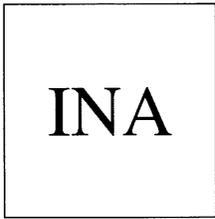


# Schriftenreihe

Band 84.



Intensivmedizin  
Notfallmedizin  
Anästhesiologie

Herausgeber

Peter Lawin, Volker von Loewenich  
Hans-Peter Schuster, Horst Stoeckel  
und Volker Zumtobel



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

# Intensivmedizin 1994

## Organdysfunktionen

15. Internationales Symposium über  
aktuelle Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie  
in München

Herausgegeben von  
Klaus Peter, Peter Lawin, Josef Briegel

41 Abbildungen, 20 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1994

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

**Intensivmedizin 1994** : Organdysfunktionen ; 20 Tabellen /  
15. Internationales Symposium über aktuelle Probleme der  
Notfallmedizin und Intensivtherapie, München. Hrsg. von  
Klaus Peter ... – Stuttgart ; New York : Thieme, 1994  
(Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin,  
Anästhesiologie ; Bd. 84)  
ISBN 3-13-138201-5

NE: Peter, Klaus [Hrsg.]; Internationales Symposium über  
aktuelle Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie  
<15, 1994, München> : GT

*Wichtiger Hinweis:* Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, daß diese Angaben dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers, Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 1994 Georg Thieme Verlag  
Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart  
Printed in Germany

Satz: DataSatz Roßberg, Metzingen  
Druck: Gramlich, Pliezhausen  
Buchbinder: Link, Wannweil

ISBN 3-13-138201-5  
ISSN 0342-4448

1 2 3 4 5 6



## Herausgeber der Schriftenreihe

*Lawin P., Prof. Dr. Dr. b. c., FCCM*  
 Direktor der Klinik und Poliklinik für  
 Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 48149 Münster

*von Loewenich V., Prof. Dr.*  
 Leiter der Abteilung für Neonatologie  
 am Zentrum der Kinderheilkunde  
 der Universität Frankfurt  
 Theodor-Stern-Kai 7  
 60596 Frankfurt am Main

*Schuster, H.-P., Prof. Dr.*  
 Medizinische Klinik I  
 Städtisches Krankenhaus Hildesheim  
 Weinberg 1  
 31134 Hildesheim

*Stoekel, H., Prof. Dr.*  
 Direktor des Instituts für Anästhesiologie  
 der Universität Bonn  
 Sigmund-Freud-Str. 25  
 53127 Bonn

*Zumtobel, V., Prof. Dr.*  
 Direktor der Chirurgischen Klinik  
 des St. Josef-Hospital  
 Universitätsklinik der Ruhruniversität  
 Gudrunst. 56  
 44791 Bochum

## Bandherausgeber

*Peter, K., Prof. Dr. Dr. b. c.*  
 Direktor des Instituts für Anaesthesiologie  
 Klinikum Großhadern  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München

*Lawin P., Prof. Dr. Dr. b. c., FCCM*  
 Direktor der Klinik und Poliklinik für  
 Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 48149 Münster

*Briegel, J., Dr. med.*  
 Institut für Anaesthesiologie  
 Klinikum Großhadern  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München

# Inhaltsverzeichnis

Anschriften der Referenten  
und Moderatoren VI

Vorwort XI

## Antimikrobielle Therapie

*St. Geroulanos*  
Practical Regimes for Antibiotic  
Prophylaxis in Surgical Procedures 1

*K. Andrassy*  
Komplikationen der Antibiotikatherapie  
während Intensivtherapie 7

## Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems

*G. B. Young*  
The Encephalopathy Associated  
with Sepsis 14

*R. L. Haberl, F. von Rosen*  
Intensive Care Polyneuropathie 18

*J. F. Zander*  
Zentrale Medikamentenwirkungen  
bei Intensivpatienten 21

*F. von Rosen*  
Neurologische Komplikationen nach  
Organtransplantation 27

*W. Hassler*  
Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage –  
Cerebroprotection with Tirilazad 34

