

**Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

(Direktor: Prof. Dr. med. R. - E. Silber)



**Vergleich der pulmonalvaskulären Vasodilantien NO und
Iloprost bei Patienten vor geplanter Herztransplantation**

Eine prospektive klinische Studie zur Gegenüberstellung der Effektivität zweier
inhalativer Therapien bei sekundärer pulmonaler Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Thomas Hentschel

geboren am 02. Oktober 1963 in Dannenberg/Elbe

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. R. E. Silber
2. Prof. Dr. med. S. Grond
3. PD Dr. med. A. Meier-Hellmann

Verteidigt am: 24. 06. 2002

urn:nbn:de:gbv:3-000003695

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003695>]

Fragestellung: Oft besteht bei Patienten mit geplanter Herztransplantation ein pulmonaler Hypertonus. Dieser kann postoperativ ein Rechtsherzversagen („graft failure“) hervorrufen. Deshalb werden Transplantationskandidaten regelmäßig mit Rechtsherzkathetern untersucht. Dabei wird geprüft, ob der pulmonale Gefäßwiderstand medikamentös gesenkt werden kann. In unserer Studie verglichen wir inhalatives Iloprost mit drei verschiedenen NO-Konzentrationen im Hinblick auf: 1. ihre Potenz zur pulmonalvaskulären Vasodilatation, 2. das Ausmaß der Beeinflussung der linksventrikulären Vorlast und 3. die Veränderung der Arbeit des rechten und linken Herzens.

Material & Methoden: Während der Routine-Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurde mit Zustimmung der Ethikkommission zusätzlich NO in den Konzentrationen 5, 10, 30 ppm und 50 µg IP inhalativ appliziert und die zusätzlich erforderlichen Messungen vorgenommen. Hauptzielgrößen waren: 1. der pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand 2. das Verhältnis von pulmonalvaskulärem Gefäßwiderstand zum systemischen Gefäßwiderstand (PVR/SVR-Ratio), 3. der mittlere Pulmonalarteriendruck, 4. der transpulmonale Gradient, 5. der pulmonalkapilläre Verschlussdruck sowie 6. rechts- und linksventrikulärer Schlagarbeitsindex.

Ergebnisse: Iloprost erwies sich als der wirksamere pulmonalvaskuläre Vasodilatator. Weiterhin senkte Iloprost die linksventrikuläre Vorlast signifikant und steigerte das Schlagvolumen signifikant; beide Effekte blieben bei NO aus. Die Rechtsherzarbeit wurde durch beide Medikamente signifikant verringert, Iloprost steigerte die Linksherzarbeit signifikant.

Diskussion: In unserer Untersuchung stellte sich heraus, dass Iloprost der wirksamere pulmonalvaskuläre Vasodilatator ist. Iloprost steigert das Schlagvolumen bei Abnahme der linksventrikulären Vorlast, was ein Hinweis für eine positiv inotrope Wirkung von Iloprost ist. Die Therapie mit Iloprost ist wesentlich einfacher durchführbar und sie erfordert keine Intubation. Die ambulante Behandlung mit Iloprost ist möglich und wird bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie bereits häufig durchgeführt. Die inhalative-Iloprosttherapie hat also klinische und praktische Vorteile gegenüber der NO-Beatmung.

Suchwörter: NO, Iloprost, Pulmonaler Hypertonus, Herztransplantation
Pulmonaselektive Vasodilatation, inhalative Prostanoid, Rechtsherzkatheter.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Diagnostik und Therapie des sekundären pulmonalvaskulären Hypertonus bei Patienten mit geplanter Herztransplantation	5
1.2 Stickstoffmonoxid (NO) und inhalative Prostanoiden als pulmonalselektive Vasodilatoren.....	6
1.3 Aufgabenstellung der Vorliegenden Arbeit.....	8
2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK.....	10
2.1 Patienten.....	10
2.2 Studienablauf	10
2.2.1 Vorbereitungen	10
2.2.2 Untersuchungsablauf.....	11
2.3 Applikation der Medikamente	14
2.3.1 NO-Inhalation	14
2.3.2 Iloprost-Inhalation	15
2.4 Monitoring	16
2.4.1 Hämodynamische Messgrößen.....	16
2.4.2 Abgeleitete hämodynamische Parameter	18
2.5 Pharmakologie von NO	18
2.5.1 Chemie und Vorkommen von NO.....	18
2.5.2 Synthese und Wirkungen von NO	19
2.5.3 Metabolismus von NO	20
2.5.4 Toxikologie von NO	21
2.5.5 Inhalative NO-Therapie.....	22
2.6 Pharmakologie von Iloprost	23
2.6.1 Chemie von Iloprost	23
2.6.2 Wirkungen von Iloprost.....	24
2.6.3 Metabolismus von Iloprost	27
2.6.4 Toxikologie von Iloprost	27
2.7 Statistische Verfahren.....	28
2.7.1 Biometrisches Gutachten	28
2.7.2 Hauptzielgrößen.....	28
2.7.3 Zu testende Hypothese	29
2.7.4 Durchgeführtes Testverfahren	29

3	ERGEBNISSE	30
3.1	Biometrische Daten	30
3.2	Responder / Non-Responder	30
3.2.1	Anteil Responder / Non-Responder	30
3.2.2	Blutgruppenverteilung Responder / Non-Responder	31
3.3	Auswertung der hämodynamischen Größen	31
3.4	Hämodynamische Größen des Gesamtkollektiv	31
3.4.1	Hauptzielgrößen des Gesamtkollektivs	31
3.4.2	Übrige hämodynamische Größen des Gesamtkollektivs	33
3.4.3	Auswertung der hämodynamischen Größen des Gesamtkollektivs	34
3.5	Hämodynamische Größen der Responder	35
3.5.1	Hauptzielgrößen Responder	35
3.5.2	Übrige hämodynamische Größen Responder	42
3.5.3	Auswertung der hämodynamischen Größen der Responder	48
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
4	DISKUSSION	52
4.1	Methodenkritik	52
4.1.1	Applikation der Medikamente	52
4.1.2	Hämodynamische Messungen	53
4.2	Responder - Non-Responder	54
4.3	Vergleich der Effektivität	54
4.4	Pulmonale Selektivität	55
4.5	Linksventrikuläre Vorlast	56
4.6	Kardiale Arbeitsindizes	61
4.7	Therapeutische Relevanz	62
4.8	Schlußfolgerung	62
5	ZUSAMMENFASSUNG	64
6	LITERATURVERZEICHNIS	66
7	THESEN	75
8	ANHANG	76
	Lebenslauf	76
	Selbstständigkeitserklärung	77
	Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit	78
	Danksagung	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASB	assisted spontaneous breathing
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
cGMP	zyklisches Guanosin-Monophosphat
CI	cardiac index
CO	cardiac output
CPAP	continuous positive airway pressure
DPAP	diastolic pulmonary arterial pressure
EDHF	endothelium derived hyperpolarisation factor
EVLW	extravaskuläres Lungwasser
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
HZV	Herzzeitvolumen
IP	Iloprost
ITBV	intrathorakale Blutvolumen
KOF	Körperoberfläche
LAEDV	linksatriales endistolische Volumen
LAP	left atrial pressure
LCW	left cardiac work
LCWI	left cardiac work index
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVSW	left ventricle stroke work
LVSWI	left ventricle stroke work index
MPAP	mean pulmonary arterial pressure
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NO₂	Stickstoffdioxid
ns	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau
PBV	pulmonales Blutvolumen
PCWP	pulmonary-capillary wedge pressure
PDE	Phosphodiesterase
PEEP	positive end-expiratory pressure
PGI₂	Prostaglandin I₂; Prostacyclin
ppm	parts per million
PVR	pulmonary vascular resistance
PVR/SVR-Ratio	Verhältnis von Lungengefäßwiderstand zu systemischem Gefäßwiderstand
PVRI	pulmonary vascular resistance index
RAEDV	rechtsatriales enddiastolisches Volumen
RCW	right cardiac work

RCWI	right cardiac work index
RVEDV	rechtsventrikuläres endistolisches Volumen
RVSW	right ventricle stroke work
RVSWI	right ventricle stroke work index
SD	Standardabweichung
SI	Schlagvolumenindex
SPAP	sytolic pulmonary arterial pressure
SV	Schlagvolumen
SVR	systemic vascular resistance
SVRI	systemic vascular resistance index
TPG	transpulmonaler Gradient
ZVD	zentralvenöser Druck

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1.1: second messenger von NO und Iloprost	7
Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der NO-Einheit	14
Abbildung 2.2: Partikelgröße des verwendeten Verneblers	15
Abbildung 2.3: Bildung von NO	19
Abbildung 2.4: Metabolismus von inhaliertem NO	21
Abbildung 2.5: Strukturformeln von Iloprost und Prostazyklin.....	24
Abbildung 2.6: Konzept der selektiven pulmonalen Vasodilatation	26
Abbildung 2.7: Metabolisierungsprodukte von Iloprost.....	27
Abbildung 3.1: PVR/SVR Ratio des Responder-Kollektivs	35
Abbildung 3.2: MPAP des Responder-Kollektivs.....	36
Abbildung 3.3: PVR des Responder-Kollektivs.....	37
Abbildung 3.4: TPG des Responder-Kollektivs.....	38
Abbildung 3.5: PCWP des Responder-Kollektivs	39
Abbildung 3.6: LVSWI des Responder-Kollektivs.....	40
Abbildung 3.7: RVSWI des Responder-Kollektivs	41
Abbildung 3.8: Prozentuale Veränderung der PVR/SVR-Ratio	49
Abbildung 3.9: Prozentuale Veränderung von MPAP und MAP	49
Abbildung 3.10: Prozentuale Veränderung von PVR und TPG	50
Abbildung 3.11: Prozentuale Veränderung von PCWP und SV	51
Abbildung 3.12: Prozentuale Veränderung von RVSWI und LVSWI.....	51
Abbildung 4.1: Intrathorakale Zirkulationskompartimente	58

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 2.1: Berechnete hämodynamische Parameter	18
Tabelle 3.1: Biometrische Daten der ausgewerteten Patienten	30
Tabelle 3.2: Hauptzielgrößen des Gesamtkollektivs	32
Tabelle 3.3: Übrige Meßgrößen des Gesamtkollektivs	33
Tabelle 3.4: PVR/SVR-Ratio des Responder-Kollektivs	35
Tabelle 3.5: MPAP des Responder-Kollektivs	36
Tabelle 3.6: PVR des Responder-Kollektivs	37
Tabelle 3.7: TPG des Responder-Kollektivs	38
Tabelle 3.8: PCWP des Responder-Kollektivs	39
Tabelle 3.9: Left Ventricular Stroke Work Index des Responder-Kollektivs	40
Tabelle 3.10: Right Ventricular Stroke Work des Responder-Kollektivs	41
Tabelle 3.11: Diastolischer Pulmonalarteriendruck des Responder-Kollektivs	42
Tabelle 3.12: Systolischer Pulmonalarteriendruck des Responder-Kollektivs	42
Tabelle 3.13: Schlagvolumen des Responder-Kollektivs	43
Tabelle 3.14: Left Cardiac Work des Responder-Kollektivs	43
Tabelle 3.15: Left Ventricular Stroke Work des Responder-Kollektivs	44
Tabelle 3.16: Right Cardiac Work des Responder-Kollektivs	44
Tabelle 3.17: Right Ventricular Work Index des Responder-Kollektivs	45
Tabelle 3.18: Schlagvolumenindex des Responder-Kollektivs	45
Tabelle 3.19: PVRI des Responder-Kollektivs	46
Tabelle 3.20: Left Cardiac Work des Responder-Kollektivs	46
Tabelle 3.21: Right Cardiac Work Index des Responder-Kollektivs	47
Tabelle 3.22: Meßgrößen des Responder ohne signifikante Veränderungen	47
Tabelle 4.1: Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach WHO	57

1 EINLEITUNG

1.1 Diagnostik und Therapie des sekundären pulmonalvaskulären Hypertonus bei Patienten mit geplanter Herztransplantation

Mehr als 50% der Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, weisen eine sekundäre pulmonale Hypertonie mit pulmonalvaskulären Widerständen (PVR) von mehr als 2.2 Wood-Units (WU) auf [11, 44]. Da das Spenderorgan nicht an diese Situation adaptiert ist, sind die Patienten nach erfolgter Transplantation durch ein Rechtsherzversagen („graft failure“) bedroht. 26% der Todesfälle innerhalb der ersten drei postoperativen Monate sind auf diese Ursache zurückzuführen [82]. Eine fixierte pulmonale Hypertonie mit deutlich erhöhten pulmonalarteriellen Widerständen (> 3 Wood-Units) oder ein transpulmonaler Gradient (TPG) von mehr als 15 mmHG, die nicht mehr auf eine medikamentöse Therapie reagieren, gelten daher nach den Richtlinien der Bundesärztekammer als eine Kontraindikation für eine Herztransplantation [13].

Eine mögliche therapeutische Beeinflussung des pulmonalen Hypertonus ist für die Prognose dieser Patienten außerordentlich wichtig. Aus diesem Grund werden Transplantationskandidaten im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen hinsichtlich der hämodynamischen Variablen PVR, TPG und pulmonal-arteriellem Mitteldruck (MPAP) sowie pulmonal-kapillärem Verschlussdruck (PCWP) evaluiert und dabei die therapeutischen Möglichkeiten zur Senkung eines vorhandenen pulmonalen Hypertonus überprüft [55]. In der Regel werden hierzu intravenöse Vasodilatoren wie Nitrate, Calciumantagonisten oder intravenös applizierbare Prostanoiden eingesetzt [4]. Einerseits lässt sich das Risiko für ein frühpostoperatives „graft failure“ hierdurch quantifizieren [15], andererseits werden die Erfolgsaussichten für die medikamentöse Beeinflussbarkeit des pulmonalen Vasotonus in der postoperativen Frühphase abschätzbar [17].

Intravenöse Vasodilatoren führen jedoch häufig zu einem Abfall des systemvaskulären Widerstands (SVR) und verursachen so eine arterielle Hypotension. Dadurch wird der Einsatz intravenöser Medikamente zur Senkung des PVR entscheidend limitiert [42].

1.2 Stickstoffmonoxid (NO) und inhalative Prostanoiden als pulmonalselektive Vasodilatoren

1980 beschrieben FURCHGOTT und ZAWADZKI erstmals, daß der relaxierende Effekt von Acetylcholin auf die Gefäßmuskelzellen einer isolierten Arterie eines intakten Gefäßendothels bedarf. Sie postulierten einen labilen, humoralen Faktor als Mediator, der vom Endothel synthetisiert und sezerniert wird [25].

1987 beschrieben IGNARRO und PALMER et al. Stickstoffmonoxid (NO) als den „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) [39, 64]. Damit wurde gezeigt, daß eine gasförmige Substanz die Dilatation von Blutgefäßen vermittelt [8]. Die Halbwertszeit von NO beträgt nur wenige Sekunden, da es rasch an Hämoglobin gebunden und über Nitrosylhämoglobin zu Methämoglobin bzw. zu Nitrat verstoffwechselt wird [27, 86]. Diese Tatsache eröffnete die Möglichkeit, durch Inhalation eine pulmonalselektive Vasodilatation zu erreichen, die keinerlei Auswirkungen auf den systemischen Gefäßwiderstand hat. HIGENBOTTAM und Mitarbeiter berichteten 1988 erstmalig von einer erfolgreichen selektiven Pulmonaldrucksenkung durch Inhalation von NO bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie [34]. Seither wurde dieses Vorgehen bei verschiedenen Formen des pulmonalen Hochdrucks, beispielsweise bei Kindern mit kongenitalen Herzvitien oder bei Patienten mit ARDS erfolgreich eingesetzt [56, 67, 70]. Dabei wurde festgestellt, daß bei einem Anteil von 9-55% der Patienten keine nennenswerten Effekte auf den MPAP oder PVR zu beobachten sind; diese Patienten werden als NO-Non-Responder bezeichnet [57, 70, 71, 72].

In der pulmonalen Autoregulation spielen drei vasorelaxierende Mediatoren endothelialer Herkunft eine zentrale Rolle: NO, der noch nicht eindeutig

identifizierte „Endothelium derived hyperpolarisation factor“ (EDHF) und das Prostacyclin PGI_2 [76].

Iloprost ist ein synthetisches Carbazyklinderivat des PGI_2 . Es ist chemisch stabil und besitzt das identische pharmakologische Wirkungsprofil des PGI_2 . Die Halbwertszeit von Iloprost ist biphasisch, sie beträgt initial 4 Minuten durch Umverteilung und terminal 23 Minuten durch Metabolisierung; somit ist sie etwa sieben mal länger als die von PGI_2 [30]. In der Therapie der primären pulmonalen Hypertonie hat inhalatives Iloprost als pulmonalselektiver Vasodilatator mittlerweile einen festen Stellenwert [37, 83]. Es gibt bisher jedoch nur wenig Erfahrungen in der Behandlung der sekundären pulmonalen Hypertonie mit inhalativen Prostanoiden [42, 47].

Eine pulmonalselektive Vasodilatation ist durch inhalative Applikation von NO oder Prostanoiden erreichbar [48, 65, 78]. Dieser Effekt wird durch unterschiedliche intrazelluläre Signale vermittelt: Während NO über die Stimulation der Guanylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cGMP führt, bewirkt Iloprost durch Aktivierung der Adenylatzyklase eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration (siehe Abbildung 1.1).

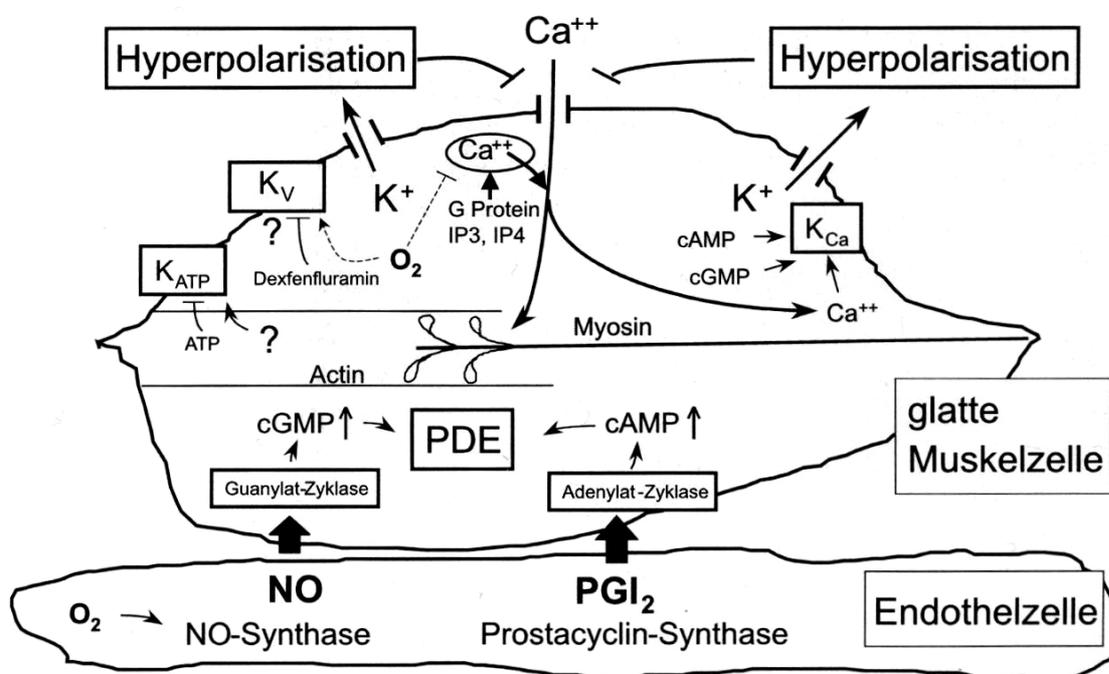


Abbildung 1.1: second messenger von NO und Iloprost. Aus: H-J. Schäfer / W. Seeger: Pulmonale Hypertonie 1. Auflage Backwell, Berlin, 2000 (Seite 5)

Sowohl cAMP als auch cGMP können einerseits über eine direkte Interaktion mit der Myosinkinase, andererseits über eine Verminderung des freien zytosolischen Kalziums eine Vasorelaxation bewirken [61]. Beide second messenger haben extrem kurze Halbwertszeiten und werden durch intrazelluläre Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut.

