedämpft: Zunächst zeigte sich für die NO-Inhalation, dass

nur bei einem Teil der ARDS-Patienten die erwünschten Effekte auftraten, während bei anderen ‚Non-Respondern‘ keine Verbesserung von Gasaustausch oder Hämodynamik nachzuweisen war. Weiterhin wurde nach Absetzen der Therapie ein Rebound-Phänomen beobachtet, in dessen Verlauf sich ein bedrohlicher Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes entwickeln kann. Entscheidend für den heutigen Stellenwert der NO-Inhalation beim ARDS sind jedoch die Ergebnisse randomisierter Multicenterstudien, die ebenfalls nur für einen Teil der Patienten eine kurzfristige Verbesserung von Gasaustausch und Hämodynamik nachweisen konnten, während die Mortalität dieser Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht gesenkt werden konnte.

Inhalative Vasodilatoren wie Prostacyclin oder andere Prostaglandine zeichnen sich durch eine vergleichbare Wirkung auf Hämodynamik und Gasaustausch bei günstigerem Nebenwirkungsprofil

aus. Ergebnisse randomisierter Multicenterstudien, die langfristige positive Effekte der Prostaglandin-Inhalation beim ARDS nachweisen könnten, liegen allerdings bis heute nicht vor.

Die Inhalation von Vasodilatoren beim ARDS muss deshalb sehr differenziert bewertet werden: So erscheint der Einsatz als Rescue- bzw. Bridging-Therapie im Einzelfall sinnvoll. Für die Kombination mit anderen Therapieverfahren wie der intravenösen Applikation von Almitrine, der Anwendung von PEEP oder der Gabe von Phosphodiesterase-Hemmern zur Verbesserung der Wirkung liegen hingegen bis heute zu wenig Daten vor. Zusammenfassend bleibt die Inhalation von Vasodilatoren beim ARDS ein experimentelles Therapieverfahren, das einer strengen Indikationsstellung bedarf.

■ **Schlüsselwörter** ARDS – Therapie – Vasodilatoren – Gasaustausch – Hämodynamik

Einführung

Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Störung des Gasaustausches und eine pulmonalarterielle Hypertonie mit konsekutiver Rechtsherzbelastung (1). Diese Befunde sind die Folge diffuser entzündlicher Prozesse in der Lunge, die zur Ausbildung von Mikroembolien und eines zunächst interstitiellen, später intraalveolären Ödems führen. Es entstehen Lungenareale, die ventilert, jedoch nicht mehr ausreichend perfundiert werden, während in anderen atelektatischen Bezirken die alveoläre Ventilation bei erhaltener Perfusion eingeschränkt ist (2, 3). Beim ARDS ist als maximale Ausprägung dieser Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung die Totraumventilation und vor allem der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt massiv erhöht (Abb. 1). Dies ist der Grund für eine nur geringfügige Verbesserung der Oxygenierung bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion.

Hauptursache für die hohe Mortalität des ARDS ist das Multiorganversagen (4), sodass die Therapie des ARDS neben der Behandlung der Grunderkrankung

vorwiegend auf die Gewährleistung eines suffizienten Gasaustausches zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen gerichtet ist. Konventionelle Beatmungsverfahren gewährleisten dies häufig nur mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen und Beatmungsdrücken, die ihrerseits durch Sauerstoff-Toxizität sowie Volu- und Barotrauma in noch gesunden Lungenarealen zu einer weiteren Schädigung der Lunge führen können (5). Das langfristige Recruitment von atelektatischen Lungenarealen und die Minimierung von mechanischen Lungenschädigungen ist deshalb das Ziel moderner Beatmungsstrategien beim ARDS. Durch eine Optimierung der Ventilation können so Shunt-Areale für den Gasaustausch nutzbar gemacht werden.