## Störungen der Nierenfunktion

*F.-X. Beck*  
Pathophysiologie des akuten  
Nierenversagens 36

*W. Druml*  
Metabolische Störungen beim  
akuten Nierenversagen 41

*W. Stremmel, G. Strobmeyer*  
Das hepatorenale Syndrom:  
Pathogenese, Diagnostik und Therapie 46

*M. Haller, B. Pollwein, J. Polasek, J. Schwaiger,  
U. Wenkebach, M. Pfeiffer, J. Briegel und  
U. Finsterer*  
Monitoring der Nierenfunktion 52

*Th. Brüssel*  
Vasoaktive Substanzen und  
Nierenfunktion 60

*M. Blumenstein*  
Nierenersatzverfahren in der Intensivmedizin –  
Pro Hämodialyse 66

*G. Scelling, J. Briegel, M. Haller*  
Nierenersatzverfahren in der Intensivmedizin –  
Pro Hämofiltration 71

## Akutes Lungenversagen

*G. Wolff, B. Fabry, J. Guttmann, L. Eberhard,  
J. Habicht*  
Automatische Tubus-Kompensation mit  
volumen- und flußproportionaler  
Druckunterstützung –  
„ATC with VPPS and FPPS“ 79

*E. Müller, T. Kolobow, J. Tarnow*  
Totraumreduktion –  
ein Beatmungskonzept der Zukunft? 100

*Th. Hachenberg*  
Ventilation in Bauchlage 107

*R. G. Spragg*  
Role of Surfactant in the Treatment  
of ARDS 113

*H. Gerlach, D. Pappert, K. Lewandowski,  
R. Rossaint, K. J. Falke*  
Inhaliertes Stickoxid beim ARDS 118

*P. Radermacher*  
Systemische Applikation von Prostacyclin  
beim akuten Lungenversagen 123

*M. Welte, B. Zwiffler, K. Meßmer*  
Prostacyclin beim akuten Lungenversagen –  
Applikation per inhalationem 126

*C. Madler*  
Interhospitaltransfer von kritisch kranken  
Patienten 131

*K. Lewandowski, K. J. Falke*  
Geschichte und aktueller Stand der  
Behandlung des schweren akuten  
Lungenversagens mit extrakorporaler  
Membranoxygenierung 134

*K. Lewandowski, K. J. Falke*  
Extrakorporale Lungenersatztherapie  
in Berlin 137

*A. Benzling, K. Geiger*  
Extrakorporale Lungenersatztherapie  
in Freiburg 139

*W. Höltermann, M. Knoch, P. Lukasewitz,  
O. Jessen, H. Zeiber, H. Lennartz*  
Extrakorporale Lungenersatztherapie  
in Marburg 143

*H. Forst, W. Manert, A. Niedermeier,  
Th. Hummel, M. Haller, J. Briegel, E. Kilger,  
J. Polasek, A. Lenhart, H. Schulte-Steinberg,  
K. Peter*  
Extrakorporale Lungenersatztherapie  
in München 148

## Appendix

Behandlungszentren für extrakorporale  
Lungenersatztherapie in Deutschland 158

# Prostacyclin beim akuten Lungenversagen – Applikation per inhalationem

M. Welte, B. Zwißler, K. Meßmer

## Einleitung

Bei Patienten mit akutem Lungenversagen besteht häufig eine akute pulmonale Hypertonie. Die therapeutische Senkung des erhöhten pulmonalarteriellen Drucks wird aus zwei Gründen angestrebt: Durch die Reduktion des effektiven kapillaren Filtrationsdrucks kann das pulmonale Ödem vermindert werden und durch die Reduktion des erhöhten pulmonalarteriellen Widerstandes kann die häufig eingeschränkte Pumpfunktion des rechten Ventrikels verbessert und dadurch der systemische Blutfluß gesteigert werden (1).

Die bisher zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks intravenös angewendeten Substanzen wie Nitroglycerin (2), Diltiazem (3), Natriumnitroprussid (4) und Prostaglandin E<sub>1</sub> (5) führten jedoch wegen ihrer generellen Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur neben der erwünschten Dilatation pulmonaler Gefäße auch zur systemischen Vasodilatation sowie zur Steigerung der venösen Beimischung mit der Gefahr der Verstärkung der Hypoxämie.