1.3 Aufgabenstellung der Vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten untersucht, die infolge terminaler Herzinsuffizienz für eine Herztransplantation evaluiert wurden. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob in diesem Kollektiv durch Inhalation von NO in drei verschiedenen Konzentrationen (5, 10 und 30 ppm) und durch Inhalation von 50 µg Iloprost eine pulmonal selektive Vasodilatation erzielt und dadurch ein bestehender sekundärer pulmonaler Hypertonus effektiv gesenkt werden kann.

Es wurde ermittelt, wie hoch der Anteil an Non-Respondern im untersuchten Patientenkollektiv für die beiden Medikamente ist. Patienten bei denen keine der vier durchgeführten Maßnahmen eine Senkung des PVR von mindestens 15% bewirkt, wurden in unserer Studie als Non-Responder eingestuft.

Im Responderkollektiv wurden folgende spezielle Aspekte betrachtet:

1. Anhand der Zielgröße PVR/SVR-Ratio wurde untersucht, ob sich die erreichte Vasodilatation selektiv auf pulmonale Gefäße bezieht oder ob die systemische Zirkulation mitbetroffen ist.
2. Durch den Vergleich der hämodynamischen Variablen MPAP, TPG, und PVR wurde ermittelt, welche der durchgeführten Maßnahmen den größten Effekt auf den pulmonalen Vasotonus hat.
3. Durch Auswertung des PCWP wurde ermittelt, ob sich ein Einfluß auf die linksventrikuläre Vorlast ergibt.

4. Mit den abgeleiteten hämodynamischen Größen des rechts- und linksventrikulären Schlagarbeitsindex RVSWI und LVSWI wurde der Einfluß auf die Arbeit des rechten und linken Herzens untersucht.

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patienten

Für die vorliegende Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle vor. Nach schriftlicher Einverständiserklärung wurden 22 männliche Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren die Indikation zu einer Rechtsherzkatheteruntersuchung, die zur Evaluation von Transplantations-kandidaten obligat ist und Ausschlusskriterien waren instabile Kreislaufverhältnisse, pathologische Laborwerte oder bekannte Unverträglichkeit gegen Prostanoiden oder NO.

Die für unsere Studie zusätzlich benötigten Messungen wurden während dieser Rechtsherzkatheteruntersuchung vorgenommen.

Von den 22 Patienten konnten 21 ausgewertet werden; bei einem Patienten konnte die Untersuchung infolge technischer Probleme nicht beendet werden.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Vorbereitungen

Alle Patienten wurden am Vortag der Messungen stationär aufgenommen. Am Morgen des Untersuchungstages wurden die Patienten nüchtern zur Durchführung der Studie auf die Herzchirurgische Intensivstation unseres Klinikums gebracht. Vor Untersuchungsbeginn kontrollierte der durchführende Arzt das Labor vom Vortag (Blutbild, Gerinnung und Elektrolyte).

Nachdem die schriftliche Einwilligung der Patienten eingeholt worden war, wurden folgende Vorbereitungen durchgeführt:

1. Anlage eines peripher-venösen Zugang (Firma Braun Melsungen, 1,2 mm) in eine Handrückenvene
2. Punktion der Arteria radialis der nicht dominanten Hand in Seldingertechnik (Katheter der Firma Viggon, 20 G) nach pulsoxymetrischer Perfusionskontrolle (Allentest) unter Lokalanästhsie.
3. Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (Firma: Edwards Lifesciences, Modell: 754F7S 7,5 French) in eine Vena jugularis oder subclavia. Im Hinblick auf die in der Transplantationsnachsorge erforderlichen Endomyokardbiopsien, wurde dabei die Punktion der rechtsseitigen Vena jugularis interna nach Möglichkeit vermieden. Die Lagekontrolle bei Plazierung des Pulmonalarterienkatheters erfolgte durch den typischen Druckkurvenverlauf bis hin zur Wedgeposition.
4. Anbringen der Drucktransducer (Firma: Braun Melsungen, Modell: Combitrans) in Höhe des ventralen Drittels des sagittalen Thoraxdurchmessers und Kalibration gegen Umgebungsluft. Die Patienten wurden in leichte Oberkörperhochlagerung von 10-15° gebracht, die sie während der gesamten Untersuchung beibehielten.

2.2.2 Untersuchungsablauf

Nach Abschluß dieser Vorbereitungen erfolgte die Untersuchung nach folgendem Muster:

1. Messung eines hämodynamischen Profils zum Ausschluß instabiler Kreislaufverhältnisse. Dabei wurden arterielle und pulmonalarterielle Drücke, ZVD, PCWP und HZV gemessen und die daraus abgeleiteten Größen berechnet.
2. Bei einem ZVD ≤ 5 mmHg wurde dieser mit kolloidalen Infusionen (HAES-steril 6% Firma Fresenius Kabi, Bad Homburg) bis auf mindestens 5 mmHg angehoben.

3. Messung eines hämodynamischen Profils zur Bestimmung der Baseline-Daten unter Continuous-Positiv-Airway-Pressure (CPAP) mit Assistant-Spontaneous-Breathing (ASB)-Augmentation über eine dichtsitzende Gesichtsmaske (Beatmungsgerät: EVITA 4 Firma: Dräger Werke Lübeck). Es wurde ein positiv-endexpiratorischer-Druck (PEEP) von 4 mmHg und eine Druckunterstützung von 8 mmHG eingestellt. Diese Einstellungen wurden bei allen folgenden Messungen beibehalten.
4. Messung eines hämodynamischen Profils mit inspirationsgetriggelter Einspeisung von 5 ppm („parts per million“) NO (NoDomo Firma: Drägerwerke Lübeck). Nach Erreichen der inspiratorisch gemessenen Konzentration wurde 5 Minuten gewartet, dann wurde die Messung des hämodynamischen Profils durchgeführt.
5. Erhöhung der inspiratorischen Konzentration auf 10 ppm NO ohne Unterbrechung des Masken-CPAP/ASB. Dann gleiches Vorgehen wie unter Punkt 4 beschrieben.
6. Erhöhung der inspiratorischen Konzentration auf 30 ppm NO ohne Unterbrechung des Masken-CPAP/ASB. Dann gleiches Vorgehen wie unter Punkt 4 beschrieben.
7. 20-minütige Pause zu vollständigen Exhalation des NO.
8. Anschließend Erhebung eines hämodynamischen Profils zur Dokumentation, daß die Werte auf das Ausgangsniveau der Untersuchung zurückgegangen waren.
9. Erneutes Masken-CPAP/ASB mit den gleichen Druckverhältnissen wie zuvor bei der NO-Inhalation. Dabei wurden 50 mg Iloprost (Ilomedin®, Firma: Schering AG Berlin) in 3 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und über einen Jet-Vernebler (Cirrus™, Firma: Intersurgical GmbH) vernebelt und der Inspirationsluft zugeführt. Es wurde solange gewartet bis die komplette Flüssigkeit vernebelt war. 5 Minuten später wurde das hämodynamische Profil gemessen.

10. Beendigung des Masken-CPAP/ASB und Anfertigung einer Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluß eines durch die zentralvenöse Punktion möglicherweise verursachten Pneumothorax.
11. Nach 20 Minuten wurde eine abschließende Messung eines hämodynamischen Profils durchgeführt, um zu dokumentieren, daß die Patienten kreislaufstabil waren und damit der Pulmonalkatheter entfernt werden konnte.
12. Entfernung der arteriellen Kanüle und Verlegung der Patienten auf die Normalstation nach einer Beobachtungsphase von 4 Stunden.

2.3 Applikation der Medikamente

2.3.1 NO-Inhalation

Stickstoffmonoxid (NO) wurde in Stahlflaschen mit einer Konzentration von 1000 ppm in Stickstoff (N₂) geliefert (Firma: AGA Stockholm). Wir verwendeten bei unseren Untersuchungen eine diskontinuierliche NO-Einspeisung in den Inspirationsschenkel des Beatmungsgeräts. Das Inspirationssignal des EVITA 4 Respirators steuerte die Dräger NoDomo-Einheit, die NO in der Inspirationsphase 40 cm vor dem Y-Stück in den Inspirationsschenkel einspeiste (Abb. 2.1).

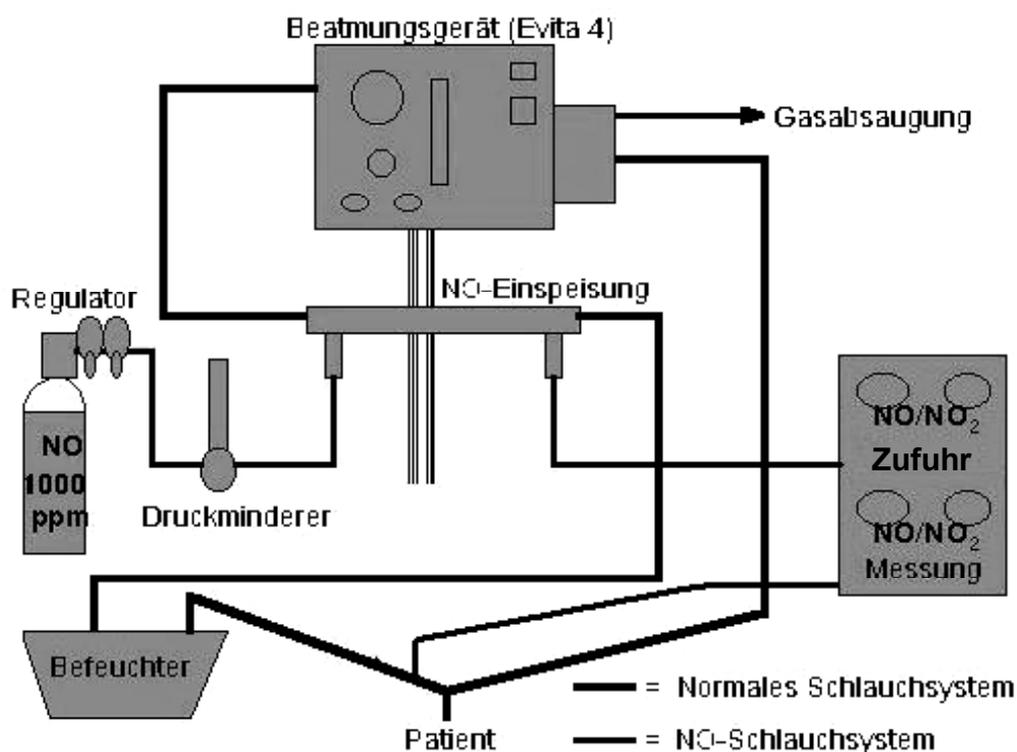


Abb.2.1: Schematische Darstellung der NO-Einheit. Einspeisung von NO in den Inspirationsschenkel des Beatmungsgeräts. Getriggert durch das Beatmungsgerät wurde NO ausschließlich in der Inspirationsphase zugeführt. Die NO-Konzentrations-Messung und -einstellung erfolgte unmittelbar vor dem Inspirationsteil des Y-Stückes am Tubus

Ein NO₂-Absorber wurde nicht verwendet. Die Konzentrationen von NO und NO₂ wurden in dem NoDomo System parallel durch elektrochemische Sensoren bestimmt. Vor jeder Benutzung der NO-Einheit wurden die Messzellen zur

Gewährleistung präziser Messergebnisse gemäß der Betriebsanleitung kalibriert. Somit wurde sichergestellt, dass keine toxischen Konzentrationen an NO_2 den Patienten erreichen konnten und dass exakt die gewünschte NO -Konzentration in den Inspirationsschenkel appliziert wurde.

2.3.2 Iloprost-Inhalation

Zur Verneblung von Iloprost wurde ein Vernebler Cirrus™ Typ 2505 der Firma Intersurgical, Wokingham Berkshire, England benutzt. Die Partikelgröße des Verneblers ist in Abbildung 2.2 dargestellt:

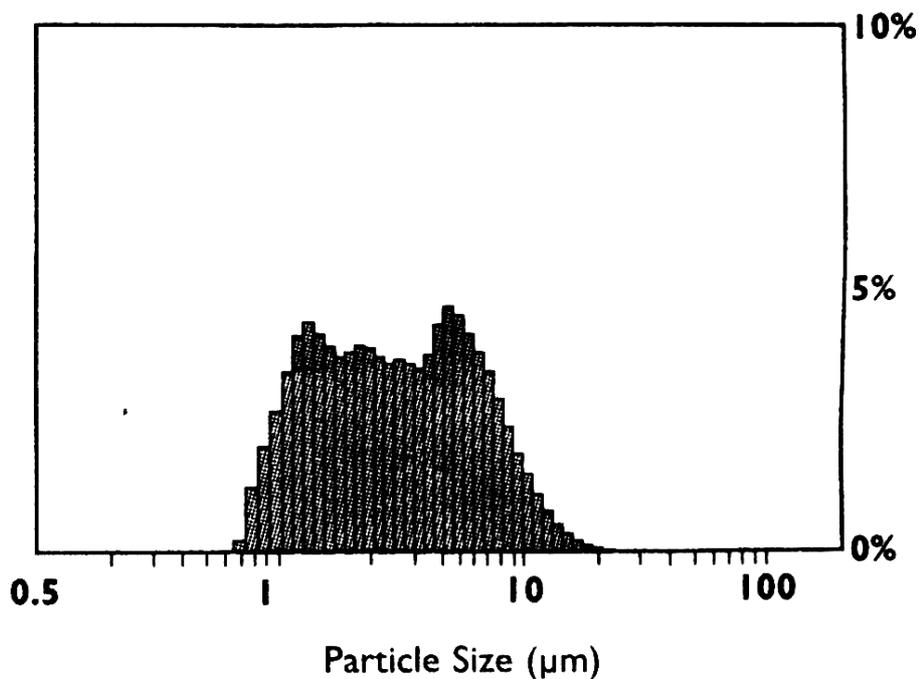


Abb. 2.2: Partikelgröße des verwendeten Verneblers in µm.
Quelle: Produktinformation Vernebler Cirrus™ Typ 2505 Firma Intersurgical, Wokingham Berkshire, England.

Das bei der Verneblung entstehende Aerosol ist gut alveolargängig [66]. Der Vernebler wurde mit 3ml Lösung: 0,5 ml Ilomedin® ad 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Die Vernebelung wurde solange fortgesetzt, bis die komplette Lösung aus dem Vernebler verschwunden war.

2.4 Monitoring

2.4.1 Hämodynamische Messgrößen

Die hämodynamischen Profile wurden mit einem 3-Lumen-Pulmonalarterienkatheter (Firma: Edwards Lifesciences, Modell: 754F7S 7,5 French) erhoben. Dieser Katheter erlaubte die gleichzeitige Messung des systolischen, mittleren und diastolischen pulmonalarteriellen Druckes („systolic, mean, diastolic pulmonary arterial pressure“, SPAP, MPAP, DPAP), sowie des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks („pulmonary capillary wedge pressure“, PCWP).

Weiterhin ermöglichte er die Bestimmung des Herzzeitvolumens („cardiac output“, CO). Die Ermittlung des CO ergab sich aus fünf Messungen, von denen die Höchste und Niedrigste verworfen wurde. Aus den übrigen wurde der Mittelwert gebildet. Das CO wurde durch ein Thermodilutionsverfahren ermittelt, dabei wurde eine modifizierte Stewart-Hamilton-Kälte-Dilutionsgleichung angewendet [41] :

$$CO = \frac{K \cdot C_T \cdot 60 \cdot V_i \cdot (T_B - T_i)}{\int_0^\Gamma \Delta T_B(t) dt + C}$$

CO = Herzzeitvolumen in Litern pro Minute (l/min)

K = Verhältnis von Dichte mal spezifischer Wärme des Injektats zu Dichte mal spezifischer Wärme von Blut (für NaCl 0,9% = 1,10)

C_T = Korrekturfaktor für das Ansteigen der Injektattemperatur während des Durchflusses durch den Katheter und den Totraum des Katheters

60 = Sekunden·Minute⁻¹

V_i = Injektatvolumen in Litern

T_B = Basis-Bluttemperatur (°C)

T_i = Injektattemperatur (°C)

Γ = Variabler Endpunkt der Datenerfassung, vom Kurvenabfall abhängig. Dieser Endpunkt ist typischerweise die Stelle, an der die Kurve auf 30% ihres Spitzenwertes abfällt.

$\int_0^\Gamma \Delta T_B(t) dt$ = Die durch die Integration der Zeit-Temperatur-Thermodilutionskurve (°C/sec) erhaltene Fläche

C = Fläche unter der Thermodilutionskurve zwischen Γ und dem Ende der Kurve. Die Berechnung beruht auf einer exponentiellen Anpassung an die Kurve zwischen 80% des Spitzenwertes und Γ.

Ein Thermistor maß den Temperaturabfall des Pulmonalarterienbluts am distalen Ende des Katheters, der durch die Injektion von 10 ml Kochsalzlösung in das proximale Injektionslumen des Katheters hervorgerufen wurde. Der Monitor ermittelte die Fläche unter der Zeit-Temperatur-Kurve, die umgekehrt proportional zur Strömungsrate (Masse pro Zeiteinheit) ist, die dem Herzzeitvolumen (in Litern pro Minute) entsprach.

2.4.2 Abgeleitete hämodynamische Parameter

Alle Daten wurden mit dem Patientenmonitor Hewlett-Packard M1166A Modell 68 S erfaßt. Aus den gemessenen Daten und der Körperoberfläche nach Boyd (KOF) berechnete das System folgende abgeleiteten Parameter (Tabelle 2.1):

Bezeichnung	Maßeinheit	Formel
Transpulmonary gradient (TPG)	mmHg	MPAP-PCWP
Cardiac Index (CI)	l/min	HZV/KOF
Schlagvolumen (SV)	ml	HZV/HF*1000
Schlagvolumenindex (SI)	ml/m ²	SV/KOF
systemic vascular resistance (SVR)	dyn*s/cm ⁵	79,96*(MAP-ZVD)/HZV
systemic vascular resistance index (SVRI)	dyn*s/cm ⁵ *m ²	SVR*KOF
pulmonary vascular resistance (PVR)	dyn*s/cm ⁵	79,96*(MPAP-PAWP)/HZV
pulmonary vascular resistance index (PVRI)	dyn*s/cm ⁵ *m ²	PVR*KOF
left cardiac work (LCW)	kg*m	0.0136*(MAP-PCWP)*HZV
left cardiac work index (LCWI)	kg*m/m ²	LCW/KOF
left ventricle stroke work (LVSW)	g*m	0.0136*(MAP-PCWP)*SV
left ventricle stroke work index (LVSWI)	g*m/m ²	LVSWI/KOF
right cardiac work (RCW)	kg*m	0.0136*(MPAP-ZVD)*HZV
right cardiac work index (RCWI)	kg*m/m ²	RCW/KOF
right ventricle stroke work (RVSW)	g*m	0.0136*(MPAP-ZVD)*SV
right ventricle stroke work index (RVSWI)	g*m/m ²	RVSWI/KOF

Tabelle 2.1: berechnete hämodynamische Parameter.

2.5 **Pharmakologie von NO**

2.5.1 Chemie und Vorkommen von NO

· N = O Stickstoffmonoxyd (NO) ist ein farb- und geruchloses paramagnetisches Gas, das schlecht wasserlöslich, aber sehr gut fettlöslich ist. Es entsteht bei Verbrennungsvorgängen mit hohen Temperaturen z. B. in Kraftstoffmotoren oder im Tabakrauch. Dabei wird Luftstickstoff zu NO oxidiert.

Die atmosphärische Konzentration von NO liegt zwischen 0,002 und 0,2 ppm [24]. Zigarettenrauch enthält zwischen 400 und 1000 ppm NO [60]

2.5.2 Synthese und Wirkungen von NO

NO hat Bedeutung für so verschiedene Bereiche wie den Gefäßtonus, die Thrombozytenfunktion, das Kurz- und Langzeitgedächtnis oder den septischen Schock [1, 46]. Eine Reihe von Funktionen für Herz, Kreislauf, Lunge, Gastrointestinaltrakt sowie das Nerven- und Immunsystem werden mittlerweile als gesichert angesehen.

