D. Trachsel¹ · M. Rutishauser¹ · F. Frei² · J. Hammer¹

¹ Abteilung für pädiatrische Intensivmedizin und Pneumologie, Universitäts-Kinderklinik Basel

² Abteilung für Anästhesie, Universitäts-Kinderklinik Basel

Akuter Effekt von inhalativem Stickstoffmonoxid auf die Oxygenation bei Kindern mit Virus-induzierter, hypoxämischer Ateminsuffizienz

Zusammenfassung

Fragestellung: Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) wird seit einigen Jahren zur Verbesserung der Oxygenation bei Kindern und Erwachsenen mit ARDS (acute respiratory distress syndrome) eingesetzt. Wir berichten über den Soforteffekt von iNO bei 4 Kindern mit einem Virus-induzierten, hypoxämischen Atemversagen.

Methode: Wir verabreichten iNO während der 1. Stunde in einer Dosis von 20 ppm und reduzierten anschließend auf 5 ppm. Die Wirkung auf die Oxygenation wurde mittels des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und des Oxygenationsindex beurteilt.

Ergebnisse: Die Inhalation von NO führte bei 3 Kindern zu einer akuten Verbesserung der Oxygenation und zu einer Reduktion des Oxygenationsindex um mehr als 30%. Bei 1 Kind bewirkte iNO eine deutliche Abnahme des pulmonal-arteriellen Widerstands, ohne die Oxygenation zu verbessern.

Diskussion: Obwohl nach bisherigen Studien die Anwendung von iNO die Mortalität des ARDS nicht senkt, halten wir dessen Einsatz bei Kindern mit akutem, hypoxämischem Atemversagen für gerechtfertigt, wenn die erzielte Verbesserung der Oxygenation zu einer Stabilisierung des Krankheitsbilds beiträgt.

Schlüsselwörter

ARDS · NO · Respiratory-syncytial-Virus · Pulmonale Hypertension · Atemversagen

Schwere virale Infekte der unteren Luftwege können über eine gleichzeitige Störung der Ventilation, der Gasdifusion und der Lungenperfusion zu einer rasch zunehmenden Beeinträchtigung des Gasaustausches und im Extremfall zum akuten Atemversagen führen. Säuglinge und Kleinkinder sind wegen ihrer geringen Atemreserven besonders gefährdet, bei schweren respiratorischen Infekten ein hypoxämisches Atemversagen zu entwickeln, insbesondere wenn kompromittierende Begleiterkrankungen vorliegen. Kinder mit Virus-induziertem hypoxämischem Atemversagen erfüllen dann meist auch die Kriterien, welche ein "ARDS" (acute respiratory distress syndrome) definieren:

1. akuter Krankheitsbeginn,
2. $p_aO_2/FiO_2 < 200$ mmHg,
3. bilaterale Infiltrate im Thoraxröntgenbild und
4. Ausschluß eines kardialen Lungenödems [2, 14].

Das ARDS wird als eine schwere Lungenschädigung betrachtet, welche auf einer inhomogen verteilten, jedoch die ganze Lunge betreffenden, überschießenden entzündlichen Reaktion der Lunge beruht. Hypoxämie und in geringerem Maß auch Hyperkapnie bewirken eine lokale Vasokonstriktion der zuführenden Arteriolen und damit eine physiologisch sinnvolle Umverteilung des Blutflusses in besser ventilierte Bezirke [8]. Bei großer Ausdehnung der

Lungenschädigung können die reflektorische Vasokonstriktion sowie auch Mikroemboli und vasokonstriktiv wirkende Mediatoren eine deutliche Zunahme des pulmonal-arteriellen Widerstands und damit eine u.U. bedeutende Rechtsherzbelastung zur Folge haben [10, 28].