Der endotheliale Arachidonsäuremetabolit Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) senkt dosisabhängig den pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstand (6); dabei wurde PGI<sub>2</sub> in verschiedenen experimentellen Modellen einer akuten pulmonalen Hypertonie (7–10), bei primärer pulmonaler Hypertonie (11, 12), nach Herztransplantation (13) und bei Patienten mit 'Adult Respiratory Distress Syndrome' (ARDS) (14, 15) erfolgreich zur pulmonalen Vasodilatation intravenös angewendet.

Da jedoch auch bei PGI<sub>2</sub> die vasodilatierende Wirkung nicht auf die pulmonale Strombahn begrenzt ist, kommt es bei der intravenösen Anwendung dosisabhängig ebenfalls zum Abfall des systemischen Blutdrucks. Darüber hinaus bewirkt Prostacyclin eine teilweise Aufhebung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (16) und eine Zunahme der intrapul-

monalen Shuntdurchblutung; das Herzzeitvolumen wird durch PGI<sub>2</sub> steigert. Der Nettoeffekt der intravenösen PGI<sub>2</sub>-Anwendung auf die Oxygenierung hängt daher von der Fähigkeit des Herzens ab, das Herzzeitvolumen adäquat zu steigern (14). Die klinische Anwendbarkeit von intravenösem PGI<sub>2</sub> zur Senkung des pulmonalen Widerstandes wird somit durch die Gefahr der systemischen Hypotension und Hypoxämie limitiert.

Als erste Möglichkeit den erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand zu senken, *ohne* gleichzeitig eine systemische Vasodilatation in Kauf nehmen zu müssen, wurde die Applikation von gasförmigem Stickstoffmonoxid (NO) über die Lunge beschrieben (17).

Bei Patienten mit ARDS senkte dem Inspirationsgemisch in sehr niedriger Konzentration (18–36 ppm) zugegebenes NO den pulmonalarteriellen Druck, ohne den systemischen Blutdruck zu beeinflussen (18). Im Gegensatz zur intravenösen Gabe von Vasodilatoren wurde durch die Inhalation von NO der intrapulmonale Shunt reduziert und die systemische Oxygenierung verbessert (18, 19).

Einer breiten klinischen Anwendung von NO-Gas zur Therapie der pulmonalen Hypertonie steht eine Reihe ungelöster Probleme entgegen. NO selbst ist ein Radikal mit potentiell zytotoxischer Wirkung (20). Die Reaktionsprodukte von NO mit molekularem Sauerstoff, Nitrit und Nitrat, können direkt die Lunge schädigen. Bei der Inaktivierung von NO entsteht Methämoglobin (21). Auch wenn nach heutigem Kenntnisstand die kurzzeitige Inhalation von niedrig dosiertem NO (< 100 ppm) ungefährlich erscheint, sind die Langzeitanwendung und die Anwendung bei vorbestehender Atemwegs- oder Lungenschädigung nicht ausreichend untersucht.

Die klinische Applikation von NO-Gas ist apparativ aufwendig und teuer: Es sind speziell konstruierte Beatmungsgeräte erforderlich, die

eine exakte und über lange Zeit konstante Einstellung sehr niedriger inspiratorischer NO-Konzentrationen garantieren müssen; darüber hinaus müssen aufgrund der potentiellen Toxizität die Konzentration von NO und seiner toxischen Oxidationsprodukte (NO<sub>2</sub>) im Atemgas kontinuierlich mittels Chemilumineszenztechnik überwacht werden.

In Anbetracht der Limitierungen, die sich sowohl für die intravenöse Anwendung von Prostacyclin als auch für die Inhalation von NO ergeben, haben wir das Konzept vorgeschlagen, Prostacyclin zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks bei pulmonaler Hypertonie als Aerosol direkt in die Lunge zu applizieren (24).