In Gegenwart von molekularem Sauerstoff katalysieren zellspezifische Isoformen des Enzyms „nitric oxide synthase“ (NOS) die Umwandlung des Guanidin-Stickstoffs der Aminosäure L-Arginin zu NO und L-Zitrullin in einem stereospezifischen Prozeß

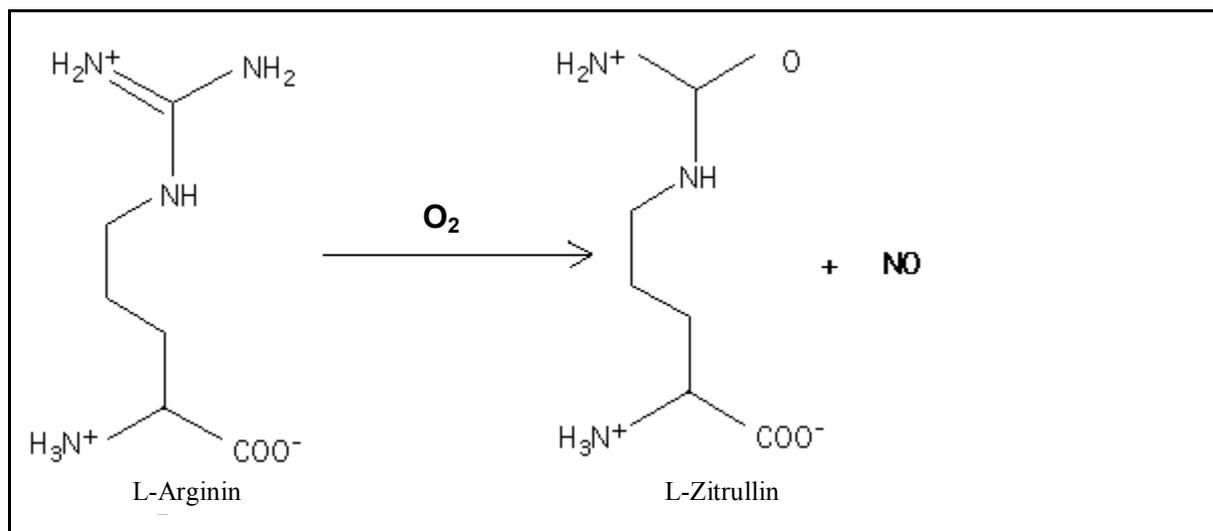


Abb. 2.3: Bildung von NO

Diese Reaktion wird durch NO-Synthetasen, die Ähnlichkeit mit der Zytochrome-P-450-Reduktase aufweisen, katalysiert. Dabei sind vielfältige Kofaktoren für ihre Aktivierung erforderlich [87]. Es werden zwei Subtypen der NO-Synthetase unterschieden: die konstitutive Form (cNOS) und die induzierbare Form (iNOS). Die konstitutive Form kommt im Endothel, Neuronen und Thrombozyten vor und bewirkt eine kontinuierliche basale Synthese von NO in pikomolarer

Konzentration. Dabei wird sie von mehreren humoralen Faktoren wie Azetylcholin, Histamin oder Kininen reguliert.

Die induzierbare Form wird in Makrophagen, Hepatozyten und Gefäßmuskelzellen gefunden. Sie wird nur gebildet, wenn eine Stimulation durch Endotoxine oder Zytokine wie Interferon-Gamma, Interleukin-1 (IL-1) oder Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) erfolgt. Nach Induktion ist sie für einen Zeitraum von 4 bis 30 Stunden aktiv. Sie synthetisiert NO in nanomolarer Konzentration, mehr als hundertfach höher als die durch die cNOS produzierte. Die durch Transskription regulierte Induktion von iNOS kann durch Glukokortikoide, transforming-growth-factor- β sowie Interleukin IL-4 und IL-10 inhibiert werden. [51, 52].

2.5.3 Metabolismus von NO

In wäßriger Lösung wird NO rasch mit einer Halbwertszeit von weniger als 4 Minuten zu Nitrit und Nitrat oxidiert. Als freies Radikal tendiert NO dazu, mit anderen Radikalen zu verschmelzen sowie an Metalle zu binden. In biologischen Systemen beträgt die geschätzte Halbwertszeit nur 3 bis 30 Sekunden wegen der raschen Inaktivierung durch Superoxidanionen und Bindung an Proteine mit einer Häm-Gruppe, die ein aktives Eisen-Schwefel (Fe-S) Zentrum enthalten [57]

Nach Passage der alveolo-kapillären Membran reagiert NO mit Sauerstoff und bildet Nitrate ($\text{NO} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{NO}_3^-$) oder bindet sich mit hoher Affinität (150 mal stärker als CO) an Hämoglobin [27]. NO erzeugt zusammen mit Oxyhämoglobin Methämoglobin und Nitrate ($\text{HbO}_2 + \text{NO} \leftrightarrow \text{HbFe}^{3+} + \text{NO}_3^-$), während mit reduziertem Hämoglobin Nitrosylhämoglobin entsteht ($\text{Hb} + \text{NO} \leftrightarrow \text{HbNO}$), das in einem weiteren Schritt zu Methämoglobin umgewandelt wird [80].

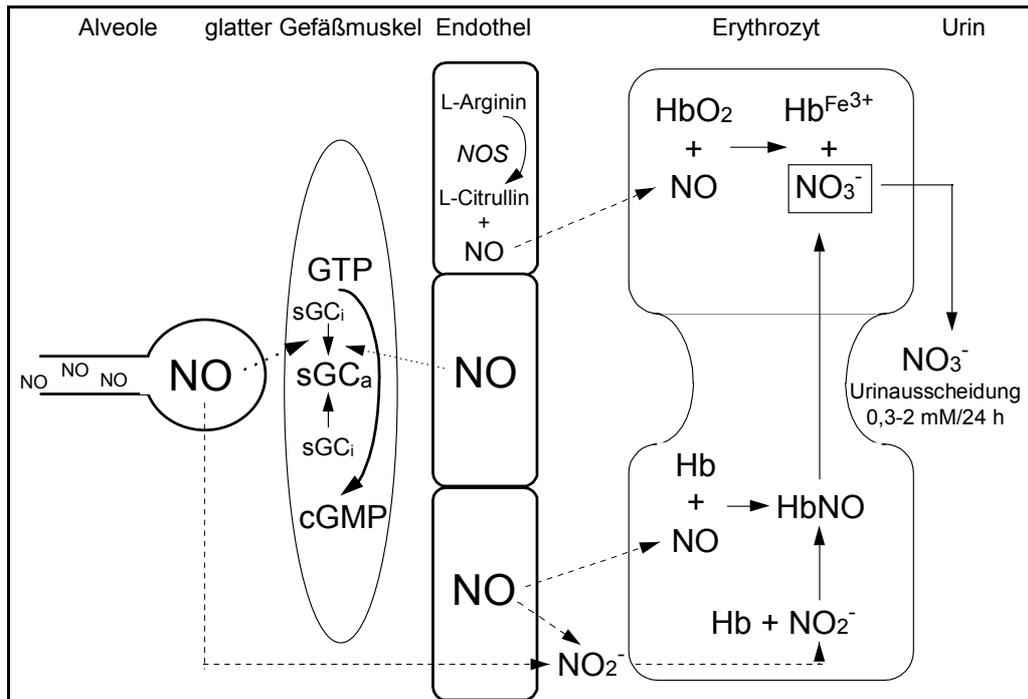


Abb.2.4 Metabolismus von inhaliertem NO. Ein Teil des inhalierten NO aktiviert nach Passage der Alveolenwand die lösliche Guanylatcyclase (IGC) der glatten Gefäßmuskulatur durch Bindung an deren Hämgruppe. Der andere Teil erreicht unmittelbar das Kapillarlumen und bindet an das Hämoglobin der Erythrozyten. NO zusammen mit oxidiertem Hb (HbO_2) erzeugt Methämoglobin und Nitrate. Mit reduziertem Hb (Hb) verbindet sich NO zu Nitrosylhämoglobin ($HbNO$) und Nitraten.

Methämoglobin wird durch langsame endogene Prozesse in Hämoglobin zurückverwandelt, ein Vorgang, der bei versehentlicher Inhalation von hohen NO-Konzentrationen mehrere Stunden benötigt.

2.5.4 Toxikologie von NO

Die Toxizität von NO kann drei Ursachen haben: Erstens kann sie von der Methämoglobinbildung herrühren, zweitens direkte NO-Wirkung sein und drittens auf der Oxidation von NO zu Stickoxiden, vorwiegend NO_2 , beruhen.

Die durch NO verursachte Methämoglobinbildung stellt in-vivo bei den normalerweise verwendeten inhalativen NO-Konzentrationen kein Problem dar, da das gebildete Methämoglobin durch NADH-Diaphorase (Methämoglobin Reduktase) wieder abgebaut wird. Bei Patienten mit angeborenem NADH-Diaphorase-Mangel oder beim Neugeborenen mit physiologisch erniedrigten Aktivität des Enzyms kann jedoch eine relevante Methämoglobinämie hervorgerufen werden [8]. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle des

Methämoglobinspiegels unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Therapie mit inhalativem NO.

Die direkte zytotoxische Wirkung von NO liegt zum einen darin, daß NO DNA desaminieren kann und deshalb ein hohes mutagenes Potential hat [8, 58]. Zum anderen bildet NO mit Sauerstoff Peroxynitrit ($\text{NO} + \text{O}_2^- \Rightarrow \text{ONOO}^-$), ein langlebiges, hochpotentes Oxidanz, das die Lipidperoxidation von Zellmembranen, die Inaktivierung von Natriumkanälen und strukturelle Schäden am Surfactant verursachen kann [6, 28]. Die physiologische Relevanz dieses Effekts muß bezweifelt werden, da in den in-vitro Untersuchungen zu dieser Frage viel höhere Konzentrationen (100 bis 250 μM) verwendet wurden, als in vivo erreicht werden ($0,1 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-6}$ Zellen[39]).

NO wird in Gegenwart hoher Konzentrationen von Sauerstoff zu Stickstoffdioxid (NO_2) oxidiert. NO_2 ist eindeutig zytotoxisch und wird in wäßriger Lösung zu Salpetersäure und salpetriger Säure umgewandelt [81]. Akute Schäden durch NO_2 -Inhalation umfassen eine vergrößerte Permeabilität der alveolo-kapillären Membran und eine gesteigerte bronchiale Reaktivität. Es wurde eine entzündliche Zellantwort in der broncho-alveolären Lavage nach NO_2 -Konzentrationen von nur 2,25 ppm gefunden [75]. NO_2 , inhaliert in einer Konzentration von 1,5 ppm über 3 Stunden, steigert die bronchiale Reaktivität von gesunden Probanden [23]. Bei Asthmatikern genügen Konzentrationen von 0,3 ppm, um belastungsinduzierte Bronchospasmen zu verstärken [3]. Daher ist bei inhalativer Applikation von NO eine Kontrolle der inspiratorischen NO_2 -Konzentration zwingend erforderlich.

2.5.5 Inhalative NO-Therapie

Die Inhalation von NO führt zu einer pulmonalselektiven Vasodilatation, denn das Gas erreicht via Diffusion die Widerstandsgefäße der Lunge. Dort aktiviert es die Guanylatzyklase pulmonalvaskulärer Myozyten und führt so zum intrazellulären Anstieg der cGMP-Konzentration. Die Erhöhung der cGMP-Konzentration hat zwei Effekte: durch Aktivierung der Kalziumaufnahme ins endoplasmatische Retikulum wird eine Abnahme der zytosolischen Kalziumkonzentration hervorgerufen. Ferner hemmt cGMP die Myosinkinase. Beide Effekte inhibieren die Aktin-Myosin-Interaktion und führen so zu einer Vasorelaxation. Die Vasodilatation bleibt auf das pulmonale Gefäßbett beschränkt, da NO durch Bindung an Hämoglobin sofort

inaktiviert wird und die systemischen Widerstandsgefäße nicht erreicht. Diese Wirkung von NO hat man in den unterschiedlichsten Formen pulmonaler Hypertension therapeutisch zu nutzen versucht. Dabei sind zwei spezifische Probleme aufgetaucht: Rebound-Phänome und „Non-Responder“.

(a) Rebound-Phänome

Für den praktischen Umgang mit inhalativem NO ist das Rebound-Phänomen von entscheidender Bedeutung. Schon nach 30-minütiger Anwendung sind nach abrupter Unterbrechung der NO-Zufuhr überschießende pulmonalvaskuläre Druck und Widerstandserhöhungen aufgetreten [2, 50]. Dies kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen und hat bei Kindern mit ARDS auch schon tödliche Komplikationen verursacht [18].

(b) „Responder“ und „Non-Responder“

Ein weiteres Problem im Umgang mit inhalativem NO ist das Ausbleiben eines Effektes bei etwa 30% der Patienten (NO-Non-Responder) mit unterschiedlichen Formen des pulmonalen Hochdrucks [7, 57, 71, 72].

Vereinzelt reagieren Patienten sogar mit paradoxen Anstiegen des pulmonalvaskulären Widerstandes [61]. Der Anteil an NO-Non-Respondern beträgt zwischen 9 – 55%. Dabei gibt es eine Häufung bei Patienten, die das Blutgruppenmerkmal B tragen [85]. Die Patienten, deren PVR unter der NO-Behandlung nicht mindestens um 15 % abfiel, wurden wie von verschiedenen anderen Autoren [68, 77] als Non-Responder definiert.

2.6 Pharmakologie von Iloprost

2.6.1 Chemie von Iloprost

Iloprost ist ein chemisch stabiles, synthetisches Carbazyklinderivat des natürlich vorkommenden Prostacyclins (PGI_2 , Epoprostenol). Es unterscheidet sich vom PGI_2 darin, daß zwischen C_{18} und C_{19} eine Dreifachbindung besteht, daß C_{16} eine

Methylgruppe trägt und daß der Enolsauerstoff durch eine Methengruppe ersetzt wird. Die Summenformel ist $C_{22}H_{32}O_4$, das Molekulargewicht beträgt 360,48.

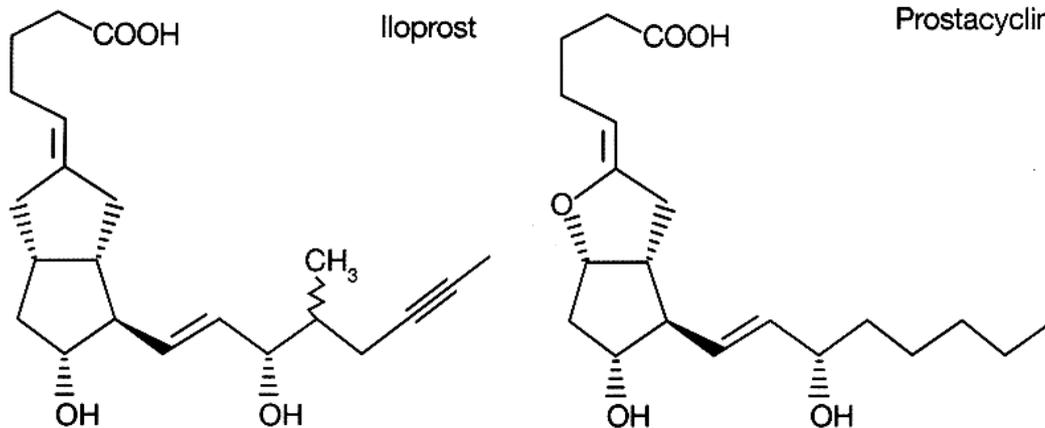


Abb. 2.5: Strukturformeln von Iloprost und Prostazyklin

2.6.2 Wirkungen von Iloprost

1934 entdeckte EULER ein saures Lipid in der Samenflüssigkeit, das stimulierend auf glatte Muskulatur wirkte und eine blutdrucksenkende Wirkung hatte. In der Annahme, daß die Substanz ausschließlich in der Prostata vorkommt, prägte er den Begriff „Prostaglandin“ [20, 21]. 28 Jahre später gelang es BERGSTRÖM [9] und DORP [19] die chemische Struktur dieses Stoffes zu bestimmen. 1976 wurde das PGI_2 als Arachidonsäuremetabolit des Gefäßendothels entdeckt, seine chemische Struktur aufgeklärt und seine wichtigsten biologischen Eigenschaften charakterisiert [31, 32, 51, 53]. Man erkannte, daß das hauptsächlich aus dem Gefäßendothel entstammende PGI_2 der stärkste bekannte endogene Vasodilatator war, der gleichzeitig die Thrombozytenaggregation hemmte und zytoprotektive Eigenschaften hatte. Für ihre grundlegenden Arbeiten zum Thema der Prostaglandine erhielten BERGSTRÖM, SAMUELSSON und VANE 1982 den Nobelpreis der Medizin.

Natürliche Prostanoiden sind Gewebshormone, die bedarfsadaptiert synthetisiert werden. Sie werden aus der Arachidonsäure gebildet. Arachidonsäure ist an Membranphospholipide gebunden und steht dem Organismus in unerschöpflichen Reserven zur Verfügung. Phospholipase A_2 löst die Arachidonsäure aus dieser Bindung. Durch die Reaktion mit Lipooxygenase entstehen Leukotriene und Lipoxine, durch die Einwirkung von Zyklooxygenase die verschiedensten Prostaglandine (PGE_2 , PGF_2 , PGD_2 , PGI_2) und Thromboxane. Die Funktionen der

Prostaglandine sind äußerst heterogen. PGI₂ spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation des pulmonalen Vasotonus und der optimalen Anpassung von Ventilation und Perfusion. Iloprost ist das synthetische Analogon des Prostaglandins PGI₂ und hat bei einer Halbwertszeit von 20-30 Minuten das identische pharmakologische Wirkungsprofil. PGI₂ hingegen hat eine Halbwertszeit von 2-3 Minuten.

(a) Allgemeine Wirkungen von Iloprost

Iloprost hemmt *in vitro* die Thrombozytenaggregation in menschlichem thrombozytenreichen Plasma in Konzentrationen von 10⁻⁹ bis 10⁻¹⁰ M; es ist ein genereller Hemmstoff (common-pathway inhibitor). Diese Wirkung entsteht durch Bindung an PGI₂-Thrombozyten-Rezeptoren. Hierdurch wird die Adenylatcyclase aktiviert, was zu einem intrazellulären Anstieg des cAMP führt. Dies senkt die zytosolische Kalziumkonzentration und reduziert die Exposition fibrinogenbindender Rezeptoren. [29, 45].

Iloprost hemmt die durch aktivierte Thrombozyten verursachte Leukozytenaktivierung und -adhäsion. Dadurch ist Iloprost in der Lage, die Adhäsion und Aggregation polymorphkerniger Leukozyten an Gefäßwände und im menschlichen Vollblut zu verringern [49].

Iloprost wirkt dem mikrovaskulären Ödem, das durch Histamin oder Serotonin ausgelöst werden kann, entgegen [54].

Aufgrund dieser Wirkungen wird Iloprost in der Behandlung von ischämischen Erkrankungen der Extremitäten wie peripherer arterieller Verschlusskrankung, Thrombangitis obliterans und Vaskulitiden eingesetzt. Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Substanz ist durch mehrere Multicenter-Studien belegt [5 22, 59].