Der Einsatz von kurzwirksamen inhalativen Vasodilatoren erlaubt hingegen eine Optimierung der Perfusionsverteilung, da sich deren Wirkung ausschließlich an Gefäßen ventilierter Bezirke entfaltet. Die Folge ist eine selektive pulmonale Vasodilatation, die zu einer Blutflussumverteilung von nicht ventilerten zu ventilerten Arealen führt. Neben der Verbesserung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse kann hiermit außerdem eine Reduktion des pulmo-

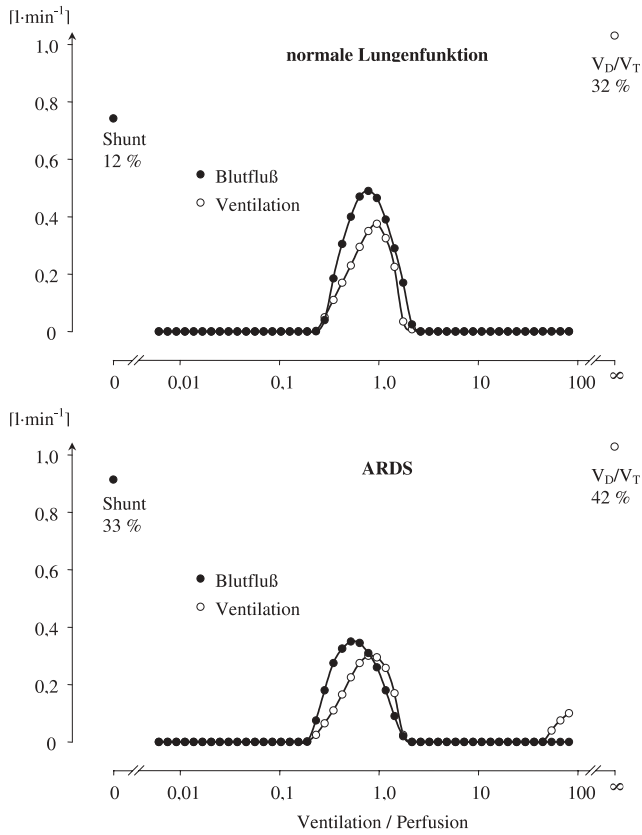


Abb. 1 Typische Verteilung von pulmonaler Ventilation (○) und Perfusion (●) auf 50 Kompartimente mit einem Ventilations-Perfusionsverhältnis von 0 (Shunt) bis unendlich (Totraumventilation, V_D/V_T) (52)

nalarteriellen Druckes erzielt werden. Es resultiert eine Verringerung der rechtsventrikulären Nachlast, also eine Entlastung des rechten Herzens, sowie eine Reduktion des erhöhten mikrovaskulären Filtrationsdruckes in der Lunge, die zu einer verminderten interstitiellen Ödembildung führt.

Verschiedene Vasodilatoren sind bisher zu diesem Zweck untersucht worden, wobei Stickstoffmonoxid (NO) als die am besten untersuchte Substanz eine zentrale Stellung einnimmt.

Stickstoffmonoxid, NO

Stickstoffmonoxid (NO) ist das zentrale Signalmolekül bei der Regulation des Gefäßtonus (6–8). Diese Erkenntnis, 1998 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert, gab Mitte der 80er Jahre den Anstoß für die Erforschung von NO im Hinblick auf Pathophysiologie und neue Therapieansätze in nahezu allen medizinischen Fachdisziplinen.