### **Experimentelle Studien**

Prostacyclin steigert über einen receptorspezifischen Mechanismus die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat und bewirkt dadurch endothelunabhängig eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur von Venen und Arterien (22). Da PGI<sub>2</sub> in der Lunge im Gegensatz zu den meisten anderen Prostaglandinen nicht metabolisiert wird, erscheint es für die intrapulmonale Applikation in Form eines Aerosol besonders geeignet (23).

In tierexperimentellen Untersuchungen konnten wir erstmals nachweisen, daß PGI<sub>2</sub> als Aerosol tatsächlich in der Lage ist, selektiv den pulmonalarteriellen Gefäßwiderstand zu senken (24). In einem prospektiven Vergleich haben wir die vasodilatierende Wirkung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol und NO-Inhalation bei durch hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion induzierter akuter pulmonaler Hypertonie untersucht.

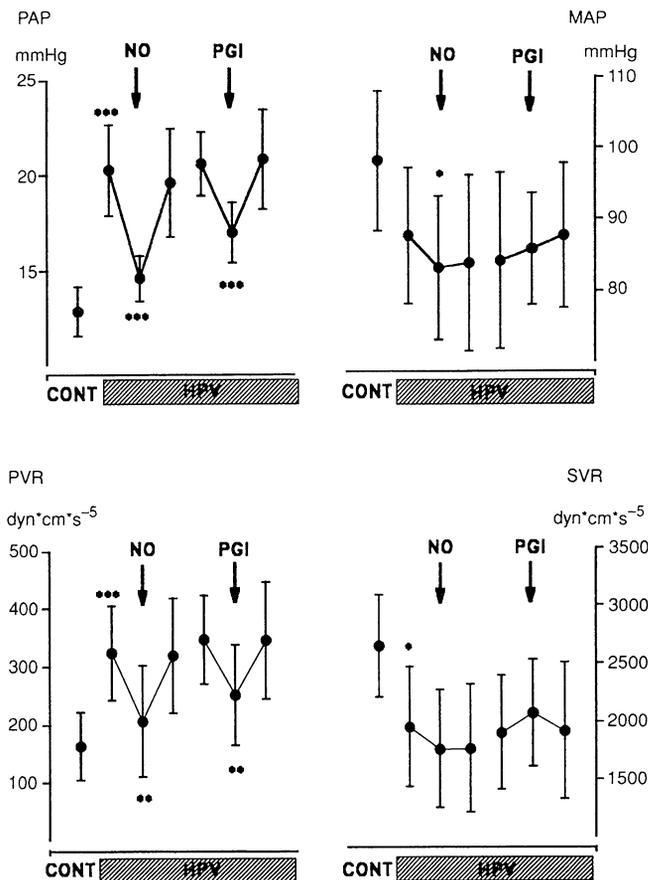
Die Aerolisierung einer PGI<sub>2</sub>-Lösung mit einer Konzentration von 430 ng/ml reduzierte den pulmonalen Druckanstieg um 50%, ohne daß sich der systemische Blutdruck oder das Herzzeitvolumen veränderten (siehe Abb. 1). Der maximale vasodilatierende Effekt wurde innerhalb von weniger als 10 Minuten erreicht und war nach Beendigung der PGI<sub>2</sub>-Verneblung voll reversibel. Die vernebelte PGI<sub>2</sub>-Dosis betrug  $0,86 \pm 0,26$  ng/kg/min, eine Dosierung, die bei intravenöser Anwendung keinerlei hämodynamische Effekte hatte. Im Vergleich zu NO in der Konzentration von 50 ppm, für die am Schaf eine nahezu maximale pulmonale Vasodilatation beschrieben ist (17), war die maximale Reduktion des pulmonalarteriellen

Drucks und Widerstandes mit PGI<sub>2</sub>-Aerosol in der gewählten Konzentration (430 ng/ml) geringer. Während PGI<sub>2</sub>-Aerolisierung stieg der arterielle Sauerstoffpartialdruck geringfügig an, ein Hinweis darauf, daß die Vasodilatation bevorzugt in ventilierten Lungenarealen erfolgte. Als Ausdruck einer effektiven Senkung der rechtsventrikulären Nachlast nahmen Kontraktilität und Durchblutung des rechten Ventrikels bei unverändertem Schlagvolumen während PGI<sub>2</sub>-Verneblung ab (25).