(b) Spezielle pulmonale Wirkung von Iloprost

Das therapeutische Konzept inhalativer Vasodilatoren zielt einerseits auf die Minderung pulmonaler Hypertension, andererseits auf die Verbesserung des Ventilations/Perfusionsverhältnisses, ohne dabei den systemischen Widerstand herabzusetzen [83] (Abbildung 2.6)

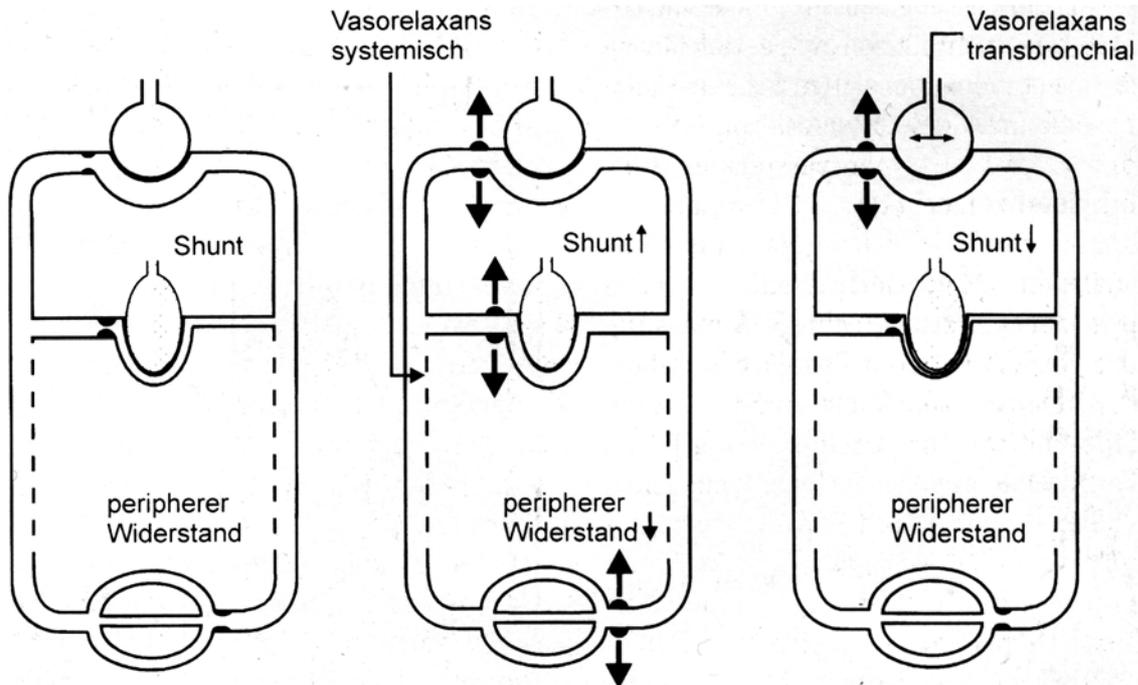


Abb. 2.6: Konzept der selektiven pulmonalen Vasodilatation durch ein inhalativ appliziertes Vasorelaxans. Quelle: Der Internist 1997, 38: 453-460.

Die Aktin-Myosin-Interaktion wird durch die intrazelluläre Konzentration von Kalzium, cAMP und cGMP gesteuert. Eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels führt zur Konstriktion glatter Gefäßmuskelzellen und damit zu einer Steigerung des pulmonalen Vasotonus. Die Zunahme der Konzentration von cAMP und cGMP bremst die Aktin-Myosin-Interaktion direkt und verringert die Konzentration von freiem Kalzium im Zytosol. Dieser Mechanismus erzeugt eine Vasorelaxation. Iloprost erhöht durch Stimulation der Adenylatzyklase den cAMP-Spiegel und ist deshalb ein potenter Vasodilatator. Da die Entfernung der alveolären Oberfläche zu den glattmuskulären Zellen pulmonaler Widerstandsgefäße höchstens 10µm beträgt ist es möglich, durch Inhalation von Prostanoiden den pulmonalen Vasotonus selektiv zu beeinflussen. Für ARDS-Patienten wurde dieses Prinzip 1993 erstmals durch WALMRATH beschrieben [84]. Mittlerweile ist die Anwendung inhalativer Prostanoiden in der Therapie der

primären pulmonalen Hypertonie *State of the Art* geworden [38, 62, 83]. Der Stellenwert inhalativer Prostanoiden bei sekundärer pulmonaler Hypertonie ist derzeit noch nicht ausreichend untersucht [33].

2.6.3 Metabolismus von Iloprost

Die Metabolisierung von Iloprost erfolgt durch β -Oxidation und liefert über das Zwischenprodukt Dinor-Iloprost den Metaboliten Tetranor-Iloprost, der als Glukuronsäure oder Schwefelsäure-Konjugat ausgeschieden wird.

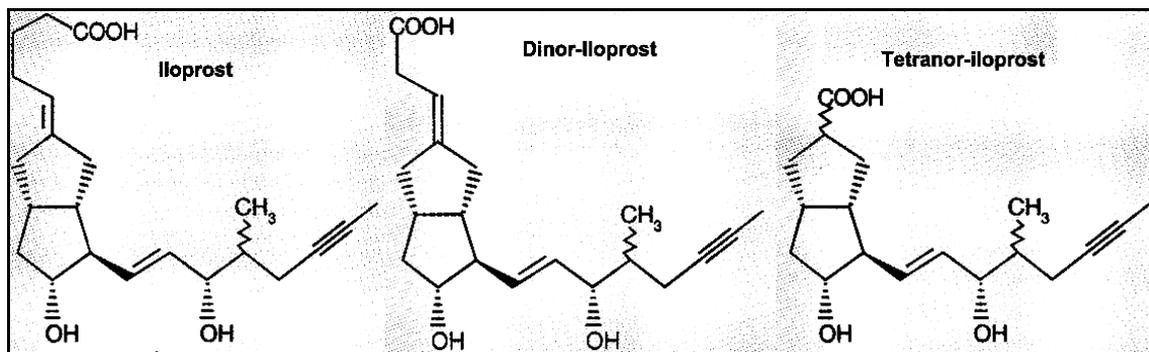


Abb. 2.7: Metabolisierungsprodukte von Iloprost.

Die Elimination der Metabolite erfolgt zu 70% renal und zu 30% biliär. Unter kontinuierlicher Infusion von 1 ng/kg/min wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion [35] und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [36] eine Verringerung der Plasmaclearance gefunden.

2.6.4 Toxikologie von Iloprost

Die intravenöse Infusion von Iloprost mit 2 ng/kg/min für mehrere Stunden pro Tag über 4 Wochen ergab keinerlei Hinweise für das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen am Menschen. Unter hohen Dosen von Iloprost bis zu 1000 ng/kg/min traten bei Ratten und Katzen keine organspezifischen toxischen Effekte auf. Im Rahmen reproduktionstoxikologischer Studien wurden Wachstumsretardierung der Akren von Rattenföten beobachtet. Bei Kaninchen- und Affenföten wurde dies nicht beobachtet. Daraus leitet sich ein Anwendungsverbot von Iloprost in der Schwangerschaft und Stillzeit ab.

Für die inhalative Langzeitbehandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie mit Iloprost liegen mehr als 120 dokumentierte Fälle vor. Vereinzelt

erhalten Patienten das Medikament schon über 5 Jahre, ohne daß unerwünschte Wirkungen auftraten. Die überwiegende Zahl der Patienten berichtet, abgesehen von einem leichten Flush zu Beginn der Inhalation und einem leichten Hustenreiz, über keinerlei unerwünschte Wirkungen. Vereinzelt Berichte über Übelkeit, Kopf- oder Kieferschmerzen liegen vor. In den zulassungsorientierten Studien für die inhalative Therapie der primären pulmonalen Hypertonie haben zwei Patienten einen Therapieversuch mit inhalativem Iloprost wegen starkem Reizhusten während der Inhalation abgebrochen. Seit September 2001 ist Iloprost in Neuseeland für die inhalative Behandlung der primären und sekundären Hypertonie zugelassen.

Aus den zahlreichen Erfahrungen in der Behandlung von ischämischen Erkrankungen der Extremitäten und der primären pulmonalen Hypertonie ist Iloprost als anwendungssicheres und gut verträgliches Medikament einzustufen.

2.7 Statistische Verfahren

2.7.1 Biometrisches Gutachten

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde gemäß den Vorgaben eines Biometrischen Gutachtens durchgeführt. Dieses Gutachten wurde erstellt durch das unabhängige Büro für Statistik:

MoReData GmbH, Kerkrader Straße 11, 35394 Gießen.

2.7.2 Hauptzielgrößen

Die Hauptzielgrößen der Studie sind der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), das Verhältnis zwischen PVR und Systemischem Gefäßwiderstand (PVR/SVR-Ratio), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), der transpulmonale Gradient (TPG) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) sowie der rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (RVSWI und LVSWI). Diese Daten sind nicht als normalverteilt zu betrachten.

2.7.3 Zu testende Hypothese

Für die Behandlungen mit NO in drei verschiedenen Konzentrationen sowie mit Iloprost wird die Nullhypothese getestet, daß die mittleren Differenzen zum Basiswert gleich Null sind. Diese soll zugunsten der Alternativhypothese, daß ein Behandlungseffekt einen signifikant niedrigeren Mittelwert zum Basiswert liefert, verworfen werden. Weiterhin soll die Hypothese überprüft werden, ob zwischen der Behandlung mit NO in der effektivsten Konzentration und der Behandlung mit Iloprost kein Unterschied im Wirkungseffekt besteht.

2.7.4 Durchgeführtes Testverfahren

Im Hinblick darauf, daß die erhobenen Daten nicht normalverteilt sind, wurde für die statistische Analyse der Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben verwendet [14]. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05.

3. Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

In die Studie wurden 22 männliche Patienten eingeschlossen. Bei einem Patienten mußte die Untersuchung infolge technischer Probleme abgebrochen werden. Die biometrischen Daten der 21 Patienten, die in die Auswertung der Studie aufgenommen wurden, sind in Tabelle 3.1 dargestellt:

Alter	51,00 ± 7,36 Jahre
Größe	172,62 ± 6,49 cm
Gewicht	81,62 ± 12,03 kg
Körperoberfläche	2,00 ± 0,17 m ²

Tabelle 3.1: Biometrische Daten der ausgewerteten Patienten: Mittelwerte ± Standardabweichungen.

3.2 Responder / Non-Responder

3.2.1 Anteil Responder / Non-Responder

Bei 14 der 21 Patienten wurde der PVR durch eine oder mehrere der durchgeführten Maßnahmen um $\geq 15\%$ gesenkt. Damit sind also 2/3 der Patienten aus unserer Studie als Responder einzustufen.

Bei 7 Patienten führte keine der durchgeführten Behandlungen zu einem Abfall des PVR von $\geq 15\%$. Damit ergibt sich ein Anteil von 33% an Non-Respondern in dem von uns untersuchten Kollektiv. Dieses Ergebnis liegt innerhalb der Größenordnung von 9-55%, die andere Autoren als Anteil an NO-Nonrespondern beschrieben haben [7, 57, 71, 72].

3.2.2 Blutgruppenverteilung Responder / Non-Responder

Die Verteilung der Blutgruppen dieser Patienten war wie folgt: Kein Patient der 14 Responder wies das Blutgruppenmerkmal B auf.

4 Patienten der 7 Non-Responder wiesen das Blutgruppenmerkmal B auf.

Weimann et al beschrieben, daß bei Patienten mit dem Blutgruppenmerkmal B der Anteil an NO-Non-Respondern mehr als dreimal höher ist, als bei Patienten mit den Blutgruppen A oder 0 [85].

3.3 Auswertung der hämodynamischen Größen

Die Auswertung der gemessenen und abgeleiteten hämodynamischen Größen werden getrennt nach Gesamtkollektiv und Respondern ausgewertet. Innerhalb der jeweiligen Gruppe erfolgt die Auswertung getrennt nach Hauptzielgrößen, und übrigen Messgrößen.

3.4 Hämodynamische Größen des Gesamtkollektiv

3.4.1 Hauptzielgrößen des Gesamtkollektivs

Die Ergebnisse der hämodynamischen Hauptzielgrößen des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 3.2 dargestellt:

n= 21	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	NO/ILO
PVR/SVR	0,1544±0,008	0,1419±0,007 p=0,259	0,1313±0,007 p=0,023	0,1345±0,006 p=0,050	0,1343±0,007 p=0,085	ns
MPAP	27,76±9,18	26,14±7,80 p=0,176	24,33±7,23 p=0,015	24,24±7,48 p=0,027	22,62±7,67 0,002	0,028
PVR	203,29±85,40	195,10±85,91 p=0,664	181,90±95,65 0,054	187,29±82,57 0,073	178,62±88,21 0,058	ns
TPG	13,57±5,65	12,62±5,27 p=0,320	11,52±5,16 p=0,013	11,76±4,66 p=0,023	11,67±5,69 0,020	ns
PCWP	14,14±6,51	13,52±5,48 p=0,295	12,71±5,35 p=0,366	12,33±5,82 p=0,204	10,67±5,29 0,003	0,004
RVSWI	10,32±4,89	9,09±4,08 p=0,027	8,40±3,18 p=0,004	8,35±3,36 p=0,003	8,52±4,35 p=0,019	ns
LVSWI	37,23±10,81	37,59±11,10 p=0,848	38,30±11,70 p=0,434	37,66±12,07 p=0,681	41,84±13,79 p=0,020	0,025

Tabelle 3.2: Hauptzielgrößen des Gesamtkollektivs (n=21) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen und Signifikanz gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. ns = nicht signifikant, PVR = Pulmonary Vascular Resistance, SVR = Systemic Vascular Resistance, MPAP = Mittlerer Pulmonalarteriendruck, TPG = Transpulmonaler Gradient, PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure, RVSWI = Right Ventricle Stroke Work Index, LVSWI = Left Ventricle Stroke Work Index.

Bei sechs der sieben Hauptzielgrößen zeigen sich signifikante Veränderungen. Der PVR wird als einzige Hauptzielgröße durch keine der Maßnahmen signifikant erniedrigt; 10 ppm NO und IP verfehlen das Signifikanzniveau jedoch nur sehr knapp.

Die PVR/SVR-Ratio wird durch 10 und 30 ppm NO signifikant erniedrigt, nicht jedoch durch IP. Bei drei Hauptzielgrößen (MPAP, PCWP und LVSWI) ergibt der Vergleich von der wirksamsten NO-Dosis und IP einen signifikant größeren Effekt durch IP.

3.4.2 Übrige hämodynamische Größen des Gesamtkollektivs

Die Ergebnisse der übrigen hämodynamischen Größen sind in Tabelle 3.3 dargestellt:

n= 21	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	NO/ILO
DPAP	20,57±6,85	20,43±6,49 p=0,962	18,24±5,29 p=0,018	18,29±5,62 p=0,017	17,10±5,58 p=0,003	ns
SPAP	37,76±12,69	34,48±10,15 p=0,111	33,05±9,49 p=0,028	32,95±9,94 P=0,025	31,52±9,84 p=0,005	ns
RCW	1,6643±0,8953	1,4410±0,7831 p=0,011	1,3162±0,6237 p=0,001	1,322±0,661 p=0,003	1,3248±0,8011 p=0,010	ns
RVSW	20,78±10,70	18,22±9,01 p=0,099	16,75±6,73 p=0,003	16,75±7,02 p=0,004	17,01±9,19 p=0,019	ns
RCWI	0,83±0,42	0,72±0,36 p=0,011	0,66±0,30 p=0,001	0,66±0,32 p=0,003	0,66±0,38 p=0,010	ns
HF	79 ± 1,59	78 ± 1,41 ns	77 ± 1,58 ns	77 ± 1,47 ns	77 ± 1,61 ns	ns
CI	2,79 ± 0,78 ns	2,68 ± 0,73 ns	2,73 ± 0,80 ns	2,70 ± 0,71 ns	2,83 ± 0,79 ns	ns
MAP	92 ± 15,91 ns	93 ± 14,87 ns	92 ± 14,89 ns	91 ± 15,27 ns	92 ± 16,45 ns	ns
SVR	1339 ± 447 ns	1361 ± 346 ns	1353 ± 380 ns	1361 ± 404 ns	1289 ± 326 ns	ns
ZVD	5 ± 2,2 ns	6 ± 2,3 ns	6 ± 2,8 ns	5 ± 2,6 ns	5 ± 2,8 ns	ns
SI	35 ± 9,6 ns	34 ± 8,1 ns	35 ± 9,0 ns	35 ± 9,0 ns	36 ± 8,6 ns	ns
LCWI	2,96 ± 1,01 ns	2,93 ± 1,03 ns	2,97 ± 1,08 ns	2,91 ± 1,03 ns	3,19 ± 1,22 ns	ns
PVRI	404 ± 165 ns	388 ± 162 ns	360 ± 176 ns	374 ± 168 ns	355 ± 171 ns	ns
SVRI	2665 ± 889 ns	2717 ± 720 ns	2707 ± 815 ns	2725 ± 879 ns	2571 ± 686 ns	ns

Tabelle 3.3: Übrige Meßgrößen des Gesamtkollektivs (n=21) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen und Signifikanz gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. ns = nicht signifikant, DPAP = Diastolischer Pulmonalarteriendruck, SPAP = Systolischer Pulmonalarteriendruck, RCW = Right Cardiac Work, RVSW = Right Ventricular Stroke Work, RCWI = Right Cardiac Work Index, HF = Herzfrequenz, CI = Cardiac Index, MAP Mean Arterial Pressure, SVR = Systemic Vascular Resistance, ZVD Zentral Venöser Druck, SI = Stroke Index, LCWI Left Cardiac Work, PVRI = Pulmonary Vascular Resistance Index, SVRI = Systemic Vascular Resistance Index.

3.4.3 Auswertung der hämodynamischen Größen des Gesamtkollektivs

- Im Gesamtkollektiv werden sechs der sieben Hauptzielgrößen signifikant beeinflusst.
- Die siebte Hauptzielgröße PVR sinkt durch Inhalation mit 10 ppm NO und Iloprost mit klarer Tendenz ab, das Signifikanzniveau wird dabei jedoch knapp verfehlt.
- Die PVR/SVR-Ratio wird durch 10 und 30 ppm NO signifikant gesenkt aber nicht durch IP. Dies Ergebnis deutet auf eine höhere pulmonale Selektivität von NO im Gesamtkollektiv hin.
- Der PCWP wird ausschließlich durch Iloprost signifikant gesenkt, nicht durch eine der angewendeten NO-Konzentrationen.
- Alle abgeleiteten Größen der Rechtsherzarbeit werden signifikant durch NO und Iloprost gesenkt.
- Die linksventrikuläre Schlagarbeitsindex wird nur durch Iloprost signifikant gesteigert.

3.5 Hämodynamische Größen der Responder

3.5.1 Hauptzielgrößen Responder

(a) PVR/SVR-Ratio

PVR/SVR	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	0,1645	0,1417	0,1296	0,1365	0,1270	
SD	± 0,0094	± 0,0083	± 0,0071	± 0,0068	± 0,0077	
Signifikanz (p)		0,041	0,008	0,022	0,009	ns

Tabelle 3.4: PVR/SVR-Ratio des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Die PVR/SVR-Ratio wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

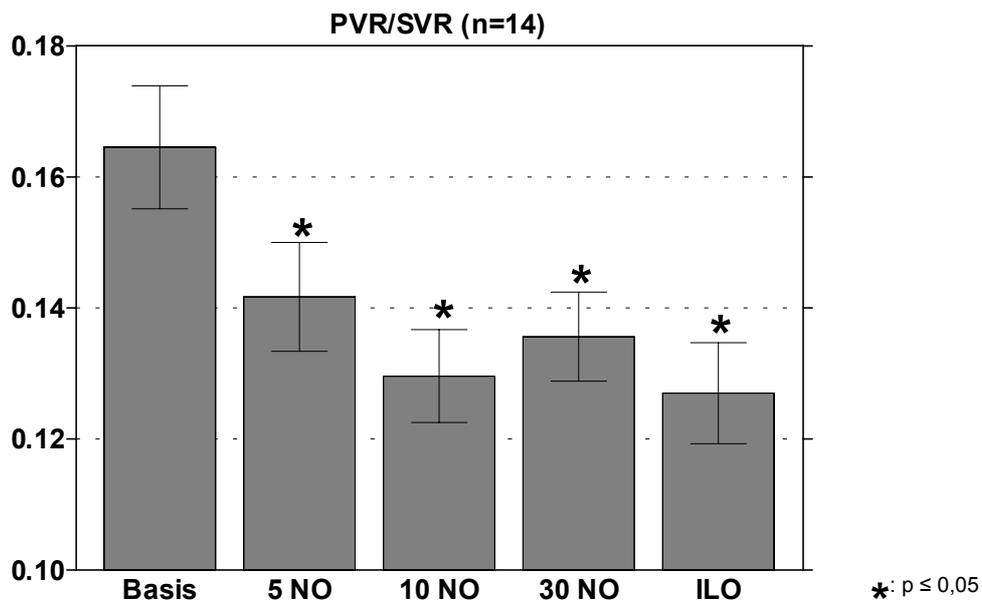


Abb 3.1: PVR/SVR Ratio des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(b) Mittlerer Pulmonalarteriendruck

MPAP	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	30,14	27,07	25,14	25,00	22,71	
SD	± 10,13	± 9,12	± 8,28	± 8,82	± 9,19	
Signifikanz (p)		0,041	0,009	0,011	0,002	0,035

Tabelle 3.5: MPAP des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der MPAP wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und IP signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt einen signifikant größeren Effekt durch IP.

