

Stephanie Alexandra Snyder-Ramos

Dr. med.

Der Einfluß von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) auf die Lipidperoxidation bei akuter respiratorischer Insuffizienz (ARDS)

Geboren am 18.11.1970 in Heidelberg

Reifeprüfung am 23.05.1990

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000

Physikum am 27.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg/ Ausland

Staatsexamen am 26.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Motsch

Das ARDS stellt nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation in der Intensivmedizin dar, und trotz vielfältiger neuer Behandlungsansätze konnte die Letalität nicht wesentlich gesenkt werden (ca. 40%). Deshalb ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und eine umfassende Therapie des ARDS notwendig. In dieser Arbeit wurde die Kurz- und Langzeitinhalation von NO bei 25 ARDS-Patienten bezüglich der Applizierbarkeit, der Nebenwirkungen und der Ansprechbarkeit auf NO untersucht. Dabei erwiesen sich das NOdomo und das Pulmonox[®] mini als zwei Appliziereinheiten für inhaliertes NO, die eine gute Handhabung, eine exakte Dosierung und ein kontinuierliches Monitoring ermöglichen.

Bei der Untersuchung der demographischen und anamnestischen Daten stellte sich heraus, daß die Responder signifikant älter als die Nonresponder waren (60 vs. 43 J.). Auch das Spektrum der Grunderkrankungen war unterschiedlich: Die Responder hatten zu 45% Herzoperationen und die Nonresponder zu 57% abdominelle Eingriffe.

Anhand der Blutgasanalyse konnte festgestellt werden, daß Bikarbonat und Kohlendioxid bei den Nonrespondern signifikant höher waren. Dies deutet darauf hin, daß durch die hyperkapnische Vasokonstriktion der Lungengefäße inhaliertes NO nur eine geringe vasodilatorische Wirkung ausüben kann. Bei den hämodynamischen Parametern zeigten sich bei der Kurzzeitinhalation von NO beim PAPs-Druck und bei der prolongierten NO-Inhalation beim PAPm-Druck statistisch signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern. Auch die Herzfrequenz und der Herzminutenvolumen waren durch die Hyperkapnie bei den Nonrespondern geringfügig erhöht. Die Untersuchung der Beatmungsparameter ergab bei den Nonrespondern signifikant höhere Peak- und Plateaudrücke, was darauf hinweist, daß NO bei den Respondern eine bronchodilatorische Wirkung entfalten konnte.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Lipidperoxidation der Lunge beim ARDS zu untersuchen. Dabei zeigte sich, daß die Kurz- und Langzeitinhalation von NO keine Erhöhung der LPO verursachte, aber auch keine Senkung hervorrief. Inhaliertes NO führt demnach zu keiner direkten Beendigung der LPO-Kettenreaktionen, was eine Erklärung für die geringfügige Besserung des Outcomes dieser Studie sein könnte.

Malondialdehyd gilt als unspezifischer sekundär toxischer Messenger der LPO und war bei Respondern und Nonrespondern erhöht. MDA zeigte darüber hinaus pulmonalarteriell etwas höhere Werte als arteriell, was daran liegen kann, daß Malondialdehyd in der Lunge durch die Reaktion mit Peroxinitrit abgefangen werden kann ($\text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ONOO}$).

Bei den flüchtigen Aldehyden wiesen die arteriellen Blutproben wesentlich höhere Spiegel als die pulmonalarteriellen auf, was für einen massiven oxidativen Streß in der Lunge spricht. Das ARDS, hohe FiO_2 und die Sepsis sind die wichtigsten Mitverursacher der Lipidperoxidation in der Lunge.

Bei der Kurzzeitinhalation von NO zeigten sich beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Sättigung für die Responder signifikant höhere Werte und bei Kohlendioxid und Bikarbonat sowie den Peak- und Plateaudrücken bei den Nonrespondern. Bei der prolongierten NO-Inhalation hatten die Responder nur beim Sauerstoffpartialdruck und der Sättigung signifikant höhere Werte als die Nonresponder.

Demnach zeigte sich, daß sich kein klinischer Parameter mit der Ansprechbarkeit auf NO korrelieren ließ. Dies deutet darauf hin, daß es eine genetische Prädisposition beim Menschen geben könnte. Hierfür spricht der "Responder-Score" (RES) aus $\text{HCO}_3^-/\text{Alter}$, wonach Patienten mit Werten zwischen 0,2-0,5 Responder und zwischen 0,5-1 Nonresponder sind. Ob dieser

Score bezüglich der Ansprechbarkeit auf NO valide ist, und ob stets 1/3 der Menschen respiratorische Nonresponder und 2/3 als Responder zu erwarten sind, gilt es in einer prospektiven klinischen Patientenstudie zu untersuchen. Außerdem zeigte sich, daß die Ansprechbarkeit auf NO mit dem ABO-Blutgruppensystem in Zusammenhang steht. Patienten mit der Blutgruppe A und O reagierten als Responder und Patienten mit der Gruppe B als Nonresponder. Auch hier könnte eine genetische Komponente bei der Ausbildung der Antikörperstrukturen der Erythrozyten eine Rolle spielen.

Aufgrund des weiterhin kritischen Outcomes bei ARDS ist ferner zu überlegen, ob eine NO-Inhalation bereits prophylaktisch bei ARDS-Risikopatienten einzusetzen wäre, um die Entstehung und Progression des Lungenversagens zu verhindern. Zahlreiche Studien weisen nämlich auf den schädigenden Einfluß der Neutrophilenadhäsion als wichtige Ursache in der Pathogenese des ARDS hin. NO könnte somit als kausales Therapeutikum durch seine antiadhäsiven und immunsuppressiven Eigenschaften die mikrozirkulatorischen Störungen des ARDS beeinflussen, was eine ebenso sinnvolle Wirkung darstellt wie die symptomatische Therapie der pulmonal-hämodynamischen und respiratorischen Parameter beim fortgeschrittenen ARDS. Auch hierzu sind noch prospektive klinische Studien nötig, wobei die Bestimmung der LPO-Crackprodukte hilfreich zur Abschätzung des ARDS-Risikos bei gefährdeten Patienten ist.