Das Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen weist auf die präferentielle Wirkung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol auf die Lungengefäße hin; die Konzentration des stabilen PGI<sub>2</sub>-Metaboliten 6-keto-PGF<sub>1a</sub> im Plasma blieb unverändert. Ob die selektive Wirkung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol alleine auf die intrapulmonale Applikation oder auf die niedrige Konzentration unseres Aerosols zurückzuführen ist, ist noch ungeklärt. Weitere experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Steigerung der Konzentration der PGI<sub>2</sub>-Lösung (bis 50 µg/ml) systemische Effekte wie Abfall des arteriellen Drucks und Anstieg des Herzzeitvolumens auftreten können (unveröffentlichte Beobachtungen). Dies legt den Schluß nahe, daß die Selektivität der vasodilatierenden Wirkung von PGI<sub>2</sub> als Aerosol im wesentlichen von der PGI<sub>2</sub>-Konzentration des Aerosol abhängt. In welchem Abschnitt des Bronchial- oder Alveolarbereichs PGI<sub>2</sub>-Aerosol seine Wirkung entfaltet, d. h. wie tief das Aerosol in die Lunge eindringen muß, ist bisher nicht geklärt.

### **Klinische Studien**

Wenige Monate nach der Erstpublikation unserer tierexperimentellen Ergebnisse erschien die Mitteilung von *Walmrath* u. Mitarb. über die Anwendung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol an Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (26). Bei drei Patienten mit ARDS wurde durch PGI<sub>2</sub>-Aerosol in einer Dosierung von 17 bis 50 ng/kg/min die Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes um 30% erzielt; gleichzeitig nahm der intrapulmonale Shunt ab und die Oxygenierung wurde verbessert (Anstieg von PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> von 120 auf 170). Einem der Patienten wurde PGI<sub>2</sub> auch intravenös verabreicht; zwar konnte dadurch der pulmonalarterielle Druck ebenfalls reduziert werden, im Gegensatz zu PGI<sub>2</sub> als Aerosol traten jedoch syste-



**Abb. 1** Inhalation von NO und PGI<sub>2</sub>-Aerosol bei Hypoxie induzierter pulmonaler Hypertonie (HPV): NO und PGI<sub>2</sub>-Aerosol reduzierten selektiv den pulmonalarteriellen Druck und Widerstand (PAP, PVR) ohne Änderung von systemischem Druck und peripherem Widerstand (MAP, SVR). Der maximale Effekt wurde mit beiden Substanzen in weniger als 10 min erreicht und war voll reversibel. Mittelwert  $\pm$  SD, n = 6 Hunde, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001 jeweils ggü. vorausgehendem Meßzeitpunkt, t-Test für verbundene Stichproben (aus Welte et al, Eur Surg Res 1993;25:329–340).

mische Vasodilatation sowie eine Zunahme des intrapulmonalen Shunts und des Herzzeitvolumens auf.

Ein klinisch relevanter Abfall des arteriellen Blutdrucks wurde bei einem der drei Patienten beobachtet. Dies deutet darauf hin, daß PGI<sub>2</sub> systemisch absorbiert wurde. Inwieweit systemisch absorbiertes PGI<sub>2</sub> zur pulmonalen Drucksenkung beitrug, kann aus den Daten nicht geschlossen werden. Die Konzentration des PGI<sub>2</sub> Metaboliten 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  wurde von Walrath et al nicht bestimmt.