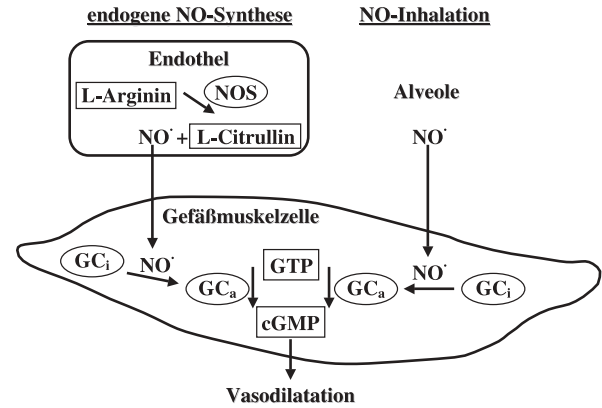


Abb. 2 Synthese und Wirkungsmechanismus von endogenem und inhalativ appliziertem NO. NOS: NO-Synthase, GC_i: inaktive Guanylatcyclase, GC_a: aktivierte Guanylatcyclase, GTP: Guanosin-5'-Triphosphat, cGMP: zyklisches Guanosin-5'-Phosphat

Pharmakologie

NO wird in verschiedenen Zellen aus L-Arginin unter Entstehung von L-Citrullin synthetisiert (9). Diese Reaktion wird durch drei verschiedene NO-Synthasen katalysiert, wobei die endotheliale Typ-III-Synthase die Bildung von NO in Endothelzellen reguliert (10, 11). Das dort produzierte NO aktiviert die Guanylatcyclase in benachbarten glatten Muskelzellen. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von zyklischem Guanosin-5'-Phosphat (cGMP) aus Guanosin-5'-Triphosphat (GTP), eine Verringerung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration und eine Relaxation der Gefäßmuskelzelle, die zu einer Vasodilatation führt (Abb. 2) (12).

In Verbindung mit Sauerstoff kann NO zu Nitrogendioxid (NO_2) reagieren (13), das schon in geringen Konzentrationen von weniger als 2 parts per million (ppm) toxisch auf das Alveolarepithel und die Surfactantfunktion wirkt (14). Mit Superoxid (O_2^-) verbindet sich NO zu toxischem Peroxynitrit ($^{\ominus}OONO$), das durch Oxydation, Peroxydation und Nitrierung ebenfalls zu Zellschädigung und Beeinträchtigung der Surfactantfunktion führt (15). Im Blut wird NO durch die Bindung an Oxyhämoglobin rasch inaktiviert (16). Im weiteren Verlauf entstehen durch Oxidation Nitrat (NO_3^-) und Methämoglobin, das zu Oxyhämoglobin reduziert werden kann (Abb. 3).

NO-Inhalation beim ARDS

Im Bereich der ARDS-Forschung begann Anfang der 90er Jahre die Untersuchung von exogenem, inhalativem NO als neue Therapieform mit zwei Zielsetzungen: erstens, der Reduktion des pulmonalarteriellen

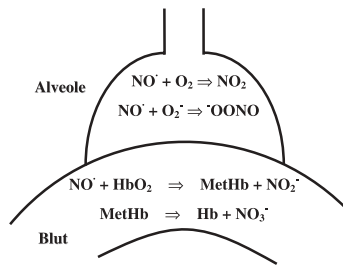


Abb. 3 Reaktionen von NO mit Sauerstoff und Metabolismus im Blut

Druckes und zweitens, der Verbesserung der Ventilations-Perfusionsverhältnisse (18). Dabei kommt der Applikationsform und der extrem kurzen Halbwertszeit von NO eine zentrale Bedeutung zu: Nach Inhalation diffundiert NO zunächst passiv aus dem Alveolarraum ventilierter Areale in benachbarte Kapillaren. Wegen der raschen Inaktivierung im Blut entfaltet sich die Wirkung von NO so zum einen ausschließlich in der Lunge, sodass eine periphere Vasodilatation vermieden werden kann. Zum anderen beschränkt sie sich dort idealerweise auf ventilierter Areale, so dass die Perfusion dieser Regionen auf Kosten atelektatischer Regionen zunimmt, also ein größerer Anteil des Herzzeitvolumens am Gasaustausch teilnehmen kann (Abb. 4). Die positiven Effekte dieser selektiven pulmonalarteriellen Vasodilatation wurden sowohl in tierexperimentellen als auch klinischen Studien nachgewiesen (18, 19).