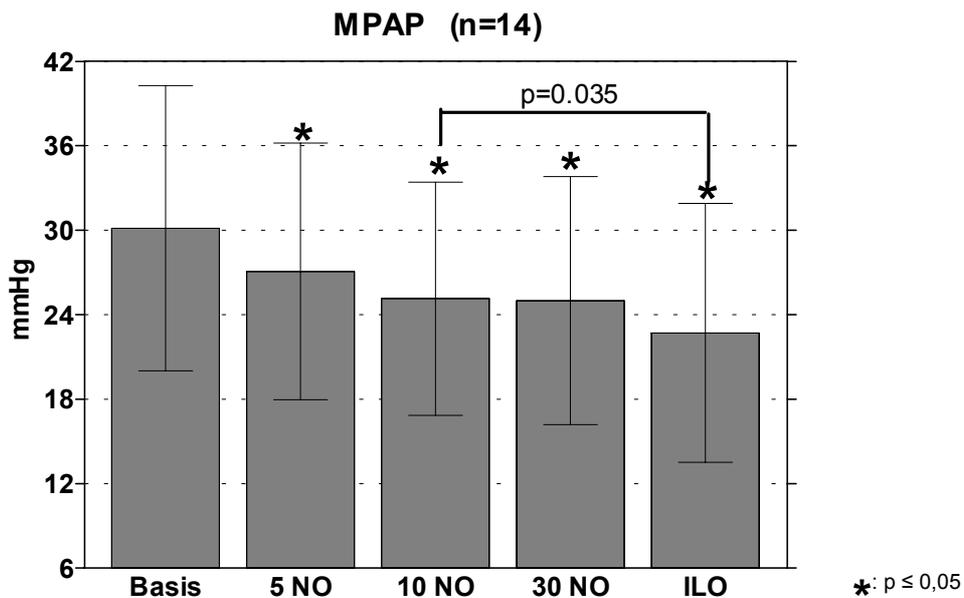


Abb 3.2: MPAP des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(c) Pulmonalvaskulärer Widerstand

PVR	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	213	183	170	173	159	
SD	± 87	± 82	± 89	± 75	± 88	
Signifikanz (p)		0,048	0,002	0,002	0,001	ns

Tabelle 3.6: PVR des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der PVR wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

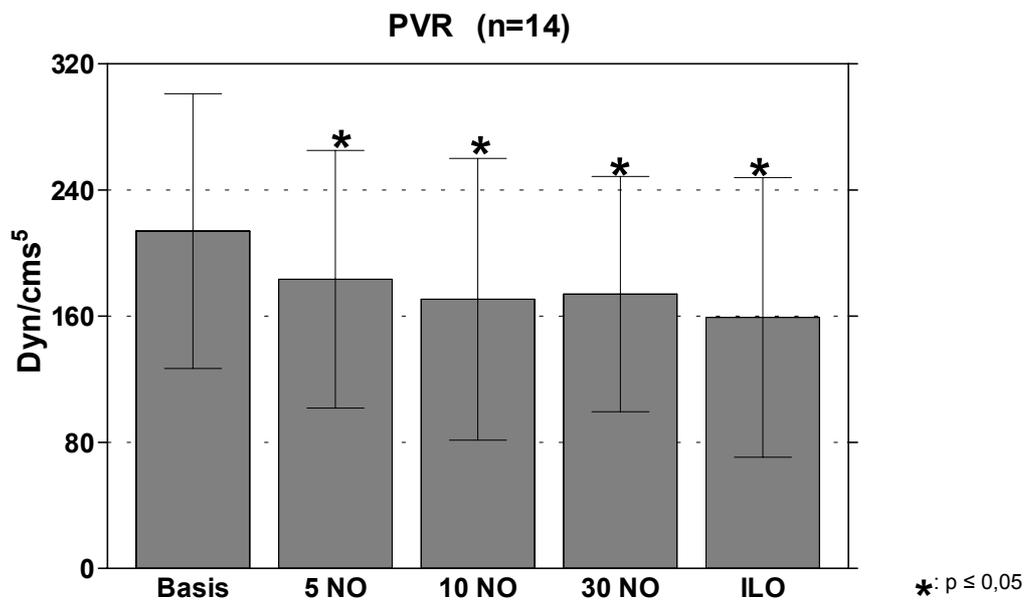


Abb 3,3: PVR des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(d) Transpulmonaler Gradient

TPG	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	14,93	13,07	12,00	12,43	11,93	
SD	± 6,08	± 6,07	± 5,38	± 4,93	± 6,33	
Signifikanz (p)		0,058	0,004	0,007	0,006	ns

Tabelle 3.7 TPG des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der TPG wird durch 10 und 30 ppm NO und Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

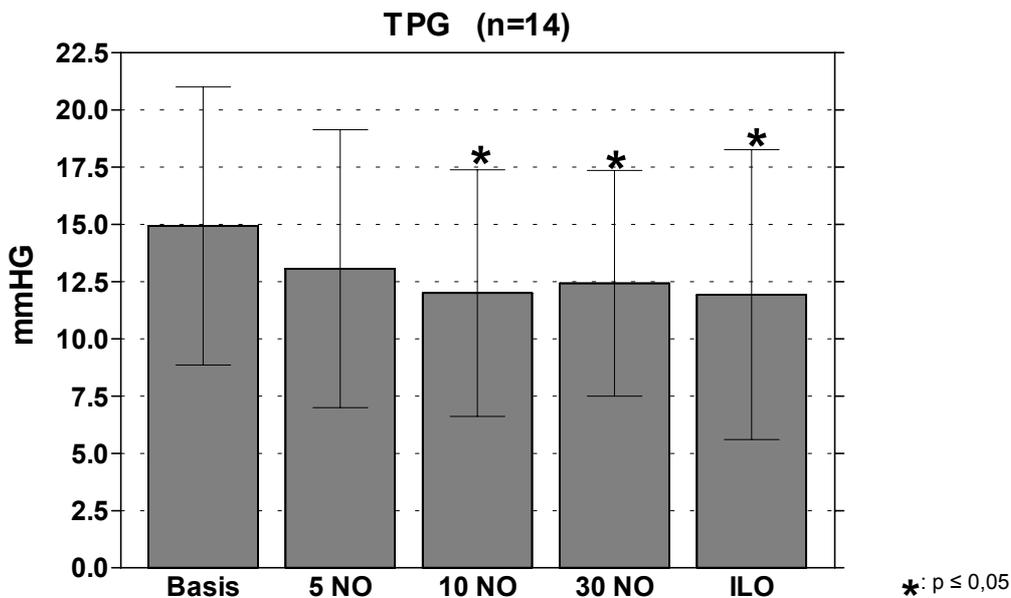


Abb 3.4: TPG des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(e) Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

PCWP	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	30 NO/ILO
Mittelwert	15,21	14	13,14	12,57	10,79	
SD	± 7,79	± 6,52	± 6,46	± 6,99	± 6,38	
Signifikanz (p)		0,138	0,306	0,169	0,012	0,017

Tabelle 3.8: PCWP des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung.

Der PCWP wird nur durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (30 ppm) und IP ergibt einen signifikant größeren Effekt durch IP.

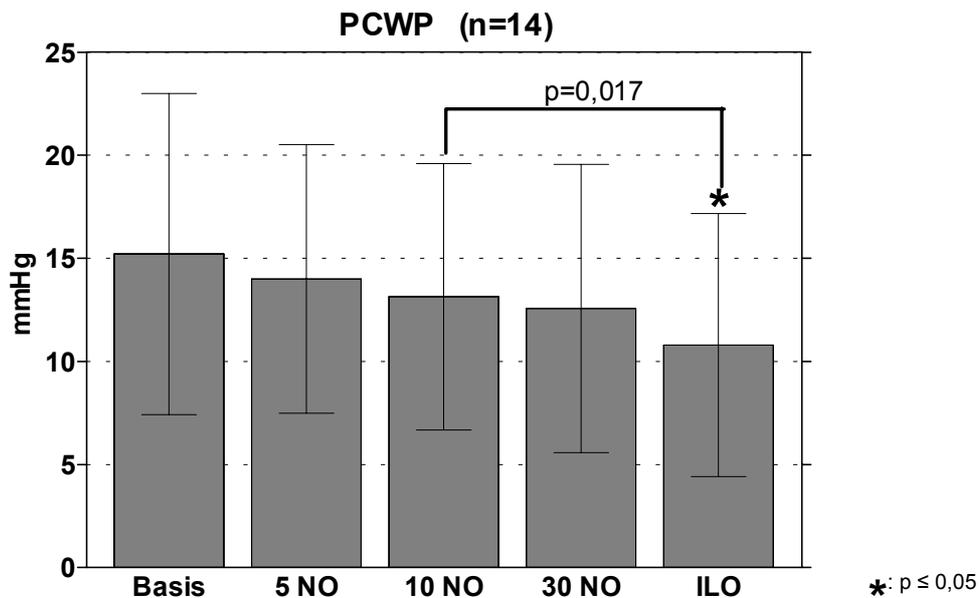


Abb 3.5: PCWP des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(f) Left Ventricular Stroke Work Index

LVSWI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	35,94	38,24	38,89	39,05	42,46	
SD	± 11,96	± 13,04	± 13,28	± 13,13	± 15,78	
Signifikanz (p)		0,198	0,084	0,109	0,016	ns

Tabelle 3.9: Left Ventricular Stroke Work Index des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der LVSWI wird durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied

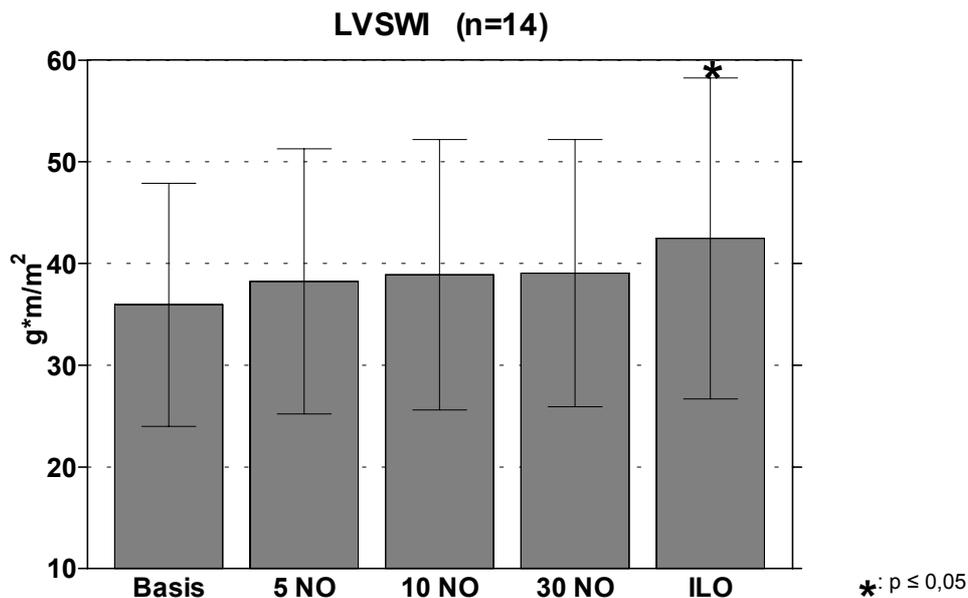


Abb 3.6: LVSWI des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

(g) Right Ventricular Stroke Work Index

RVSWI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	11,30	9,75	8,95	8,88	9,02	
SD	± 5,20	± 4,61	± 3,28	± 3,72	± 4,87	
Signifikanz (p)		0,019	0,008	0,008	0,035	ns

Tabelle 3.10: Right Ventricular Stroke Work des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der RVSWI wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied

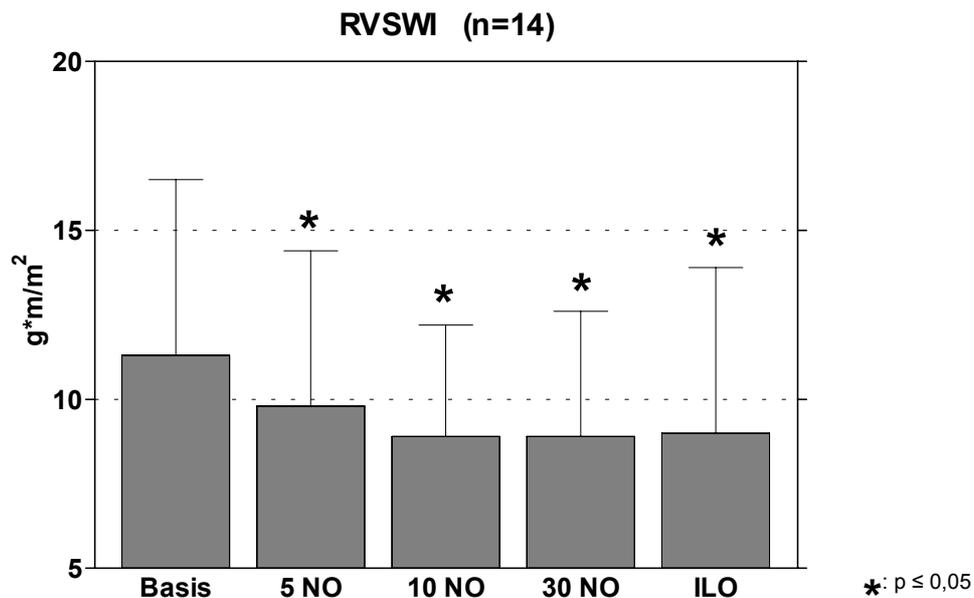


Abb 3.7: RVSWI des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

3.5.2 Übrige hämodynamische Größen Responder

(a) Hämodynamische Größen mit signifikanten Veränderungen

Diastolischer Pulmonalarteriendruck

DPAP	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	22.00	21.50	18.71	18.86	17.36	
SD	± 7.89	± 7.66	± 6.09	± 6.67	± 6.69	
Signifikanz (p)		0,752	0,018	0,015	0,004	ns

Tabelle 3.11: Diastolischer Pulmonalarteriendruck des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der diastolische Pulmonalarteriendruck wird durch 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Systolischer Pulmonalarteriendruck

SPAP	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	41,07	35,21	33,29	33,71	31,29	
SD	± 13,71	± 10,97	± 10,68	± 11,44	± 10,86	
Signifikanz (p)		0,752	0,018	0,015	0,004	ns

Tabelle 3.12: Systolischer Pulmonalarteriendruck des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der systolische Pulmonalarteriendruck wird durch 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Schlagvolumen

SV	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	68,03	69,54	70,84	70,92	74,94	
SD	± 19,87	± 17,25	± 19,67	± 18,39	± 20,59	
Signifikanz (p)		0,572	0,245	0,530	0,045	ns

Tabelle 3.13: Schlagvolumen des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Das Schlagvolumen wird durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Left Cardiac Work

LCW	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	30 NO/ILO
Mittelwert	6,19	6,35	6,43	6,49	7,08	
SD	± 2,49	± 2,34	± 2,53	± 2,32	± 2,90	
Signifikanz (p)		0,509	0,311	0,209	0,044	ns

Tabelle 3.14: Left Cardiac Work des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der LCW wird durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Left Ventricular Stroke Work

LVSW	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	72,40	76,85	78,32	78,55	85,75	
SD	± 26,31	± 27,58	± 29,06	± 28,58	± 34,34	
Signifikanz (p)		0,221	0,096	0,116	0,019	ns

Tabelle 3.15: Left Ventricular Stroke Work des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Die LVSW wird durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Right Cardiac Work

RCW	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	1,95	1,67	1,53	1,53	1,53	
SD	± 0,95	± 0,87	± 0,66	± 0,72	± 0,91	
Signifikanz (p)		0,016	0,002	0,008	0,028	ns

Tabelle 3.16: Right Cardiac Work des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Die RCW wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Right Ventricular Work Index

RVSWI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	22,92	19,78	18,10	18,04	18,32	
SD	± 11,51	± 10,35	± 7,28	± 7,93	± 10,53	
Signifikanz (p)		0,022	0,009	0,011	0,035	ns

Tabelle 3.17: Right Ventricular Work Index des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der RVSWI wird durch 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Schlagvolumenindex

SI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	33,99	34,83	35,43	35,46	37,34	
SD	± 9,73	± 8,93	± 9,88	± 9,16	± 9,37	
Signifikanz (p)		0,551	0,220	0,572	0,048	ns

Tabelle 3.18: Schlagvolumenindex des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Vergleich des Effekts der wirksamsten NO-Dosis (10 ppm) mit dem von Iloprost.

Der Schlagvolumenindex wird durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex

PVRI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	431,07	371,21	345,57	351,64	321,29	
SD	± 179,1	± 170,32	± 184,77	± 157,44	± 182,47	
Signifikanz (p)		0,078	0,002	0,002	0,001	ns

Tabelle 3.19: PVRI des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der PVRI wird durch 10 und 30 pm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Left Cardiac Work Index

LCWI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	3,06	3,16	3,24	3,22	3,50	
SD	± 1,17	± 1,14	± 1,17	± 1,06	± 1,34	
Signifikanz (p)		0,470	0,103	0,208	0,038	ns

Tabelle 3.20: Left Cardiac Work des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der LCWI wird durch 10 und 30 pm NO und durch Iloprost signifikant erhöht. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Right Cardiac Work Index

RCWI	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO	10 NO/ILO
Mittelwert	0,961	0,820	0,756	0,757	0,756	
SD	± 0,439	± 0,399	± 0,307	± 0,344	± 0,430	
Signifikanz (p)		0,016	0,003	0,008	0,028	ns

Tabelle 3.21: Right Cardiac Work Index des Responder-Kollektivs (n=14) in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen gegenüber den Ausgangswerten. In der letzten Spalte ist der Vergleich des Effektes der jeweils wirksamsten NO-Konzentration mit dem Effekt von Iloprost dargestellt. SD=Standardabweichung, ns=nicht signifikant.

Der RCWI wird durch 5, 10 und 30 ppm NO und durch Iloprost signifikant gesenkt. Der Vergleich zwischen der wirksamsten NO-Konzentration (10 ppm) und IP ergibt keinen signifikanten Unterschied.

(b) Hämodynamische Größen ohne signifikanten Veränderungen

Die Ergebnisse der hämodynamischen Größen, bei denen sich keine signifikanten Veränderungen zeigten, sind in Tabelle 3.22 dargestellt:

	Basis	5 NO	10 NO	30 NO	ILO
Herzfrequenz	85 ± 12,41	83 ± 11,19	83 ± 12,71	83 ± 11,27	83 ± 10,24
CI	2,88 ± 0,91	2,88 ± 0,81	2,95 ± 0,87	2,93 ± 0,73	3,10 ± 0,83
MAP	94 ± 17,90	94 ± 16,68	94 ± 16,08	93 ± 16,64	93 ± 18,64
SVR	1337 ± 498	1288 ± 354	1285 ± 416	1255 ± 377	1196 ± 325
ZVD	5 ± 2,38	6 ± 2,29	6 ± 2,71	6 ± 2,50	5 ± 2,47
SVRI	2678 ± 994	2586 ± 729	2533 ± 845	2520 ± 785	651

Tabelle 3.22: Meßgrößen des Responder-Kollektivs (n=14), bei denen sich keine signifikanten Veränderungen zeigten in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen gegenüber den Ausgangswerten. CI=Cardiac Index, MAP=Arterieller Mitteldruck, SVR=Systemvaskulärer Widerstand, ZVD=Zentralvenöser Druck, SVRI=Systemvaskulärer Widerstandsindex.