Die Autoren steigerten bei ihren Patienten die PGI<sub>2</sub>-Aerosoldosis so lange, bis ein Abfall des pulmonalarteriellen Drucks auftrat. Es ist ungeklärt, ob eine Reduktion des intrapulmonalen Shunts und eine Verbesserung der Oxygenierung auch mit einer geringeren Dosierung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol, die selbst keine Wirkung auf den systemischen Gefäßwiderstand ausübt, erreicht

werden kann. Walrath et al. verglichen bei ihren Patienten die Wirkung von PGI<sub>2</sub>-Aerosol auf die pulmonale Strombahn nicht mit der von NO. Von Gerlach et al. ist für inhaliertes NO an Patienten mit ARDS gezeigt worden, daß eine Verbesserung der Oxygenierung mit deutlich niedrigerer NO-Konzentration erreicht wird (ED<sub>50</sub> ca. 100ppb), als sie zur Auslösung einer pulmonalen Vasodilatation notwendig ist (ED<sub>50</sub> ca. 2–3 ppm) (19). Eine unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich pulmonaler Vasodilatation einerseits und Verbesserung des intrapulmonalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses andererseits ist auch für PGI<sub>2</sub>-Aerosol vorstellbar, bisher aber nicht untersucht.

Die großen Unterschiede der zur Senkung des pulmonalen Drucks erforderlichen Dosis von PGI<sub>2</sub>-Aerosol zwischen den tierexperimentellen (0,86 ng/kg/min) und klinischen Untersuchungen (17–50 ng/kg/min), aber

auch zwischen den einzelnen ARDS-Patienten von *Walmrath* et al. weisen darauf hin, daß die Potenz von PGI<sub>2</sub>-Aerosol, Lungengefäße zu dilatieren möglicherweise von dem der pulmonalen Hypertonie zugrunde liegenden Pathomechanismus bestimmt wird.

Eigene Ergebnisse von weiteren tierexperimentellen Untersuchungen sprechen für diese Annahme: Während PGI<sub>2</sub>-Aerosol (430 ng/ml) bei Hunden den hypoxieinduzierten Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks um 50% reduzierte (24), konnte bei durch den Thromboxanagonisten (U46619) induzierter pulmonaler Hypertonie selbst durch wesentlich höhere PGI<sub>2</sub>-Konzentrationen (bis 10 mg/ml) der pulmonalarterielle Druck nur minimal gesenkt werden. Auch bei pulmonaler Hypertonie durch Mikroembolisierung der Lungenstrombahn hatte PGI<sub>2</sub>-Aerosol (bis 10 mg/ml) nur eine geringe vasodilatierende Wirkung (unveröffentlichte Ergebnisse). Bei welchen Formen der pulmonalen Hypertonie PGI<sub>2</sub> als Aerosol zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks effektiv eingesetzt werden kann, muß in weiteren Studien geklärt werden.

Eine definierte Dosis-Wirkungs-Beziehung für PGI<sub>2</sub>-Aerosol ist bislang nicht erstellt worden. Neben der möglicherweise bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie unterschiedlichen Wirksamkeit von PGI<sub>2</sub>-Aerosol, besteht das Problem, daß die Menge eines Aerosols, die bei beatmeten Patienten tatsächlich ins Bronchialsystem gelangt, vom Typ des Verneblers, von der Dauer der Vernebelung, der Inspirationszeit und von der Anwendung eines Befeuchtungssystems beeinflusst wird (27). Selbst wenn diese Faktoren standardisiert werden, ist der Anteil eines Aerosols, der bei Beatmung tatsächlich den Alveolarbereich der Lunge erreichen kann, individuell unterschiedlich und macht nur einen kleinen Anteil der Aerodosis aus (bis 3,7%) (28).

### **Nebenwirkungen**

Bei intravenöser Anwendung von PGI<sub>2</sub> sind schwere toxische Nebenwirkungen nicht beschrieben, die Toxizität von inhaliertem PGI<sub>2</sub> ist bislang nicht ausreichend untersucht.

In bisher publizierten Studien zum Thema Inhalation von Prostacyclin sind vor allem die Kurzzeiteffekte auf das Bronchialsystem untersucht worden. Passagerer Hustenreiz, sowie

Flush im Gesicht sowie an Händen und Füßen wurden beobachtet (29,30). Analog zur intravenösen Anwendung können auch nach Inhalation von PGI<sub>2</sub> Hypotension und Beeinträchtigung der ADP-induzierten Plättchenaggregation auftreten (30,31).