Mit zunehmender Anzahl klinischer Studien zeigten sich jedoch verschiedene Probleme bei der Behandlung von ARDS-Patienten: Zum einen bedingt die Inaktivierung von NO die vermehrte Bildung von Met-Hämoglobin, welches allerdings nur bei einem sehr kleinen Patientenanteil die Sauerstofftransportkapazität reduziert. In Anwesenheit von Sauerstoff entsteht weiterhin in geringem Maße toxisches Nitrogendioxid (NO_2), dessen Bedeutung für die Patienten unbekannt ist. Entscheidender ist jedoch die Tatsache, dass nicht alle Patienten in erwünschter Weise auf die NO-Inhalation reagieren, sondern als „Non-Responder“ aus bis heute ungeklärter Ursache keine oder eine nur geringfügige Reaktion auf NO zeigen (20–23). Schließlich kann sich unter der Therapie mit NO auf Grund einer verminderten endogenen NO-Synthese ein Rebound-Phänomen im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus entwickeln, das beim Absetzen der Therapie zu bedrohlichen Anstiegen des pulmonalarteriellen Druckes und Verschlechterung des Gasaustausches führen kann (24, 25), ein Phänomen, mit dem bei ca. 20% der behandelten Patienten gerechnet werden muss.

Für den therapeutischen Einsatz von NO beim ARDS gelten heute deshalb folgende Empfehlungen: Zum einen müssen die NO- und NO_2 -Konzentrationen

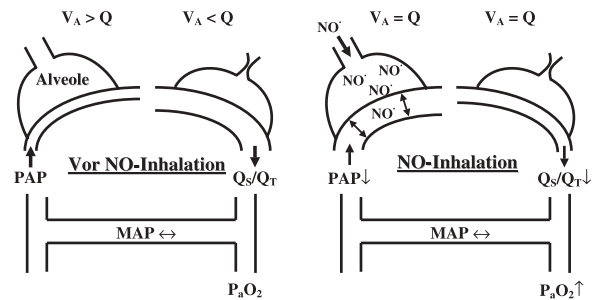


Abb. 4 Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses (V_A/Q) mit Reduktion des Shunt (Q_s/Q_T) und des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) bei unverändertem systemischen arteriellen Druck (MAP) durch NO-vermittelte, selektive Vasodilatation

nen in der Inspirationsluft kontinuierlich gemessen werden. Weiterhin sollte der Met-Hb-Anteil regelmäßig kontrolliert werden. Zum anderen sollte bei jedem Patienten eine Dosis-Wirkungsanalyse mit ansteigenden NO-Konzentrationen durchgeführt werden, um einerseits Non-Responder ausschließen und andererseits die verabreichte NO-Konzentration so niedrig wie möglich dosieren zu können. Im Rahmen solcher Dosis-Wirkungs-Untersuchungen zeigte sich, dass in der Regel wesentlich geringere als die zunächst eingesetzten Dosierungen ausreichen, um die erwünschten Effekte zu erzielen (25). Therapeutisch wirksame Dosierungen liegen meist in einem Bereich von 1–10 ppm NO. Schließlich sollte vor allem nach längerfristiger NO-Inhalation ein Ende der Behandlung nicht abrupt erfolgen. Die Therapie muss vielmehr vorsichtig unter Kontrolle von Hämodynamik und Gasaustausch ausgeschlichen werden.

■ Stellenwert der NO-Inhalation in der Therapie des ARDS

Die hohen Erwartungen, die zunächst mit dem Einsatz von NO in der ARDS-Therapie verbunden waren, wurden durch die Ergebnisse randomisierter Multicenterstudien gedämpft. So zeigten diese Studien bei den Respondern nur eine kurzfristige Verbesserung von Gasaustausch und pulmonalarteriellen Druck, während die Überlebensrate dieser Patienten nicht verkürzt werden konnte (23, 26, 27). Die Gründe für diese unbefriedigenden Ergebnisse bleiben bis heute weitgehend unklar.