3.5.3 Auswertung der hämodynamischen Größen der Responder

- In der Respondergruppe werden alle sieben Hauptzielgrößen signifikant durch Iloprost beeinflusst.
- NO beeinflusst die Hauptzielgrößen MPAP, PVR, TPG, PVR/SVR und RVSWI, nicht hingegen PCWP und LVSWI.
- Iloprost zeigt den signifikant größeren Effekt auf den MPAP und den PCWP als NO.
- Iloprost und NO zeigen durch die signifikante Verringerung der PVR/SVR-Ratio einen pulmonalselektiven Effekt.
- Schlagvolumen und Schlagvolumenindex steigen nur durch Iloprost-Inhalation signifikant an.
- Sowohl NO als auch Iloprost bewirken eine Senkung der Rechtsherzarbeit, was sich in der signifikanten Senkung von RCW, RCWI, RVSW und RVSWI zeigt.
- Iloprost erzielt darüber hinaus eine signifikante Steigerung aller kalkulierten Größen der Linksherzarbeit: LCW, LCWI, LVSW und LVSWI.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwei Drittel der untersuchten Patienten reagieren mit einem Abfall des PVR von $\leq 15\%$ auf eine oder mehrere der durchgeführten Maßnahmen und sind somit Responder. Es zeigt sich also eine ausgezeichnete Wirksamkeit der verwendeten Substanzen. Der Einfluß des Blutgruppenmerkmals B auf die Verteilung der Non-Responder, wie sie von anderen Autoren beschrieben worden ist [85], erscheint möglich, ist aber in der Stichprobengröße unserer Untersuchung nicht sicher zu beurteilen.

Beide Substanzen führen zu einer pulmonalselektiven Vasodilatation, was sich durch einen signifikanten Abfall der PVR/SVR-Ratio zeigt (Abb. 3.8):

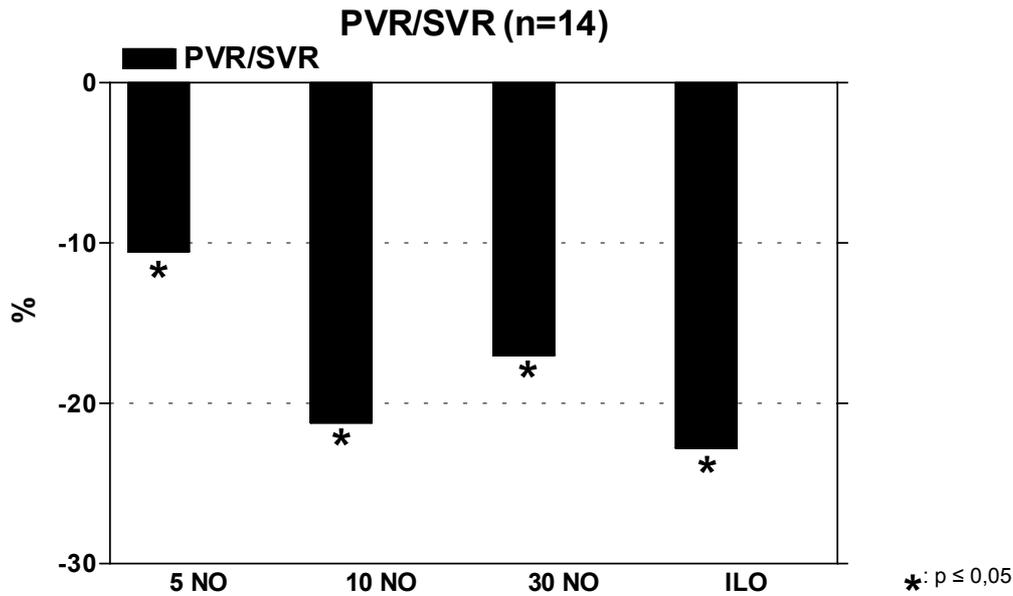


Abb 3.8: Prozentuale Veränderung der PVR/SVR-Ratio des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

Beide Therapien führen zu einer signifikanten Senkung des MPAP, ohne den MAP zu beeinflussen (Abb 3.9):

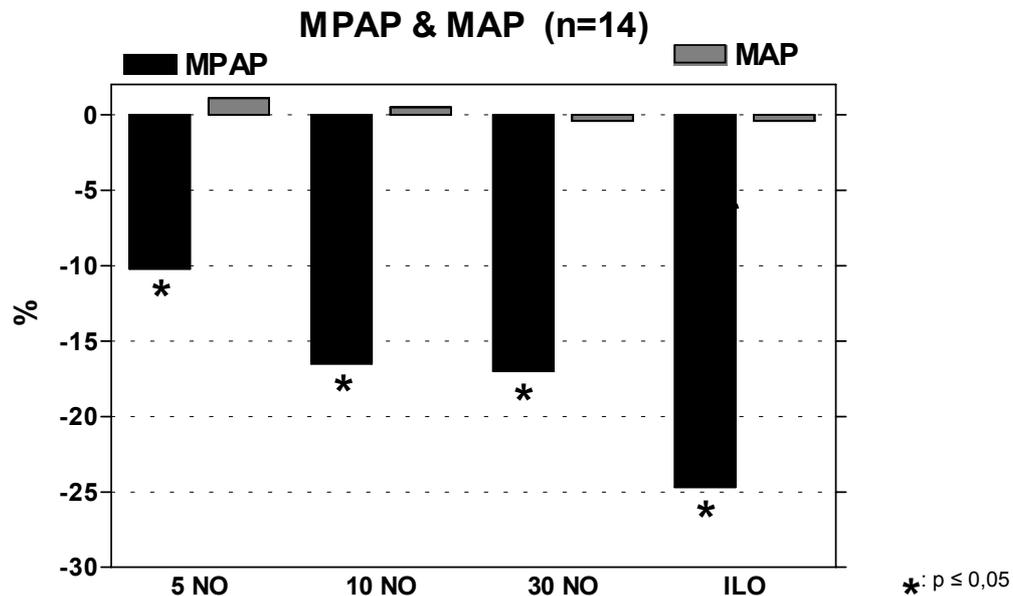


Abb 3.9: Prozentuale Veränderung von MPAP und MAP des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

Die durchgeführten Maßnahmen erreichen eine pulmonale Vasodilatation, ohne eine systemische Hypotension zu verursachen.

Beide Substanzen senken die Hauptzielpunkte PVR und TPG signifikant.

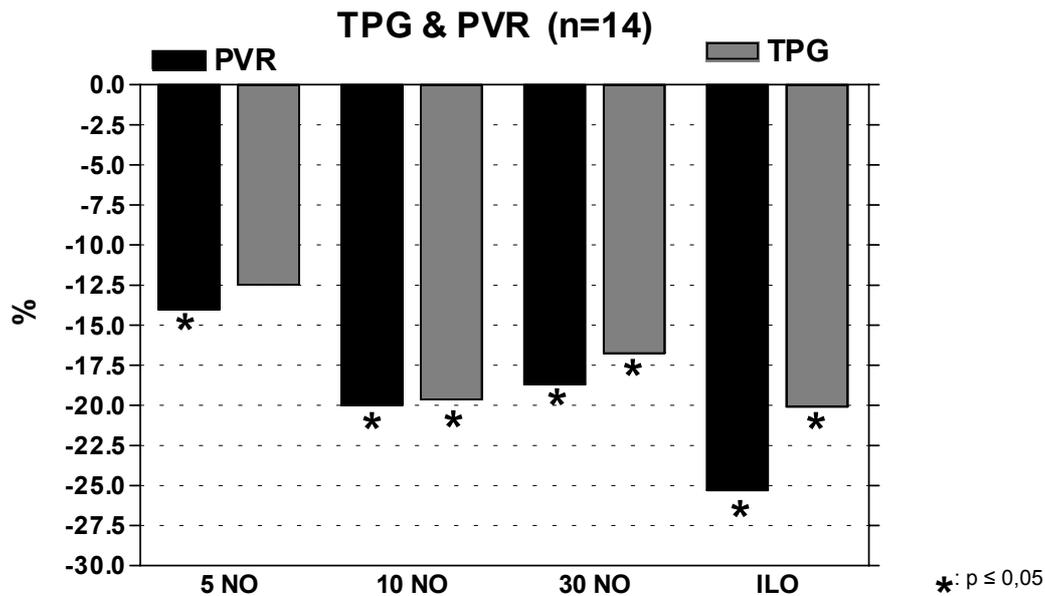


Abb 3.10: Prozentuale Veränderung von PVR und TPG des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

Der Effekt von IP auf den PVR ist größer als der Effekt der wirksamsten NO-Dosis. Der Effekt auf den TPG von IP und der wirksamsten NO-Dosis gleich ausgeprägt.

Es ist zu bemerken, daß alle sieben Hauptzielgrößen durch beide Therapien signifikant verändert werden. Iloprost senkt den MPAP und den PVR stärker als die jeweils wirksamste NO-Dosis. Der Einfluß auf den TPG ist bei der Konzentration von 10 ppm NO als wirksamster Dosierung und Iloprost gleich groß. Insgesamt kann man deshalb Iloprost als den potenteren pulmonalen Vasodilatator bezeichnen.

Der PCWP als Maß der linksventrikulären Vorlast wird durch keine der NO-Konzentrationen aber durch Iloprost signifikant erniedrigt: Dabei ist bemerkenswert, das obwohl Iloprost die linksventrikuläre Vorlast signifikant senkt, das Schlagvolumen signifikant ansteigt (Abb 3.11):

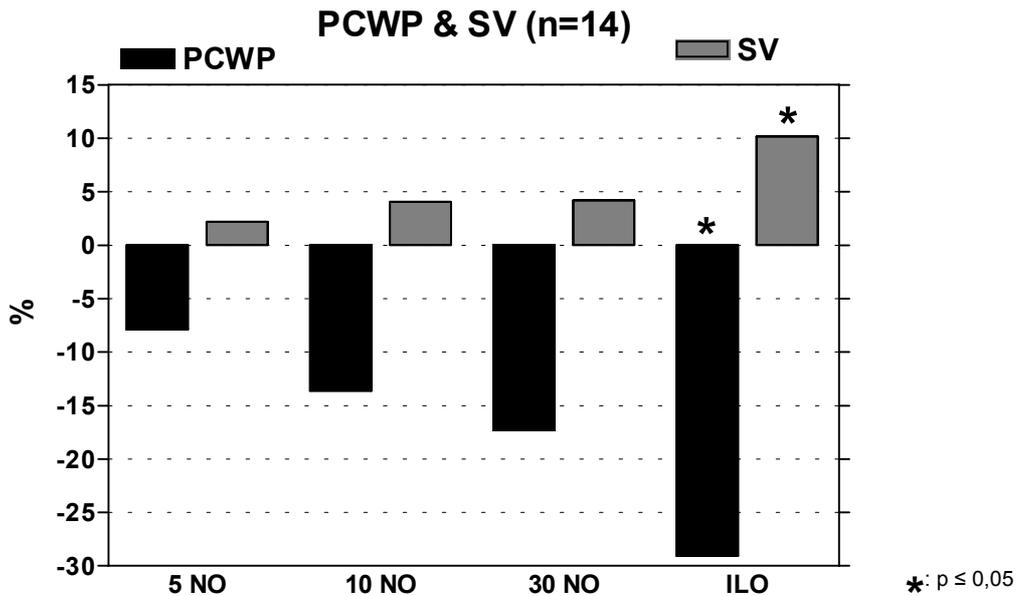


Abb 3.11: Prozentuale Veränderung von PCWP und SV des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

Der RVSWI wird von allen NO-Konzentrationen und von Iloprost signifikant gesenkt, da die rechtventrikuläre Nachlast verringert wird

Der LVSWI wird nur durch Iloprost signifikant erhöht; dies zeigt an, daß der linke Ventrikel während der Iloprost inhalation vermehrt Arbeit leisten kann (Abb. 3.12)

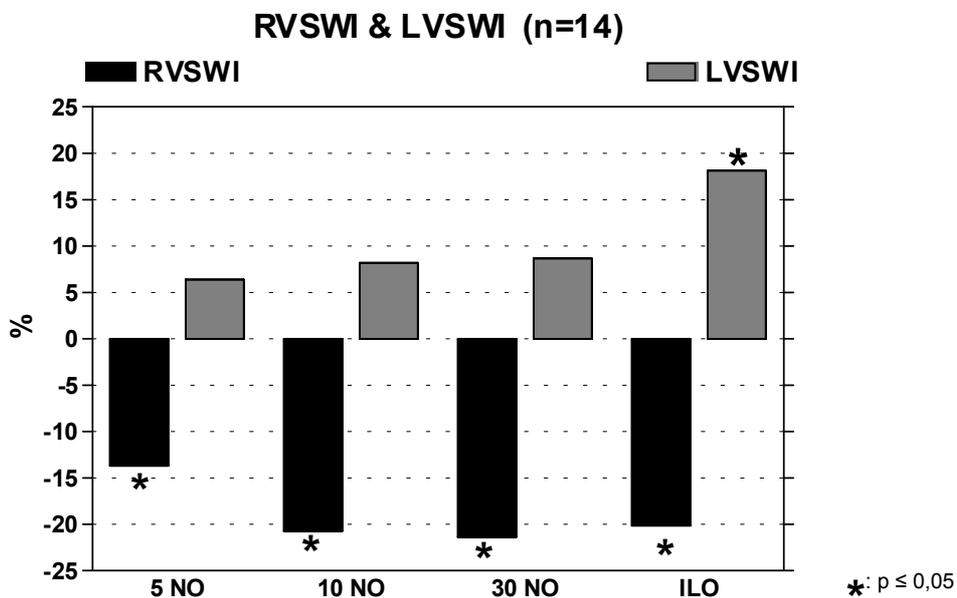


Abb 3.12: Prozentuale Veränderung von RVSWI und LVSWI des Responder-Kollektivs in Abhängigkeit von Art und Dosis der inhalierten Substanz.

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Applikation der Medikamente

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage beantworten, ob ein durch terminale Herzinsuffizienz hervorgerufener sekundärer pulmonaler Hypertonus durch Inhalation von NO und von Iloprost effektiv gesenkt werden kann. Dazu wurde NO in den Inspirationsschenkel des Beatmungsgeräts diskontinuierlich eingespeist. Die Konzentration des verabreichten NO wurde mit elektrochemischen Sensoren gemessen, die vor der jeder durchgeführten Untersuchung kalibriert wurden. Damit wurde sichergestellt, daß die exakte NO-Konzentration den Patienten zugeführt wurde.

Die Inhalation von Iloprost erfolgte über einen Jet-Vernebler. Für die Effektivität der Iloprostinhalation ist der verwendete Vernebler (Device) von entscheidender Bedeutung. Der Vergleich von Ultraschall- mit Jet-Verneblern ergab, daß die Inhalation mit Ultraschallverneblern dreimal effektiver ist als die mit Jet-Verneblern [26].

Ein großer Teil der Patienten, die aufgrund einer primärem pulmonalen Hypertonie dauerhaft mit inhalativem Iloprost behandelt werden, berichten über eine Flush-Symptomatik zu Beginn der Inhalation [30, 37, 61]. Die eingesetzten Dosen liegen dabei mit 10-20µg deutlich unter der Dosis von 50µg, die in unserer Studie verwendet wurde. Bei keinem unserer Patienten kam es zu einem derartigen Anzeichen, was die Vermutung nahelegt, daß die Applikation durch unseren Vernebler sehr ineffektiv war. Ob durch verbesserte Applikation mit speziellen Verneblern eine größere Wirkung durch Iloprost im untersuchten Krankengut zu erzielen ist, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

4.1.2 Hämodynamische Messungen

(a) HZV-Messung

Die Ermittlung des Herzzeitvolumens erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Thermodilutionsmethode und wurde nach der Stuart-Hamilton-Gleichung errechnet:

$$CO = \frac{K \cdot C_T \cdot 60 \cdot V_i \cdot (T_B - T_i)}{\int_0^T \Delta T_B(t) dt + C}$$

Ungenauigkeiten bei dieser Art der Messung können durch die Art des Injektates (K), des Injektatvolumens (V_i), der Patienten- (T_B) oder Injektat-Temperatur (T_i), der Injektatwiedererwärmung (CT), der Injektionstechnik oder der Thermistorfaktoren resultieren. Zur Ermittlung des CO wurden fünf Messungen vorgenommen, von denen die höchste und niedrigste verworfen wurde, aus den übrigen wurde der Mittelwert gebildet. In Anlehnung an die Arbeitsgruppe um CONWAY wurde in der vorliegenden Arbeit eine Abweichung des Herzzeitvolumens von $\pm 10\%$ toleriert [16].

In unserem Patientengut ist die Messung des CO aus verschiedenen Gründen mit besonderer Ungenauigkeit behaftet: Das Herzzeitvolumen ist bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz niedrig, häufig besteht eine Mitralregurgitation und viele dieser Patienten haben eine absolute Arrhythmie. Dennoch gilt die Thermodilutionsmessung zur Bestimmung des CO auch im Patientenkollektiv mit schwerer Herzinsuffizienz immer noch als Methode der Wahl.

(b) PCWP-Messung

In der vorliegenden Untersuchung dient der PCWP aufgrund der Extrapolationskette: $PCWP \cong LAP \cong LVEDP \cong LVEDV$ zur Abschätzung der linksventrikulären Vorlast. Der PCWP gibt den LAP nur dann wieder, wenn der Pulmonalkatheter in der Westzone III liegt [89]. Da die Platzierung des Pulmonalarterienkatheters in unserem Patientengut mit hochgradiger Herzinsuffizienz oft schwierig war, ist es möglich, daß bei einigen der untersuchten Patienten diese Tatsache nicht gegeben war und demzufolge der PCWP den LAP nicht wiedergegeben hat. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz liegt

des weiteren eine linksventrikuläre Compliancestörung und häufig eine begleitende Mitralinsuffizienz aufgrund der Gefügedilatation vor. Diese beiden Umstände schränken die Aussagekraft des PCWP und der abgeleiteten Größen in die der PCWP eingeht (PVR, TPG) in besonderem Maße ein.

4.2 Responder - Non-Responder.

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden wie hoch der Anteil von Respondern auf die Inhalation von NO und von Iloprost ist. In unserer Studie reagierten zwei Drittel der Patienten effektiv auf die angebotene Therapie mit NO und Iloprost. Damit hat sich in unserer Untersuchung herausgestellt, daß der Einsatz der pulmonalselektiven Vasodilatoren NO und Iloprost ein vielversprechender Behandlungsansatz sekundärer, durch Herzinsuffizienz verursachter, pulmonaler Hypertonie ist.

Die Quote von 33% Non-Respondern, die wir in unserer Studie ermittelt haben, deckt sich gut mit den Beobachtungen anderer Autoren, die einen Anteil von 9-55% von Non-Respondern für die NO-Therapie im ARDS gefunden haben [7,56, 71, 72].

Die Tatsache, daß 4 von 7 Non-Respondern das Blutgruppenmerkmal B aufweisen, es allerdings bei keinem von 14 Respondern auftaucht, deckt sich gut mit der Erhebung von Weimann [85]: hier wurden retrospektiv 138 Patienten, die NO als Therapie im ARDS erhielten, untersucht. Dabei wurde festgestellt, das bei den Patienten mit Blutgruppe B oder AB der Anteil an Non-Respondern 67% betrug, bei Patienten mit Blutgruppe 0 oder A hingegen die Quote von Non-Respondern nur 27 % war.

4.3 Vergleich der Effektivität

Die vorliegende Studie verglich die Effektivität von 5, 10, und 30 ppm NO mit der

von inhalativem Iloprost anhand der Parameter PVR, MPAP und TPG. Alle dieser Zielgrößen werden durch NO und Iloprost signifikant gesenkt, ohne daß der arterielle Mitteldruck dabei abfällt (Abb3.9). Aus mehreren Gründen stellt Iloprost im untersuchten Patientengut die effektivere Therapie gegenüber NO dar:

MPAP und PVR, zwei der drei Größen, die für die Beurteilung der Effektivität entscheidend sind, werden durch Iloprost stärker beeinflusst als durch NO (Abb3.9 und Abb 3.10). Dies spricht für einen ausgeprägteren Effekt durch Iloprost verglichen mit dem der drei untersuchten NO-Dosierungen.