Bei gesunden Probanden bewirkte PGI<sub>2</sub>-Aerosol keine wesentliche Veränderung der respiratorischen Parameter (30). Bei Patienten mit allergischem Asthma hatte PGI<sub>2</sub>-Aerosol (0,95–500 mg/ml) gegensätzliche Effekte auf die Bronchialsegmente: Während der Durchmesser der großen Bronchien sich nicht wesentlich änderte, verringerte sich der Durchmesser des peripheren, kleinen Bronchialsystems. Diese gegensätzlichen Effekte auf den Durchmesser der Atemwege in verschiedenen Abschnitten des Bronchialsystems lassen sich möglicherweise durch die vasodilatatorische Wirkung von PGI<sub>2</sub> erklären, die zu einer Schwellung der Bronchialschleimhaut und dadurch zu einer Verringerung des Durchmessers kleiner Bronchien führen könnte. Inhalation des basischen Glycin-Puffers, in dem PGI<sub>2</sub> gelöst war, hatte keinen Einfluß auf das Kaliber des Bronchialsystems (29).

Eine exogen induzierte Bronchokonstriktion (z. B. Inhalation von Wassertröpfchen, PGD<sub>2</sub>, Metacholin) konnte durch Inhalation von PGI<sub>2</sub> verhindert, eine allergisch induzierte Bronchokonstriktion konnte dagegen nicht unterdrückt werden (29,32). Möglicherweise kann PGI<sub>2</sub>-Aerosol bei empfindlichen Individuen das Bronchialsystem direkt irritieren (33).

Bevor PGI<sub>2</sub> als Aerosol an Patienten angewandt werden kann, müssen daher toxische Nebenwirkungen einer Langzeitanwendung sowie die Auswirkungen auf den endogenen Prostaglandinmetabolismus tierexperimentell untersucht werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß PGI<sub>2</sub>-Aerosol aufgrund seiner technisch einfachen Anwendbarkeit nach Klärung der noch offenen Probleme sich in naher Zukunft als klinisch interessantes therapeutisches Konzept zur selektiven pulmonalen Vasodilatation und Verbesserung der Oxygenierung bei akutem Lungenversagen erweisen könnte.