Ein positiver Effekt auf das Herzzeitvolumen ist bei Respondern für die NO-Inhalation in der Regel nicht zu erwarten, da bei ARDS-Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion der Einfluss der rechtsventrikulären Funktion auf das Herzzeitvolumen gering ist. Während die Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes in der Regel zu einer Verbesserung der Rechtsherzfunktion im Sinne einer erhöhten

rechtsventrikulären Ejektionsfraktion führt, ist deshalb beim ARDS eine gleichzeitige Verbesserung des Herzzeitvolumens nur bei wenigen Patienten nachweisbar (28, 29).

Da mit den vorliegenden Daten keine Verbesserung des Outcomes von ARDS-Patienten belegt werden kann, bleibt die NO-Inhalation ein experimentelles Therapieverfahren mit strenger Indikationsstellung. So erscheint die Anwendung nach derzeitigem Ermessen bei schweren Krankheitsverläufen als Bridging-Therapie sinnvoll. Die Inhalation von NO kann hier genutzt werden, um durch die Überbrückung der akuten Phase des ARDS invasive und risikoreiche Therapieverfahren wie die extrakorporale Membranoxigenierung (ECMO) zu vermeiden. Ist dies auf Grund des Schweregrades der Gasaustauschstörung nicht möglich, kann das gewonnene Zeitintervall zumindest für die Vorbereitung dieser aufwendigen Verfahren genutzt werden.

Die Kombination von NO mit anderen therapeutischen Verfahren könnte eine sinnvolle Ergänzung der NO-Inhalation darstellen. So kann etwa durch die gleichzeitige intravenöse Gabe von Almitrine, einem Analeptikum mit vasokonstriktiver Wirkung primär in hypoxischen Lungenarealen, die Oxygenierung beim ARDS weiter reduziert werden als mit NO alleine (30, 31). Ein weiterer Ansatz ist der Versuch, durch Erhöhung des PEEP weiteres Lungengewebe für den Gasaustausch zu rekrutieren, um die Wirkung von NO durch eine Vergrößerung der Angriffsfläche verbessern zu können (32). Schließlich kann möglicherweise durch die intrazelluläre Hemmung der Phosphodiesterase der Abbau von cGMP verzögert und somit die NO-Wirkung verlängert werden (33). Für den gezielten Einsatz am Patienten liegen für diese Therapiekombinationen jedoch noch nicht genügend Daten vor.

Prostacyclin

Prostacyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) wurde als Vasodilatator in der ARDS-Therapie zunächst intravenös zur Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes eingesetzt (34). Um eine dem NO vergleichbare selektive Vasodilatation zu erreichen, folgten Mitte der 90er Jahre erste Versuche, PGI₂ bei ARDS-Patienten als Aerosol zu vernebeln (35–38).

■ Pharmakologie

Endogenes PGI₂ entsteht im Rahmen des Arachnoidsäurestoffwechsels aus den Prostaglandin-Endoperoxiden PGG₂ und PGH₂, die im Gefäßendothel zu

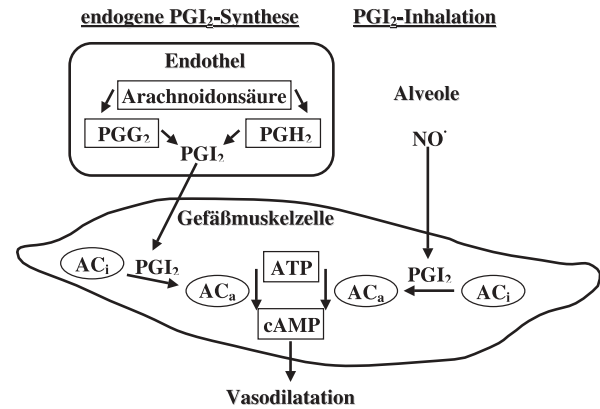


Abb. 5 Synthese und Wirkungsmechanismus von endogenem und inhalativ appliziertem PGI₂. AC_i: inaktive Adenylatcyclase, AC_a: aktivierte Adenylatcyclase, ATP: Adenosin-5'-Triphosphat, cAMP: zyklisches Adenosin-5'-Phosphat