Stickstoffmonoxid (NO) wurde unlängst als Endothelium-derived-relaxing-factor identifiziert und führt bei inhalativer Anwendung zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation [15]. Bei Patienten mit ARDS kann die Inhalation von NO zu einer akuten Verbesserungen der Oxygenation führen, da es selektiv das pulmonale Gefäßbett der ventilierten Lungenabschnitte erweitert [23]. Durch diese Umverteilung des pulmonalen Blutflusses von nicht-ventilierten Arealen zu ventilierten Arealen werden der intrapulmonale Shunt vermindert und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verbessert (Abb. 1). Andererseits wird das rechte Herz durch eine Reduktion des pulmonal-arteriellen Widerstands entlastet [9, 13, 20].

Die wenigen bisher veröffentlichten Studien an Kindern mit hypoxämischem Atemversagen haben gezeigt, daß inhalatives NO (iNO) bei einigen Patienten zu einer akuten Verbesserung der arteriellen Oxygenation führt [1, 4, 6, 7,

Priv.-Doz. Dr. J. Hammer

Leiter der pädiatrischen Intensivstation,
Universitäts-Kinderklinik Basel, Römergasse 8,
CH-4005 Basel

Acute effect of inhaled nitric oxide in children with virus-induced hypoxemic respiratory failure

Summary

Background: Inhaled nitric oxide (iNO) has been used to improve oxygenation in adults and children with acute respiratory distress syndrome (ARDS) since several years. Previous studies on the effect of iNO in patients with ARDS were usually lumped together with respect to causation.

Methods: We describe the acute effect of iNO in 4 children (age 4–54 months) suffering from acute, virus-induced, hypoxemic respiratory failure. Inhaled NO was administered at a dose of 20 ppm during the first hour and subsequently decreased to a dose of 5 ppm. The effects on oxygenation were assessed by changes in arterial oxygen tension and in the oxygenation index at one and 4 hours after initiating iNO therapy.

Results: Inhaled NO dramatically improved oxygenation in 3 of 4 children and reduced the oxygenation index by more than 30%. One patient showed no improvement in oxygenation, but a significant reduction in pulmonary vascular resistance.

Discussion: Although previous studies have failed to show any benefit of iNO on the survival rate of children with ARDS, we believe that its use can be justified if the improvement in oxygenation helps to stabilise the patient during the acute stage of hypoxemic respiratory failure.

Key words

ARDS · NO · Respiratory syncytial virus · Respiratory failure · Pulmonary hypertension

Abb. 1 ▲ Wirkungsweise des iNO beim ARDS. Eine Minderbelüftung einzelner Lungenbezirke führt zu einer lokalen, Hypoxämie-vermittelten Vasokonstriktion. Inhalatives NO verstärkt die Umverteilung des Blutflusses zugunsten ventiliertter Gebiete, wodurch das Shunt-Volumen abnimmt und die Oxygenation verbessert wird

12, 20, 21]. Allerdings differenzieren diese pädiatrischen Studien nicht bezüglich der Ätiologie des ARDS. Gattinoni et al. haben erst kürzlich auf die unterschiedliche Pathophysiologie des ARDS in Abhängigkeit von pulmonaler vs. extrapulmonaler Genese hingewiesen [11]. Während beim ARDS pulmonalen Ursprungs die alveoläre Konsolidation im Vordergrund steht, sind interstitielles Ödem und Alveolarkollaps die Hauptmerkmale des extrapulmonal bedingten ARDS. Die beiden Formen zeigen daher auch eine unterschiedliche Atemmechanik und ein unterschiedliches Ansprechen auf einen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) unter Beatmung. Es ist denkbar, daß die beiden Formen auch unterschiedlich auf die Inhalation von NO ansprechen.

Wir berichten hier über den akuten Effekt von iNO auf die Oxygenierung bei 4 Kindern mit Virus-induziertem hypoxämischem Atemversagen, einem

ARDS pulmonalen Ursprungs. Sämtliche Kinder litten zudem an einer kompromittierenden Grundkrankheit.