TPG, der dritte für den Vergleich der Effektivität wichtige Parameter, wird durch die wirksamste NO-Konzentration (10 ppm) und Iloprost gleich stark gesenkt. Dabei ist allerdings auch der Einfluß von NO und Iloprost auf den PCWP zu berücksichtigen: (TPG = MPAP – PCWP)

Mit abnehmenden PCWP steigt bei konstantem MPAP der TPG. Iloprost senkt den PCWP signifikant, NO tut dies nicht; trotzdem ist die Verringerung des TPG durch Iloprost ebenso groß wie die durch die wirksamste NO-Konzentration. Auch dies ist ein Hinweis dafür, daß Iloprost wirksamer ist als NO.

NO zeigt bei allen drei Parametern eine charakteristische Dosiswirkungsbeziehung: der Effekt von 5 ppm zu 10 ppm nimmt deutlich zu, die weitere Erhöhung der Konzentration auf 30 ppm steigert die Wirkung jedoch nicht mehr. Diese Tatsache ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden [10, 70]. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß höhere Konzentrationen als 30 ppm NO auch keinen größeren Effekt erzielen würden. Somit scheint NO unabhängig von dem speziellen Konzentrationsbereich, den wir untersucht haben, die weniger wirksamere Substanz zur Behandlung der sekundären pulmonalen Hypertonie aufgrund von terminaler Herzinsuffizienz zu sein.

4.4 Pulmonale Selektivität

Die Abnahme der PVR/SVR-Ratio ist ein Maß für die pulmonale Selektivität der erzeugten Vasodilatation [40]. Durch alle in unserer Studie durchgeführten Maßnahmen kam es zu einer deutlichen Abnahme der PVR/SVR-Ratio, am

ausgeprägtsten durch 10ppm NO und Iloprost (Abb 3.8). Das zeigt, daß sowohl NO als auch Iloprost-Inhalation in gleicher Weise im untersuchten Kollektiv eine pulmonalselektive Vasodilatation erreichen, ohne den systemischen Blutdruck zu beeinflussen (Abb. 3.9).

4.5 Linksventrikuläre Vorlast

Der PCWP gilt als etablierter Parameter zur Abschätzung für die linksventrikuläre Vorlast [89]. Alle NO-Konzentrationen senken den PCWP tendenziell ab. Durch Iloprost wird der PCWP sogar signifikant gesenkt. Die linksventrikuläre Vorlast wird also durch die pulmonale Vasodilatation gesenkt, wobei Iloprost den deutlich größeren Effekt entfaltet.

Diese Tatsache steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren, die durch pulmonale Vasodilatation bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz einen Anstieg des PCWP gemessen haben:

1. Haraldson beobachtete bei 10 Patienten, die zur Herztransplantation evaluiert wurden, unter Inhalation von 40 ppm NO und von 10 µg/ml PGI₂ einen signifikanten Anstieg des PCWP bei unverändertem MPAP [33]. Der mittlere Ausgangs-PVR war 437 dyn*sec*cm⁵. In unserem Patientenkollektiv war der mittlere Ausgangs-PVR 213 dyn*sec*cm⁵.
2. Kieler-Jensen beobachtete an 10 Patienten einen signifikanten Abfall des TPG unter Inhalation mit 20, 40 und 80 ppm NO, der ausschließlich auf einen Anstieg des PCWP zurückzuführen war; der MPAP blieb auch in dieser Studie unverändert, Schlagvolumen und Cardiac Output änderten sich auch nicht. Das Patientenkollektiv hatte einen mittleren PVR von 472 dyn*sec*cm⁵ [43].
3. Pagano beschrieb einen signifikanten Abfall des TPG unter Inhalation von 10 und 20 ppm NO. Dies resultierte aus einem Abfall des MPAP und einem geringfügigen Anstieg des PCWP. Beide Veränderungen hatten keine statistische Signifikanz. Die Summe beider Effekte erbrachte allerdings eine

statisch signifikante Senkung des TPG. Der mittlere Ausgangs-PVR in dieser Studie war $288 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^5$ [63]

4. In unserer Studie wurde der PCWP eindeutig durch NO und signifikant durch Iloprost gesenkt, der MPAP fiel durch beide Substanzen signifikant ab.

Faßt man die Ergebnisse der vier Studien zusammen so ergibt sich folgendes: in allen Studien wurde durch pulmonalvaskuläre Vasodilatation ein signifikanter Abfall des TPG erreicht. Bei sehr hohem Ausgangsniveau des PVR (Haraldson 437, Kieler-Jensen $472 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^5$) ist dieser Effekt im wesentlichen auf den Anstieg des PCWP bei unverändertem MPAP zurückzuführen.

In der Untersuchung von Pagano ist der mittlere Ausgangs-PVR deutlich niedriger. Hier resultiert der Abfall des TPG aus der Summe zweier Effekte: Abfall des MPAP bei gleichzeitigem Anstieg des PCWP.

In unserer Studie ist das Ausgangsniveau noch niedriger als bei Pagano. Der TPG fällt hier ab, weil der MPAP signifikant gesenkt wird und obwohl der PCWP fällt.

Möglicherweise beruhen die Unterschiede in der Reaktion auf die inhalative Vasodilatation dieser verschiedenen Patientengruppen auf einer unterschiedlichen pathophysiologischen Form der pulmonalen Hypertonie:

Auf der WHO Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 1998 in Evian ist eine neue diagnostische Klassifikation eingeführt worden: [79]

1. Pulmonale arterielle Hypertonie	1.1 Primäre pulmonale Hypertonie (PPH, sporadisch, familiär) 1.2 Pulmomale arterielle Hypertonie bei Risikofaktoren
2. Pulmonale venöse Hypertonie	2.1 Linksseitige atriale oder ventrikuläre Herzkrankheit 2.2 Linksseitige valvuläre Herzkrankheit 2.3 Extrinsische Kompression der zentralen Pulmonalvenen (fibrosierende Mediastinitis, mediastinale Lymphadenopathie, Tumoren 2.4 Pulmonale veno-okklusive Lungenkrankheit
3. Pulmonale Hypertonie im Rahmen von Lungenkrankheiten und/oder Hypoxämie	3.1 Chronisch obstruktive Lungenkrankheit 3.2 Diffuse parenchymatöse Lungenkrankheit 3.3 Schlaf-assoziierte Krankheit 3.4 Zentrale alveoläre Hypoventilation 3.5 Chronische Höhenexposition 3.6 Neonatale Lungenkrankheiten
4. Chronisch embolische pulmonale Hypertonie (CEPH)	
5. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungengefäßkrankheiten	5.1 Entzündlichbedingt (Sarkoidose, Histiozytose X, Schistosomiasis) 5.2 pulmonale kapilläre Hämangiomatose

Tabelle 4.1 Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach WHO

Dabei wurden auf die Begriffe „primäre“ und „sekundäre“ pulmonale Hypertonie verzichtet. Ein wesentlicher Aspekt dieser Einteilung ist die pathophysiologische Qualität der pulmonalen Zirkulationseinschränkung. Bei der pulmonalvenösen Hypertonie infolge von linksventrikulärer Herzkrankheit (Tabelle 4.1 Punkt 2.1) liegt ein Rückstauphänomen des insuffizienten linken Ventrikels vor. Die pulmonalarterielle Hypertonie hingegen ist hauptsächlich durch die pulmonale Vasokonstriktion bedingt.

Während bei unseren Patienten die pulmonalvenöse Komponente im Vordergrund steht, kann bei den Studien von Haraldson und Kieler-Jensen aufgrund des sehr viel höheren Ausgangsniveaus des PVR vermutet werden, daß auch eine erhebliche pulmonalarterielle und damit vasokonstriktive Belastung vorliegt. Die Konsequenzen für die Umverteilung der intrathorakalen Blutvolumina, die durch die inhalative Vasodilatation hervorgerufen werden, sind folgendermaßen vorstellbar:

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: rechtsatriales und -ventrikuläres enddiastolisches Volumen (RAEDV, RVEDV) pulmonales Blutvolumen (PBV) und linksatriales und -ventrikuläres enddiastolisches Volumen (LAEDV, LVEDV) (Abb 4.1.) Diese Einzelkomponenten sind im Lungenkreislauf in Serie geschaltet [73]

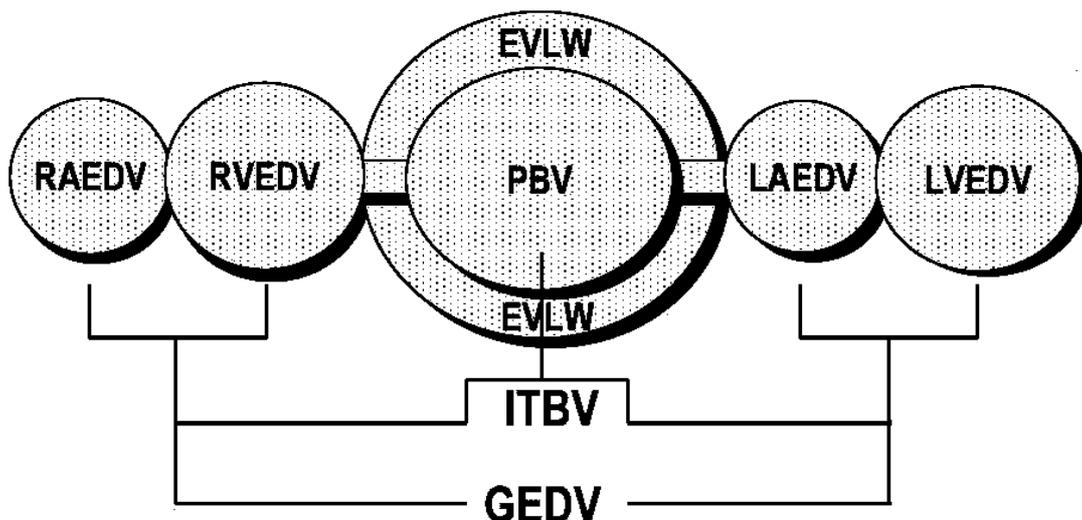


Abb:4.1 Intrathorakale Zirkulationskompartimente: RAEDV/LAEDV= rechts/links-atriales

enddiastolisches Volumen, RVEDV/LVEDV rechts/links-ventrikuläres enddiastolisches Volumen, PBV pulmonales Blutvolumen, ITBV intrathorakales Blutvolumen, GEDV globales enddiastolisches Volumen, EVLW extravaskuläres Lungwasser.

Die inhalative Vasodilatation erhöht den Gesamtdurchmesser pulmonaler Gefäße, dadurch kann die Lunge mehr Blut aufnehmen, das pulmonale Blutvolumen (PBV) steigt an. Liegt im wesentlichen ein pulmonalarterieller Hypertonus vor, führt die Verminderung der rechtsventrikulären Nachlast durch die inhalative Vasodilatation zu einer verbesserten rechtsventrikulären Performance mit Abnahme von RAEDV und RVEDV und Anstieg von PBV. Dies führt zu einem vermehrten Transport von Blut durch die Lunge zum linken Herzen, was einen Anstieg von LAEDV und LVEDV bewirken könnte, infolge dessen steigt die linksventrikuläre Vorlast an und der PCWP nimmt zu.

Liegt eine vorwiegend pulmonalvenöse Hypertonie vor, führt die pulmonale Vasodilatation mit Anstieg des PBV dazu, daß sich der insuffiziente linke Ventrikel retrograd entlastet. Dadurch sinken LAEDV und LVEDV ab, was zu einer Abnahme des PCWP führt.

Das könnte die Erklärung dafür sein, daß sich PCWP und MPAP in den vier genannten Untersuchungen in Abhängigkeit zum mittleren Ausgangs-PVR der jeweiligen Patientengruppe so unterschiedlich verhalten:

Bei den beiden Untersuchungen mit hohem PVR ist von einer erheblichen pulmonalarteriellen Komponente des pulmonalen Hypertonus auszugehen, deshalb sinkt hier der TPG aufgrund des Anstiegs vom PCWP bei unverändertem MPAP.

In der Untersuchung von Pagano mit weniger hohem Ausgangs-PVR sinkt der TPG einerseits durch Anstieg des PCWP andererseits durch Abfall des MPAP, was bedeuten könnte, daß diese Patienten eine Mischform aus pulmonalarteriellem und pulmonalvenösem Hypertonus haben.

In unserer Untersuchung mit noch niedrigerem Ausgangs-PVR liegt eine hauptsächlich pulmonalvenöse Störung vor, deshalb fällt der TPG hier durch den Abfall des MPAP obwohl der PCWP auch sinkt.

Die Abschätzung der linksventrikulären Vorlast durch den PCWP ist mit erheblichen Unzuverlässigkeiten belastet [74], da die zu betrachtende Zielgröße

“Vorlast” ein Volumen und kein Druck ist. Insbesondere für die untersuchten Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ergeben sich spezielle Unschärfen in der Extrapolationskette: $PCWP \cong LAP \cong LVEDP \cong LVEDV$, denn durch das Vorliegen einer pulmonalen Hypertension ist die Annahme: $PCWP \cong LAP$ deutlich eingeschränkt; durch die linksventrikuläre Compliancestörung infolge der terminalen Herzinsuffizienz gilt ein besonderer Vorbehalt für die Annahme: $LVEDP \cong LVEDV$.

Ferner ist bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten häufig die Mitralklappe insuffizient, wodurch eine weitere Verminderung der Aussagekraft des PCWP gegeben ist.

Es ist deshalb erforderlich die gemachten Beobachtungen durch geeignetere Verfahren zu untersuchen: die beobachteten Phänomene müssen in weiteren Studien mit volumetrischem Monitoring wie z. B. dem COLD-System aufgeklärt werden. Nur so können die einzelnen Komponenten des pulmonalen Kreislaufes und ihre Veränderungen unter inhalativer Vasodilatation exakt erfaßt werden. Außerdem wäre auch eine zuverlässige Aussage bezüglich des Einflusses auf die linksventrikuläre Vorlast unter pulmonalselektiver Vasodilatation möglich.

Trotz der genannten Einschränkungen ist aber der Schluß gestattet, das sich die linksventrikuläre Vorlast unter inhalativer Vasodilatation bei unseren Patienten vermindert. Entgegen den Erwartungen geht diese Abnahme der Vorlast mit einer Zunahme des Schlagvolumens bei Iloprostinalation einher (Abb 3.11). Diese Tatsache läßt sich nicht dadurch erklären, daß sich die Patienten auf dem absteigenden Schenkel der Frank-Straub-Starling-Kurve befanden und deshalb eine Reduktion der Vorlast zu einer Zunahme des Schlagvolumens führt. Alle Patienten waren hämodynamisch stabil und kamen elektiv zu der Untersuchung. Wären die Patienten auf dem abfallenden Schenkel der Vorlast- Schlagvolumen-Kurve spräche das für eine Dekompensation.

Die Patienten kamen nüchtern zu der Untersuchung, der ZVD war zu Beginn der Untersuchung im Mittel 5 mmHG. Daher ist eine Volumenüberladung sehr unwahrscheinlich.

Der insuffiziente Ventrikel hat aufgrund der Compliancestörung einen abgeflachten Kurvenverlauf der Frank-Straub-Starling-Kurve, dadurch wirken sich Veränderungen der Vorlast geringer aus als beim gesunden Ventrikel. Es ist

deshalb sehr unwahrscheinlich, daß die Zunahme des Schlagvolumens ausschließlich Effekt einer Veränderung der Vorlast ist.

Dies legt also die Vermutung nahe, daß es einen moderaten positiv inotropen Effekt von Iloprost gibt, der die Zunahme des Schlagvolumens erklärt: Inhaliertes Iloprost wird zu einem geringen Teil in die systemische Zirkulation und damit in den linken Ventrikel „ausgewaschen“. Dieser „spill over“ [33] führt möglicherweise zu einer positiv inotropen Wirkung am linken Ventrikel, wie kürzlich tierexperimentell für inhalatives Iloprost gezeigt wurde [12]. Damit entfaltet inhaliertes Iloprost bei unseren Patienten einen ausgesprochen positiven Nettoeffekt für den insuffizienten linken Ventrikel: Senkung des pulmonalen Hypertonus und moderate positiv inotrope Wirkung. Deshalb scheint das inhalative Behandlungskonzept auch für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz als ambulante Therapie beim „bridging to transplant“ eine außerordentlich vielversprechende Therapieoption zu sein.

4.6 Kardiale Arbeitsindizes

In der vorliegenden Arbeit sollten die Auswirkungen inhalativer Vasodilatation auf die Arbeitsindizes des rechten und linken Herzens untersucht werden. Die Einflüsse sind in Abb 3.12 dargestellt. Der RVSWI wird durch alle NO-Konzentrationen tendenziell und durch Iloprost signifikant gesenkt.

Beim LVSWI zeigen sich keine deutlichen Einflüsse durch NO, Iloprost hingegen bewirkt einen signifikanten Anstieg.

Diese Beobachtungen lassen sich folgendermaßen intrerpretieren:

Durch die pulmonale Vasodilatation sinkt die Nachlast des rechten Herzens, daher braucht das rechte Herz weniger zu arbeiten, der Arbeitsindex nimmt demzufolge ab.

Daß der LVSWI durch Iloprost signifikant ansteigt, obwohl die Vorlast des linken Herzens reduziert wird, kann als Ausdruck einer positiv inotropen Wirkung durch inhalatives Iloprost gewertet werden. Diese Beobachtung steht in guter Übereinstimmung mit aktuellen tierexperimentellen Daten, die einen positiv inotropen Effekt von inhaliertem Iloprost gezeigt haben [12].

4.7 Therapeutische Relevanz

Beide eingesetzten Pharmaka sind pulmonalselektive Vasodilatoren und zur Therapie sekundärer pulmonaler Hypertonie geeignet.

Die Therapie mit NO erfordert eine inspiratorische Messung von NO und NO₂ und ist deshalb mit einem erheblich größeren technischen Aufwand verbunden als die Iloprostinhalation. NO muß aufgrund der kurzen Halbwertszeit kontinuierlich inhaliert werden, somit ist die Therapie mit NO nur am intubierten oder tracheotomierten, beatmeten Patienten durchführbar und beschränkt sich so auf den intensivmedizinischen Bereich.

Die Pharmakokinetik von inhaliertem Iloprost gestattet eine Therapie mit mehreren Einzelinhalationen pro Tag, wie sie bei vielen Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie bereits ambulant durchgeführt wird. Iloprost eignet sich also ebenso zur ambulanten Therapie von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie.

Ob eine Kombination verschiedener pulmonalvaskulärer Vasodilatoren einen synergistischen Effekt hat, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen: eine Studie bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie aufgrund von angeborenen Herzvitien erbrachte keinen synergistischen Effekt von NO und Iloprost [69]. Eine andere Untersuchung erbrachte eine Wirkungsverstärkung inhalativer Iloprosttherapie durch die Kombination mit dem PDE 5-Hemmer Sildenafil [88].

4.8 Schlußfolgerung

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Schlußfolgerungen zu ziehen:

- Inhalatives Iloprost und NO sind pulmonalselektive Vasodilatoren.
- Für zwei Drittel der Patienten mit sekundärer, durch Herzinsuffizienz verursachter, pulmonaler Hypertonie stellen beide Medikamente eine effektive Therapie dar.
- Iloprost bewirkt eine wirkungsvollere pulmonalselektive Vasodilatation als NO.
- Iloprost senkt im Gegensatz zu NO die linksventrikuläre Vorlast signifikant.
- Iloprost wirkt im Gegensatz zu NO positiv inotrop.
- Die Therapie mit Iloprost ist technisch wesentlich einfacher durchzuführen als

die NO-Inhalation.

- Eine ambulante Behandlung des sekundären pulmonalen Hypertonus ist mit Iloprost möglich, mit NO-Inhalation nicht.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Wirkung von inhalativ verabreichtem Iloprost und drei inhalativen NO-Konzentrationen auf die Hämodynamik von 21 Patienten, die zur Herztransplantation evaluiert wurden.

Eine effektive pulmonalselektive Vasodilatation durch beide Therapien konnte durch die Abnahme der PVR/SVR-Ratio gezeigt werden.