PGI₂ metabolisiert werden. Im Gegensatz zu NO wird die Wirkung von PGI₂ in der Gefäßmuskulatur über die Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt. Deren Aktivierung führt zu einer vermehrten intrazellulären Bildung von zyklischem Adenosin-5'-Phosphat (cAMP) aus Adenosin-5'-Triphosphat (ATP), einer Verringerung der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration und somit zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur (Abb. 5) (39). Im Blut hydrolysiert PGI₂ zu 6-Keto-PGF_{1α} mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Minuten (40–43).

■ Prostacyclin-Inhalation beim ARDS

Entsprechend der dem NO ähnlichen Wirkungsweise konnte für die Inhalation von PGI₂ eine im Prinzip vergleichbare Wirkung hinsichtlich Hämodynamik und Gasaustausches beim ARDS nachgewiesen werden (35–38). Im Gegensatz zu dem gasförmigen, einfach zu dosierenden NO ist die gezielte, kontrollierte inhalative Applikation von PGI₂, das als Flüssigpräparat vernebelt werden muss, allerdings problematisch. So ist die Effektivität der Therapie im Wesentlichen abhängig von der Größe der inhalierten Partikel, da die Verteilung von PGI₂ in den distalen Atemwegen die Voraussetzung für eine selektive Wirkung ist. Mit den heute zur Verfügung stehenden Jet- und Ultraschall-Verneblern wird jedoch nur ein Teil der in der Verneblerkammer befindlichen Lösung mit einer optimalen Tröpfchengröße von etwa 3–5 µm appliziert (35–38). Der übrige Teil wird in größeren Partikeln in den weiter proximal gelegenen Atemwegen platziert oder verbleibt als Rest in der Kammer. Insgesamt erreichen deshalb nur bis zu 25% der eingesetzten Substanz ihren Wirkort. Da dieser Anteil zudem in Abhängigkeit vom Gerät und

wahrscheinlich auch der Beatmungseinstellung unterschiedlich ist (44) und eine kontinuierliche Messung der inspiratorischen PGI₂-Konzentration nicht möglich ist, lässt sich die wirksame Dosis während der Therapie nur begrenzt kontrollieren. Es bleibt deshalb auch unklar, bei welcher Dosierung eine optimale Wirkung zu erwarten ist. Entsprechende Studienergebnisse zeigen positive Effekte im Bereich von 5–25 ng·kg⁻¹·min⁻¹ (45, 46).

Im Vergleich zu NO scheint PGI₂ nur geringfügige Tachyphylaxie auszulösen. Ein Rebound-Phänomen ist deshalb nach dem Absetzen der Therapie nicht zu erwarten. Mögliche Vorteile bietet PGI₂ auch durch die Metabolisierung, bei der keine toxischen Metabolite entstehen. 6-Keto-PGF_{1α} als Metabolit von PGI₂ kann allerdings selbst zu einer geringfügigen systemischen Vasodilatation führen (47). In einigen Studien konnte zudem eine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion nachgewiesen werden (48, 49).

Da keine Ergebnisse bezüglich Mortalität oder Outcome von ARDS-Patienten vorliegen, sollte der klinische Einsatz von PGI₂ zur Inhalation beim ARDS wie die NO-Inhalation erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Um mögliche Überdosierungen mit der Folge systemischer Vasodilatation zu vermeiden, sollte auch hier jeder Therapieversuch mit einer Dosis-Wirkungsanalyse beginnen.