Methode und Patienten

Methode

Für die NO-Inhalation wurde das Stickstoffmonoxid aus einer 20-l-Gasflasche, gefüllt mit einem NO-N₂-Gemisch mit einer NO-Konzentration von 1000±50 ppm NO und einem Reinheitsgrad von 99% (<10 ppm NO₂) dem Atemgas im Inspirationsschenkel des Beatmungsgeräts zugeführt. Die Höhe des NO-Zuflusses wurde über ein Präzisionsflußmeter reguliert und der Gasgehalt in der Einatemungsluft mit einem elektrochemischen NO-NO₂-Analysator (NoxBox, Bedfont Instruments, Kent, England) kontinuierlich gemessen. Es wurde darauf geachtet, daß die NO₂-Konzentrationen in der Einatemungsluft nie über 2 ppm anstieg.

Tabelle 1
Beschreibung der Patienten

Patient	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit	Krankheitserreger
1	4 1/2 Jahre	w	Angelman Syndrom	Respiratory-Syncytial-Virus
2	6 Monate	w	CCHS	Adenovirus
3	3 1/2 Jahre	m	Morbus Gaucher Typ III	Epstein-Barr-Virus
4	4 Monate	w	Dilatative Kardiomyopathie	Respiratory-Syncytial-Virus

CCHS kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)

Tabelle 2
Beatmungsparameter vor iNO Applikation

Patientin	AF [min ⁻¹]	PIP [cmH ₂ O]	PEEP [cmH ₂ O]	MAP [cmH ₂ O]	FiO ₂ [%]	pH	p _a CO ₂ [mmHg]	p _a O ₂ [mmHg]
1	16	34	10	18	88	7,5	31	58
2	30	34	10	20	80	7,40	48	70
3	28	43	8	23	80	7,28	66	76
4	30	28	2	11	70	7,37	51	59

AF Atemfrequenz, PIP maximaler positiver inspiratorischer Druck, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, MAP mittlerer Beatmungsdruck, FiO₂ Sauerstoffpartialdruck der Atemluft, p_aCO₂ arterieller CO₂-Partialdruck, p_aO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die Entscheidung zur Anwendung von iNO beim hypoxämischen Atemversagen wurde primär aufgrund klinischer Kriterien gefällt, wobei folgende Entscheidungshilfen verwendet wurden:

- p_aO₂ < 85 mmHg trotz FiO₂ > 0,6 und PEEP > 5 cm H₂O [1],
- Oxygenationsindex (OI) > 10
[OI = mittlerer Beatmungsdruck (cmH₂O) × FiO₂ / p_aO₂ (mmHg)] [20].

Eine signifikante Verbesserung der Oxygenation als Folge der NO-Gabe definierten wir als eine Erhöhung des p_aO₂ > 20% oder eine Verminderung des OI > 30% in der ersten Stunde nach Beginn der NO-Inhalation [12].

iNO wurde über 1 h in einer Konzentration von 20 ppm verabreicht, anschließend wurde auf eine Dosis von 5 ppm reduziert. Arterielle Blutgasanalysen wurden unmittelbar vor sowie 30–60 min und 3 h nach Beginn der iNO-Therapie abgenommen. Die iNO-Therapie wurde nach Besserung der Hypoxämie (in der Regel bei einem FiO₂ < 0,6 und einem p_aO₂ > 60 mmHg) ausgeschlichen. Methämoglobinbestimmungen wurden während der iNO-Therapie 1mal täglich durchgeführt. Bei keinem unserer Patienten stieg das Methämoglobin über 2% an.