In der untersuchten Patientengruppe wurde eine Quote von 33% Non-Respondern ermittelt, eine Prädisposition für Patienten mit dem Blutgruppenmerkmal B erscheint dabei wahrscheinlich.

Der Vergleich von pulmonalvaskulärem Widerstand, mittlerem Pulmonalarteriendruck und transpulmonalem Gradienten ergab eine höhere Effektivität für Iloprost gegenüber den angewendeten NO-Konzentrationen; die Dosis-Wirkungsbeziehung, die sich für NO in unserer Untersuchung zeigte, legt die Vermutung nahe, daß auch andere als die verwendeten NO-Dosierungen keine größere Effektivität zeigen würden.

Die linksventrikuläre Vorlast wird im untersuchten Patientengut gesenkt, insbesondere durch Iloprost. Dabei ist besonders bemerkenswert, daß dies mit einer signifikanten Schlagvolumenerhöhung durch Iloprost einhergeht. Dies kann als Hinweis auf eine positiv inotrope Wirkung von Iloprost gewertet werden.

Die Rechtsherzarbeit wird durch alle Maßnahmen gesenkt, was Ausdruck der verminderten rechtventrikulären Nachlast ist. Die Linksherzarbeit bleibt durch NO weitgehend unverändert und wird durch Iloprost signifikant erhöht, was auch als Ausdruck der potentiell positiv inotropen Wirkung der Substanz gewertet werden kann.

Iloprost-Inhalation bietet klare Vorteile gegenüber der NO-Beatmung: sie ist effektiver und technisch wesentlich einfacher durchzuführen. Zudem entfaltet sie vermutlich einen moderaten positiv inotropen Effekt, der im untersuchten Kollektiv sehr wünschenswert erscheint. Weiterhin ist sie auch am nicht-intubierten Patienten durchführbar. Die ambulante Behandlung sekundärer pulmonaler Hypertonie mit Iloprost-Inhalation ist möglich und stellt somit einen

vielversprechenden Therapieansatz im „bridging to transplant“ dar.

Es sind weitere Untersuchungen zu fordern:

Die Umverteilung des Blutes in den pulmonalen Zirkulationskompartimenten sollte durch volumetrische hämodynamische Messungen erfaßt werden, um genauere Aussagen über die physiologischen Wirkungen pulmonalselektiver Vasodilation zu ermöglichen.

Es ist zu untersuchen, ob sich durch die Kombination der Anwendung von Iloprost und NO oder anderer pulmonaler Vasodilatoren wie Sildenafil ein synergistischer Effekt erzielen läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Anggard E** Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994 May 14 343:8907 1199-206
2. **Atz AM, Adatia I, Wessel DL** Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. *Ann Thorac Surg* 1996 Dec 62:6 1759-64
3. **Auyanwu-E, Dittrich-H, Giesecking-R, Enders-HJ.** Ultrastructural changes in the human lung following cardiopulmonary bypass. *Basic Res Cardiol* 1982 May-Jun 77:3 309-22
4. **Baldovinos A, Kalangos A, Sierra J, et al.** Is partially reversible pulmonary hypertension a contraindication for heart transplantation? *Transplant Proc* 2000 Mar 32:2 468-9
5. **Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, Diehm C, Heisig G, Held K, Mahfoud Y, Morl H, Rucker G** Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol* 1991 Oct-Dec 10:4 229-32
6. **Bauer-MA, Utell-MJ, Morrow-PE, Speers-DM, Gibb-FR.** Inhalation of 0,3 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1986 Dec 134:6 1203-8
7. **Benzing A, Mols G, Guttman J, Kaltofen H, Geiger K** Effect of different doses of inhaled nitric oxide on pulmonary capillary pressure and on longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in ARDS *Br J Anaesth* 1998 Apr 80:4 440-6
8. **Benzing-A, Geiger-K.** Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 Oct 38:7 640-5
9. **Bergström et al Bergström S., Ryhage R., Samuelsson B. Sjövall J.** The structures of prostaglandin E₁, F_{1α} and F_{1β} *J Biol Chem* 1963, 238: 3555-64
10. **Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM** Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994 Apr 80:4 761-70

11. **Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, et al.** Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Mar 101:3 432-44; discussion 444-5
12. **Bruhn S, Kemming G, Wedel H** Wirkung von inhaliertem NO und PGI₂ auf die linksventrikuläre Kontraktilität in vivo. *Anästh Intensivmed* 2001 Jun 42: 450
13. **Bundesärztekammer:** Richtlinien für die Warteliste zur Herz-, Herz-Lungen- und Lungentransplantation (thorakale Organtransplantationen) Erste Fortschreibung 2001. Stand: 10.09.2001.
(<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Organ/10Organtrans/30WarteHerz.html>)
14. **Bünung H, Trenkler G. (eds)** Nicht-parametrische Methoden. (1994) *Walter de Gruyter Berlin New Yorck*. ISBN 3-11-016351-9
15. **Chen JM, Levin HR, Michler RE, et al.** Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Oct 114:4 627-34
16. **Conway-J, Lund-Johansen-P.** Thermodilution method for measuring cardiac output *Eur Heart J* 1990 Dec 11 Suppl I: 17-20
17. **Costard-Jackle A, Fowler MBJ** Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992 Jan 19:1 48-54
18. **Cueto E, Lopez-Herce J, Sanchez A, Carrillo A** Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in children. *Acta Paediatr* 1997 Dec 86:12 1337-9
19. **Dorp van D.A.; Beerthius, R.K.; Nugerten, D.H.; Vonkeman, H** *Biochem Biophys Acta* 1964 90:204-207
20. **Euler U.** Arch. Exp. Path. Pharmacol. - 1934. - Vol. 175. - P. 78.
21. **Euler U. Hellner-Björkman S** *Acta Physiol. Scand.*, 33, Suppl. 115 (1955) 17-20
22. **Fiessinger JN, Schafer M** Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990 Mar 10 335:8689 555-7

23. **Foubert-L, Fleming-B, Latimer-R, Jonas-M, Oduro-A, Borland-C, Higenbottam-T.** Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992 Jun 27 339:8809 1615-6
24. **Frampton-WM, Morrow-PE, Cox-C, Gibb-R, Speers-DM, Utell-MJ.** Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991 Mar 143:3 522-7
25. **Furchgott-RF, Zawadzki-JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980 Nov 27 288:5789 373-6
26. **Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W.** Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001 Jan 17:1 14-9
27. **Gibson-QH, Roughton-FJW.** The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep hemoglobin. *J Physiol* 1957 136: 507-526
28. **Girard-C, Lehot-J, Pannetier-J, Filley-S, French-P, Estanove-S.** Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1992 Nov 77:5 880-3
29. **Grant SM, Goa KL** Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992 Jun 43:6 889-924
30. **Gröchenig E. (eds)** Iloprost klinische Anwendung von Prostazyklin, (1999) *Blackwell, Boston, ISBN: 3-89412-422-9*
31. **Gryglewski RJ, Bunting S, Moncada S, et al** Arterialwalls are protected against deposition of platelet thrombin by a substance (prostaglandin-X) which they make from prostaglandin endoperoxides *Prostaglandins* 1976, 12:685-713
32. **Hamberg et al** *Proc Natl Acad Sci USA* 1975, 72: 2994-2998
33. **Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, et al.** Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Chest* 1998 Sep 114:3 780-6

34. **Higenbottam-T, Pepke-Zaba-J, Scott-J, Woolman-P, Coutts-C, Wallwork-J.** Inhaled „endothelial-derived relaxing factor“ (ERDF) in primary pulmonary hypertension (PPH). *Am Rev Respir Dis* 1988 137: A10
35. **Hildebrand M, Krause W, Angeli P, Koziol T, Gatta A, Merkel C, Bolognesi M**
Pharmacokinetics of iloprost in patients with hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990 Oct 28:10 430-4
36. **Hildebrand M, Krause W, Fabian H, Koziol T, Neumayer HH** Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990 10:5 285-92
37. **Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al.** A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jan 35:1 176-82
38. **Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H** Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000 Jun 22 342:25 1866-70
39. **Ignarro-LJ, Buga-GM, Wood-KS, Byrus-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 Dec 84:24 9265-9
40. **Kanemoto N** Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987 Aug 114:2 407-13
41. **Kaplan-JA.** Hemodynamic monitoring. In: Kaplan-JA (eds): *Cardiac anesthesia*. Saunders, Philadelphia (1987): 179-226.
42. **Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten SE.** Pulmonary vasodilation after heart transplantation: a comparison among prostacyclin, sodium nitroprusside and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. *J Heart Lung Transplant* 1993 Mar-Apr 12:2 179-84
43. **Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelov B, Wennmalm A, Waagstein F, Lundin S** Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994 May-Jun 13:3 366-75

-
44. **Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al.** Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988 Sep-Oct 7:5 331-6
 45. **Krause W, Kraus T** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986 30:1 61-8
 46. **Kuo PC, Schroeder RA,** The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995 Mar 221:3 220-35
 47. **Langer F, Wendler O, Wilhelm W, Tscholl D, Schäfers HJ** Treatment of a case of acute right heart failure by inhalation of iloprost, a long-acting prostacyclin analogue, *European Journal of Anaesthesiology*, 2001 Nov 18:11 770-773
 48. **Lohl E, Stamler S, Hare J, et al.** (1994) Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994 Dec 90:6 2780-5.
 49. **Lowe GDO** The biochemistry of critical limb ischaemia. *critical Ichemia* 1991 1:2 11-23
 50. **Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS** Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet* 1995 Jul 1 346:8966 51-2
 51. **Moncada-S, Gryglewski-R, Bunting-S, Vane-JR.** An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976 Oct 21 263:5579 663-5
 52. **Moncada-S, Higgs-A.** The L-arginine nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993 Dec 30 329:27 2002-12
 53. **Moncada-S, et al.** A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins* 1976 Nov 12:5 715-37
 54. **Müller B, Schmidtke M, Witt W** Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and -permeability in the hamster cheek pouch. *Prostaglandins Leukot Med* 1987 Oct 29:2-3 187-98

-
55. **Murali S, Uretsky BF, et al.** Reservability of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents *Am Heart J* 1991 Nov 122:5 1375-81
56. **Murthy KS, Rao SG, Prakash KS, Robert C, Dhinakar S, Cherian KM** Role of inhaled nitric oxide as a selective pulmonary vasodilator in pediatric cardiac surgical *practice Indian J Pediatr* 1999 May-Jun 66:3 357-61
57. **Murthy-KS, Roa-SG, Prakash-KS, Punnoose-A, Benjamin-N, Bharati-AS, Singh-RK, Cherian-KM.** Inhaled nitric oxide as therapy for pulmonary hypertension in postoperative cases of congenital heart defects. *Indian Heart J* 1996 Nov-Dec 48:6 695-8
58. **Nathan-C.** Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells *FASEB J* 1992 Sep 6:12 3051-64
59. **Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, Claes G, Lundell A, Holm J, Jivegard L** A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg* 1990 Oct 4:5 463-7
60. **Norman-V, Keith-CH.** Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* (1965): 915-916
61. **Olschewski H, Seesger W.** (eds) Pulmonale Hypertonie (2000) Uni-Med, Bremen, ISBN: 3-89599-482-0
62. **Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W** Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996 May 1 124:9 820-4
63. **Pagano D, Townend JN, Horton R, Smith C, Clutton-Brock T, Bonser RS** A comparison of inhaled nitric oxide with intravenous vasodilators in the assessment of pulmonary haemodynamics prior to cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996 10:12 1120-6
64. **Palmer-RM, Ferrige-AG, Moncada-S.** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 Jun 11-17 327:6122 524-6
65. **Pepke-Zaba J, Higenbottam T, Dinh-Xuan A, et al.** Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991 Nov 9 338:8776 1173-4

-
66. **Persons DD, Hess GD, Muller WJ, Scherer PW** Airway deposition of hygroscopic heterodispersed aerosols: results of a computer calculation. *J Appl Physiol* 1987 Sep 63:3 1195-204
67. **Ramsay-MA, Spikes-C, East-CA, Lynch-K, Hein-HA, Ramsay-KJ, Klintmalm-GB.** The perioperative management of aortopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. *Anesthesiology* 1999 Jan 90:1 299-301
68. **Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M.** Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998 Oct 32:4 1068-73
69. **Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, Beghetti M** Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001 Jan 30 103:4 544-8
70. **Roissant-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 Feb 11 328:6 399-405
71. **Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K** Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995 Apr 107:4 1107-15
72. **Ruhnau BK, Iversen S, Qvist J** Nitric oxide inhalation therapy in patients with acute respiratory distress syndrome. A retrospective analysis *Ugeskr Laeger* 2000 Jan 17 162:3 331-4
73. **Sakka S Meier-Hellmann A** Evaluation of cardiac output and cardiac preload Yearbook of intensive care and emergency medicine 2000 Ed J. L. Vincent Springer Verlag 671-679 ISBN: 3540668306
74. **Sakka S, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A** Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999 Jun 14:2 78-83
75. **Sandstrom-T, Stjernberg-N, Eklund-A, Ledin-MC, Bjermer-L, Kolmodin-Hedmann-B, Lindstrom-K, Rosenhall-L, Angstrom-T.** Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage

- fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study *Eur Respir J* 1991 Mar 4:3 332-9
76. **Schäfer HJ, Seeger W (eds)** Pulmonale Hypertonie, (2000) Blackwell, Boston, ISBN: 3-89412-483-0
77. **Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G** Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension *Eur Respir J* 1998 Aug 12:2 265-70
78. **Snow D, Gray S, Ghosh S, et al.** Inhaled nitric oxide in patients with normal and increased pulmonary vascular resistance after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994 Feb 72:2 185-9
79. **Speich R** Die pulmonale Hypertonie. Eine seltene Krankheit ohne Therapieoptionen? *Schweiz Med Forum Nr. 13* 28. März 2001 327-330
80. **Stamler-JS, Singel-DJ, Loscalzo-J.** Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992 Dec 18 258:5090 1898-902
81. **Stavert-DM, Lehnert-BE.** Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhalation Toxicology* 1990, 2: 53-67.
82. **Tenderich G, Koerner MM, Stuetzgen B, et al.** Does preexisting elevated pulmonary vascular resistance (transpulmonary gradient > 15 mm Hg or > 5 wood) predict early and long-term results after orthotopic heart transplantation? *Transplant Proc* 1998 Jun 30:4 1130-1
83. **Walmrath D, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W** NO and alternative inhalational therapy approaches in pulmonary hypertension. *Internist (Berl)* 1997 May 38:5 453-60
84. **Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W** Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993 Oct 16 342:8877 961-2
85. **Weimann J, Bauer H, Bigatello L, Bloch KD, Martin E, Zapol WM** ABO blood group and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1998 Jun 13 351:9118 1786-7

86. **Wennmalm-A, Benthin-G, Edlund-A, Jungersten-L, Kieler-Jensen-N, Lundin-S, Westfelt-UN, Petersson-AS, Waagstein-F.** Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. *Circ Res* 73 (1993): 1121-1127
87. **Wetzel-RC.** Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator. *Anesthesiology* 1995 Jun 82:6 1315-7
88. **Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Bohm M, Sybrecht GW**
Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension.
Circulation 2001 Sep 11 104:11 1218-22
89. **Zink W Graf BM** Der Pulmonalarterienkatheter *Anaesthesist* 2001 Aug 8:623- 646

THESEN

- 1) Iloprost und NO sind effektive pulmonalselektive Vasodilatoren bei sekundärer pulmonaler Hypertonie.
- 2) Zwei Drittel der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz profitieren durch beide Substanzen mit einem effizienten Abfall des pulmonalen Vasotonus.
- 3) Es erscheint möglich, daß Patienten mit dem Blutgruppenmerkmal B häufiger Non-Responder auf beide Therapien sind.
- 4) Rebound-Phänomene nach Beendigung von Iloprost-Inhalation sind in unserer Untersuchung nicht aufgetreten.
- 5) Iloprost ist der effektivere pulmonalselektive Vasodilatator als NO.
- 6) Die linksventrikuläre Vorlast wird durch Iloprost signifikant gesenkt.
- 7) NO senkt die linksventrikuläre Vorlast nicht signifikant.
- 8) Es gibt Hinweise für eine positiv inotrope Wirkung von Iloprost.
- 9) Der technische Aufwand, den die Iloprost-Inhalation erfordert, ist wesentlich geringer als der für NO-Inhalation.
- 10) Die längerfristige Therapie mit Iloprost erfordert keine stabile Luftbrücke (Tubus, Trachealkanüle) im Gegensatz zur längerfristigen NO-Beatmung.
- 11) Eine ambulante Behandlung des sekundären pulmonalen Hypertonus ist mit Iloprost möglich, mit NO-Inhalation nicht.

LEBENS LAUF

Name: Thomas Hentschel

Geboren: 02. Oktober 1963

Geburtsort: Dannenberg/Elbe

Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulbildung: Allgemeine Hochschulreife
1970 - 1983 (Ratsgymnasium Rotenburg/Wümme)

Zivildienst: Rettungswache DRK, Rotenburg/Wümme,
1983 - 1984 Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium:
1985 - 1989 Georg-August-Universität Göttingen
1989 - 1992 Freie Universität Berlin
1992 3. Staatsexamen: Note 1
Studiengesamtnote 2

Praktisches Jahr: Universitätsklinikum Rudolf Virchow
1991 - 1992 Wahlfach: Anästhesie und Intensivmedizin

AiP: Von Oktober 1992 bis April 1993 im
1992 - 1994 Pharmakologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Von Mai 1993 bis April 1994 in der Abteilung
für Anästhesiologie und Intensivmedizin des
Krankenhauses Moabit

Approbation: 1994

Assistenzarzt:
1994 -1995 Durchführung klinisch-pharmakologischer Prüfungen
bei dem Auftragsforschungsinstitut Pharmacon Research.

1995-1998 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der
Friedrich-Schiller-Universität Jena.

1998-1999 Abteilung für Anästhesiologie des
Herzzentrums Leipzig

1999-2000 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2001 Facharzt für Anästhesie

Leipzig, den 31. Mai 2002



(Thomas Hentschel)

Selbstständigkeitserklärung:

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es ist mir bekannt, daß ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Halle den 31. Mai 2002



Thomas Hentschel

Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

T.Hentschel, A.Sablotzki, S.Schubert, E.Czeslick, H.Bromber, J.Radke:

Iloprost (IP)-Inhalation: therapeutische Alternative zur NO-Beatmung bei DCMP mit sekundärem pulmonalem Hypertonus.

Freier Vortrag auf dem Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin, 30. 04 bis 02. 05. 2001

Prämiert als bester freier Vortrag.

T. Hentschel, A.Sablotzki, S.Schubert, E.Czeslick, T.Steinke, J.Radke:

Einfluß der Inhalation von NO und Iloprost (IP) auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PHT) vor geplanter Herztransplantation (HTX).

Freier Vortrag auf dem Deutschen Anästhesiekongress, Nürnberg, 13. bis 16. 06. 2001

T.Hentschel, A.Sablotzki, I.Friedrich, S.Schubert, E.Czeslick, J.Radke:

Iloprost (IP)-Inhalation: Therapiealternative zur NO-Beatmung bei terminaler Herzinsuffizienz mit sekundärer pulmonaler Hypertonie.

Postervortrag auf der 33. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin.

Halle (Saale), 20. bis 23. 06. 2001

T. Hentschel, E. Czeslick, S. Schubert, I. Friedrich*, A. Simm*, A. Sablotzki:

Iloprost has better hemodynamic effects in heart transplant candidates than NO.

Postervortrag auf dem 23rd Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology

Graz, 30.8. bis 2.9. 2001

Danksagung

Hiermit möchte Ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die es mir ermöglichten Medizin zu studieren.

Ich danke Professor Dr. R-E. Silber für die Vergabe des Themas und Herrn PD Dr. A. Sablotzki für die exzellente fachliche Betreuung.

Für viele Verbesserungsvorschläge und hervorragende, kritische Beratung danke ich Frau Dr. G. Dreisbach.

Ganz besonderer Dank gilt dem gesamten Personal der Herzchirurgischen Intensivstation HTC1 ohne deren Geduld und großartige Unterstützung bei den Katheteruntersuchungen die Anfertigung dieser Arbeit unmöglich gewesen wäre.