■ Stellenwert der Prostacyclin-Inhalation in der Therapie des ARDS

Der Stellenwert der PGI₂-Inhalation in der ARDS-Therapie ist umstritten, da nur kurzzeitige positive Effek-

te nachgewiesen werden konnten, während Langzeitergebnisse für die Behandlung großer Patientengruppen nicht vorliegen. So bleibt offen, ob die Ergebnisse für die NO-Inhalation auf die Inhalationstherapie mit PGI₂ übertragbar sind. Zu vermuten ist, dass zumindest das günstigere Nebenwirkungsprofil Vorteile bietet. Mit der Entwicklung zuverlässigerer Applikationssysteme könnte PGI₂ deshalb eine Alternative zur NO-Inhalation darstellen. Die Effektivität der Kombinationstherapie von PGI₂ mit selektiven intravenösen Vasokonstriktoren oder verschiedenen Beatmungsformen bleibt weitgehend unklar.

Weitere Vasodilatoren

Für die Bewertung anderer Vasodilatoren zur Inhalation beim ARDS liegen bis heute nur wenig Daten vor. So konnte für das Prostaglandin PGE₁ in ersten Studien eine der NO-Inhalation vergleichbare Wirkung nachgewiesen werden (50, 51). Vasodilatoren mit längerer Halbwertszeit, wie das Prostaglandin-Derivat Iloprost wurden bislang nicht für die Therapie des ARDS untersucht. Ein positiver Effekt dieser Substanzen ist für die Reduktion der pulmonalarteriellen Hypertonie zu erwarten, die längere Halbwertszeit könnte allerdings durch Vasodilatation in minderventilierten Arealen die erwünschte Verbesserung der Oxygenierung einschränken.

Literatur

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
- Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG (1979) Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 120:1039–1052
- Putensen C (2000) Acute lung injury. In: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD (eds) *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. Marcel Decker, New York, S 303–329
- Montgomery AB, Stager M, Carrico CJ, Hudson LD (1985) Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 132:485–489
- American Thoracic Society T (1999) International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 160:2118–2124
- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F (1977) Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:3203–3207
- Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373–376
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9265–9369
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664–666
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109–142

11. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S (1990) Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:10043–10047
12. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S (1989) Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3375–3378
13. Glasson WA, Tuesday CS (1963) The atmospheric thermal oxidation of nitric oxide. *J Am Chem Soc* 85:2901–2906
14. Evans MJ, Stephens RJ, Cabral LJ, Freeman G (1972) Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of NO₂. *Arch Environ Health* 24:180–188
15. Fukuto JM (1995) Chemistry of nitric oxide: biologically relevant aspects. In: Ignarro L, Murad F (eds) *Nitric oxide. Biochemistry, molecular biology and therapeutic implications*. Academic press, San Diego, S 1–13
16. Doyle MP, Hoekstra JM (1981) Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *J Inorg Biochem* 14:351–358
17. Curry S (1982) Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 11:214–221
18. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399–405
19. Putensen C, Rasanen J, Downs JB (1994) Effect of endogenous and inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion relationships in oleic-acid lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150:330–336
20. Mira JP, Monchi M, Brunet F, Fierobe L, Dhainaut JF, Dinh-Xuan AT (1994) Lack of efficacy of inhaled nitric oxide in ARDS. *Intensive Care Med* 20:532
21. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fullerton DA (1995) Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 39:418–425
22. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berggren L, Arvidsson S, Rudberg U, Frostell CG (1996) Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med* 22:728–734
23. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, Elstad MR, Campbell EJ, Troyer BE, Whatley RE, Liou TG, Samuelson WM, Carveth HJ, Hinson DM, Morris SE, Davis BL, Day RW (1998) Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1372–1380
24. Rengasamy A, Johns R (1993) Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 44:124–128
25. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM (1994) Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 80:761–770
26. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K Jr, Hyers TM, Papadakos P (1998) 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* 26:15–23
27. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, Francoeur M, Charbonneau M, Blaise G (1998) Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1483–1488
28. Wysocki M, Vignon P, Roupie E, Humbert M, Adnot S, Lemaire F, Brochard L (1993) Improvement in right ventricular function with inhaled nitric oxide in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and permissive hypercapnia. *American Review of Respiratory Disease* 147:A350
29. Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, Falke K (1995) Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 21:197–203
30. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, Lemaire F, Brochard L (1994) Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 20:254–259
31. Roch A, Papazian L, Bregeon F, Gainnier M, Michelet P, Thirion X, Saux P, Thomas P, Jammes Y, Auffray J (2001) High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med* 27:1737–1743
32. Johannigman JA, Davis K Jr, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD (2000) Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery* 127:390–394
33. Adrie C, Holzmann A, Hirani WM, Zapol WM, Hurford WE (2000) Effects of intravenous Zaprinasol and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 93:422–430
34. Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ (1990) Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 72:238–244
35. Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W (1993) Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 342:961–962
36. van Heerden PV, Webb SA, Hee G, Corkeron M, Thompson WR (1996) Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care* 24:87–90
37. Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (1996) Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153:991–996
38. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K (1996) Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1671–1677
39. Vane JR, Anggard EE, Botting RM (1990) Regulatory functions of the vascular endothelium. *Lancet* 323:27–36
40. Rosenkranz B, Fischer C, Weimer KE, Frolich JC (1980) Metabolism of prostacyclin and 6-keto-prostaglandin F₁ alpha in man. *J Biol Chem* 255:10194–10198

41. Machin SJ, Chamone DA, Defreïn G, Vermeylen J (1981) The effect of clinical prostacyclin infusions in advanced arterial disease on platelet function and plasma 6-keto PGF1 alpha levels. *Br J Haematol* 47:413-422
42. Machleidt C, Forstemann U, Anhut A (1981) Formation and elimination of prostacyclin metabolites in the cat in vivo as determined by radioimmunoassay of unextracted plasma. *Eur J Pharmacol* 74:19-26
43. Berry CN, Hoult JR (1983) 6-keto-prostaglandin E1: its formulation by platelets from prostacyclin and resistance to pulmonary degradation. *Pharmacology* 26:324-330
44. Kemming GI, Kreyling W, Habler O, Merkel M, Kleen M, Welte M, Messmer K, Zwissler B (1996) Aerosol production and aerosol droplet size distribution during mechanical ventilation (IPPV) with a new ultrasonic nebulizer. *Eur J Med Res* 18:321-327
45. Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R (1995) Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 82:1507-1511
46. Dembinski R, Max M, Kuhlen R, Kurth R, Rossaint R (2001) Effect of inhaled prostacyclin in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury. *Anesthesiology* in press
47. van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N, Bulsara MK, Roberts BL (2000) Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS. *Chest* 117:819-827
48. Burghuber OC, Silberbauer K, Haber P, Sinzinger H, Elliott M, Leithner C (1984) Pulmonary and antiaggregatory effects on prostacyclin after inhalation and intravenous infusion. *Respiration* 45:450-454
49. van Heerden PV, Gibbs NM, Michalopoulos N (1997) The effect of low concentrations of prostacyclin on platelet function in vitro. *Anaesth Intensive Care* 24:343-346
50. Meyer J, Theilmeier G, van Aken H, Bone HG, Busse H, Waurick R, Hinder F, Booke M (1998) Inhaled prostaglandin E1 for treatment of acute lung injury in severe multiple organ failure. *Anesth Analg* 86:753-758
51. Putensen C, Hormann C, Kleinsasser A, Putensen-Himmer G (1998) Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1743-1747
52. Putensen C (2000) Acute lung injury. In: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD (eds) *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. Marcel Dekker, New York, S 303-329