Patienten

Die 4 Patienten sind in Tabelle 1, 2 charakterisiert. Mit Ausnahme von Patientin 4 erfüllten alle beschriebenen Kinder die oben erwähnten Kriterien eines ARDS. Das akute hypoxämische Atemversagen von Patientin 4 kann aufgrund der Linksherzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie streng genommen nicht als ARDS bezeichnet werden. Allerdings darf unter Berücksichtigung

der viralen Genese, des Verlaufs und des radiologischen Verschattungsmusters angenommen werden, daß die Herzproblematik für die Entstehung des Atemversagens begünstigend, aber nicht entscheidend war. Zur Illustration des klinischen Zustandsbilds der Kinder sind die Thoraxaufnahmen von Patientin 2 und 4 abgebildet (Abb. 2a,b).

Weitere Details zu den Patienten

Sämtliche Patienten litten an einem kompromittierenden Grundleiden (Tabelle 1).

Patientin 1 leidet an einer BNS-Epilepsie und einer schweren psychomotorischen Entwicklungsretardierung mit chronischem Aspirationssyndrom, welche auf eine chromosomale Mikrodeletion zurückzuführen sind (Angelman-Syndrom).

Patientin 2 wird aufgrund eines kongenitalen zentralen Hypoventilationssyndroms (Undine-Syndrom) über ein im 2. Lebensmonat gesetztes Tracheostoma kontinuierlich maschinell beatmet.

Patient 3 leidet an einer angeborenen Stoffwechselstörung (Morbus Gau-

Abb. 2a,b ► Thoraxröntgen a.-p., Patientinnen 2 und 4, a Patientin 2: bilaterale, inhomogene Verschattungen mit vorwiegend alveolärem, teils auch interstitiellem Muster, vereinbar mit viraler Pneumonie mit nicht-kardiogenem pulmonalem Ödem, b Patientin 4: vorwiegend alveoläres Verschattungsmuster mit inhomogener Verteilung bei RSV-Pneumonie, deutliche Kardiomegalie bei vorbestehender dilatativer Kardiomyopathie

Abb. 3 ► Akuter Effekt des iNO auf die Oxygenation. Das iNO führte zu einer deutlichen Verbesserung der Oxygenation bei den Patienten 1–3 in den ersten 4 h nach Beginn der Therapie, während der Oxygenationsindex der Patientin 4 nur geringfügig abnahm

cher Typ III) und einem seit dem Säuglingsalter bekannten Asthma bronchiale.

Bei Patientin 4 handelt es sich um eine ehemalige Zwillingsfrühgeburt der 34. SSW mit einem Geburtsgewicht von 1620 g, welche aufgrund eines mütterlichen HELLP-Syndroms per Sectio zur Welt gebracht wurde und primär gut adaptierte (APGAR 6/8/10). Im Verlauf der ersten Lebenswochen entwickelte das Mädchen jedoch multiple Komplikationen inklusive einer ätiologisch nicht definierten Myokarditis, welche zu einer dilatativen Kardiomyopathie mit medikamentös kompensierter Herzinsuffizienz und zu rezidivierenden Perikardergüssen führte. Die Herzinsuffizienz nahm unter dem Einfluß der schweren viralen Pneumonie zu. Gleichzeitig wurde im Echokardiogramm eine leichte Trikuspidalinsuffizienz als indirektes Zeichen eines erhöhten pulmonalarteriellen Widerstands nachgewiesen. Nach Ausheilung der Pneumonie konnte das Mädchen nach 3 1/2 Wochen assistierter Beatmung extubiert werden, verstarb jedoch kurze Zeit später an den Folgen der schweren dilatativen Kardiomyopathie.

Ergebnisse

Die Auswirkungen der Inhalation mit NO auf die Oxygenation während den ersten Stunden sind in Abb. 3 dargestellt. Bei 3 von 4 Kindern führte die Inhalation mit NO zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenation entsprechend den erwähnten Kriterien. Bei 2 Kindern (Patientinnen 2 und 4) kam es nach einem Absetzversuch zu einem deutlichen Rebound-Phänomen, d.h. zu einer akuten Verschlechterung der Oxy-