## Literatur

- 1 Radermacher P, Santak B: Vasodilating agents in ARDS. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by Vincent JL. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1991, pp 307 – 309
- 2 Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ: Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen V<sub>a</sub>/Q distributions in patients with ARDS. *Anesthesiology* 70:601 – 606, 1989
- 3 Melot C, Naeije R, Mols P, Halleman R, Lejeune P, Jaspard N: Pulmonary vascular tone improves pulmonary gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136:1232 – 1236, 1987
- 4 Radermacher P, Huet Y, Pluskwa F, Herigault F, Mal H, Teisseire B, Lemaire F: Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 68:152 – 157, 1988
- 5 Melot C, Lejeune P, Leeman M, Moraine JJ, Naeije R: Prostaglandin E1 in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 139:106 – 110, 1989
- 6 Kadowitz PJ, Chapnik BM, Feigen LP, Hyman AL, Nelson PK, Spannake EW: Pulmonary and vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 45:408 – 413, 1978
- 7 Prielipp RC, Rosenthal MH, Pearl RG: Hemodynamic profiles of prostaglandin E1, isoproterenol, prostacyclin, and nifedipine in vasoconstrictor pulmonary hypertension in sheep. *Anesth Analg* 67:722 – 729, 1988
- 8 Prielipp RC, McLean R, Rosenthal MH, Pearl RG: Hemodynamic profiles of prostaglandin E1, isoproterenol, prostacyclin, and nifedipine in experimental porcine pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 19:60 – 67, 1991
- 9 Devitt HH, Burka JF, Jones R, Amy RW, King EG: Hemodynamic and pathologic effects of prostacyclin on oleic acid induced pulmonary injury. *Surgery* 103:213 – 220, 1988
- 10 Owall A, Davilen J, Sollevi A: Influence of adenosine and prostacyclin on hypoxia-induced pulmonary hypertension in the anesthetized pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 35:350 – 354, 1991
- 11 Rubin IJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel E, Cato AE: Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 66:334 – 338, 1982
- 12 Jones DK, Higenbottam TW, Wallwork J: Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 57:270 – 278, 1987
- 13 Pascual JM, Fiorelli M, Bellotti GM, Stoff NA, Jatene AD: Prostacyclin in the management of pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Transplant* 9:644 – 651, 1990
- 14 Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 72:238 – 244, 1990
- 15 Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ: Prostacyclin and right ventricular function in patients with pulmonary hypertension associated with ARDS. *Intensive Care Med* 16:227 – 232, 1990
- 16 Sprague RS, Stephenson AH, Lonigro AJ: Prostaglandin I<sub>2</sub> supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 56,5:1246 – 1251, 1984
- 17 Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83:2038 – 2047, 1991
- 18 Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM: Inhaled Nitric Oxide for the Adult Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 328:399 – 405, 1993
- 19 Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ: Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 23:499 – 502, 1993
- 20 Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA: Peroxynitrite induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 288:481 – 487, 1991
- 21 Mang A, Rügheimer E, Frostell CG: Gefahren und Möglichkeiten der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid. *Intensivmed Notfallmed* 29:107 – 113, 1992
- 22 Moncada S, Vane JR: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30:293 – 332, 1979
- 23 Bahkle YS, Ferreira SH: Lung metabolism of eicosanoids: prostaglandins, prostacyclin, thromboxane, and leukotrienes. *Handbook of Physiology*, Section 3: The Respiratory System. Edited by Fishman AP, Fisher AB. Bethesda, Maryland, American Physiological Society, 1985, pp 365 – 386
- 24 Welte M, Zwißler B, Habazettl H, Messmer K: PGI<sub>2</sub> aerosol versus nitric oxide for selective pulmonary vasodilation in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Surg Res* 25:329 – 340, 1993
- 25 Zwißler B, Welte M, Habazettl H, Messmer K: PGI<sub>2</sub>-aerosol versus inhaled nitric oxide in hypoxic pulmonary vasoconstriction effects on right ventricular function. *Anesthesiology* 79 supplement A:675, 1993
- 26 Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W: Aerosolized prostacyclin in adult respiratory distress syndrom. *Lancet* 342:961 – 962, 1993
- 27 O'Riordan TG, Greco MJ, Perry MJ, Smaldone GC: Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 145:1117 – 1122, 1992
- 28 Fuller HD, Dolovich AB, Posmitnek G, Wong Pack W, Newhouse MT: Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients: Comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 141:440 – 444, 1990
- 29 Hardy CC, Bradding P, Robinson C, Holgate ST: Bronchoconstrictor and antibronchoconstrictor properties of inhaled prostacyclin in asthma. *J Appl Physiol* 64:1567 – 1574, 1988
- 30 Burghuber OC, Silberbauer K, Haber P, Sinzinger H, Elliott M, Leithner C: Pulmonary and antiaggregatory effects of prostacyclin after inhalation and intravenous infusion. *Respiration* 45:450 – 455, 1984
- 31 Szczeklik A, Gryglewski RJ, Nizankowska E, Nizankowska R, Musial J: Pulmonary and antiplatelet effects of intravenous and inhaled prostacyclin in man. *Prostaglandins* 16:651 – 660, 1978
- 32 Parsargiklian M, Bianco S: Ventilatory and cardiovascular effects of prostacyclin and 6oxoPGF<sub>1</sub>alpha by inhalation. *Adv Prost Thromb Res* 7:943 – 951, 1980
- 33 Roberts AM, Schultz HD, Green JF, Armstrong DJ, Kaufman MP, Coleridge HM, Coleridge JCG: Reflex tracheal contraction evoked in dogs by bronchodilator prostaglandins E<sub>2</sub> and I<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 58:1823 – 1831, 1985