genation. Der Verlauf der Oxygenationsindizes unter Inhalation mit NO sind für diese beiden Patientinnen über den gesamten Behandlungszeitraum in Abb. 4 und 5 dargestellt. Bei Patientin 4 hatte die Inhalation von NO initial wohl nur eine geringfügige Verbesserung der Oxygenation zur Folge, jedoch führte ein Absetzversuch dann zu einer Zunahme des echokardiografisch gemessenen Druckgradienten über der Trikuspidalklappe von 23 auf 36 mmHg als Ausdruck einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands sowie zu einer Abnahme der Oxygenation, weshalb die iNO-Therapie wieder aufgenommen wurde. Die Dauer der iNO-Therapie und der assistierten Beatmung sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Abb. 4 ► Langzeiteffekt des iNO bei Patientin 2. Das Diagramm zeigt den zeitlichen Verlauf des Oxygenationsindex (Linie mit gefüllten Kreisen) und die verabreichte iNO-Dosis (Linie mit nicht-gefüllten Rhomben). Das 6 Monate alte Mädchen zeigte eine rasche Verbesserung der Oxygenation auf Gabe von iNO. Ein Absetzversuch zur Überprüfung der Wirksamkeit nach 2 1/2 Tagen führte zu einer erneuten, sofortigen Verschlechterung der Oxygenation. Die Patientin konnte in den darauffolgenden 3 Tagen vom iNO entwöhnt werden

Diskussion

Die Resultate dieser Arbeit bestätigen bisherige Beobachtungen, wonach iNO bei Kindern mit Virus-induziertem hypoxämischem Atemversagen eine akute Verbesserung der Oxygenation bewirken und eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands zur Folge haben kann.

Der Einsatz von iNO beim ARDS ist z.Z. Gegenstand heftiger Diskussionen. Bisherige pädiatrische Studien haben klar gezeigt, daß iNO beim akuten hypoxämischen Atemversagen in der Initialphase zu einer deutlichen Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches führen kann [1, 4, 6, 12, 20, 21]. Die 6 erwähnten Studien umfassen 104 pädiatrische Patienten im Alter von 2 Tagen bis 17 Jahren. Davon litten 32/104 Kinder an einem Virus-induzierten hypoxämischen Atemversagen, 21 Kinder (66%) überlebten. Das Ansprechen auf iNO wurde für 23/32 Kindern dokumentiert: Etwas mehr als die Hälfte ($n=13$) dieser Kinder zeigten eine signifikante Verbesserung der Oxygenation (Abnahme des OI >15–20%), während iNO bei den restlichen Patienten nicht zu einer Verbesserung der Oxygenation führte.

Auch im Erwachsenenalter bewirkt iNO bei etwa 40% der Patienten mit ARDS keine signifikante Verbesserung der Oxygenation [5, 16, 18]. Bei denjenigen ARDS-Patienten, welche auf iNO ansprechen, genügen in der Regel iNO-

Abb. 5 ▲ Langzeiteffekt des iNO bei Patientin 4. Das Diagramm zeigt den zeitlichen Verlauf des Oxygenationsindex (Linie mit gefüllten Kreisen) und die verabreichte iNO-Dosis (Linie mit nicht-gefüllten Rhomben). Die arterielle Oxygenation des 4 Monate alten Mädchens verbesserte sich initial kaum. Das Absetzen des iNO nach einigen Stunden führte jedoch zu einem abrupten Anstieg des Oxygenationsindex. Während dieses Absetzversuchs konnte echokardiografisch eine Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands nachgewiesen werden (s. Text). Auch ein 2. Absetzversuch nach 48 h zur Überprüfung der Wirksamkeit zeigte noch eine deutliche iNO-Abhängigkeit

Konzentrationen von 5–20 ppm in der Einatemungsluft, höhere Dosen bringen keinen weiteren Nutzen [4, 6].

Die Langzeitwirksamkeit von iNO im Kindesalter unterscheidet sich nach den Erfahrungen der einzigen bisher publizierten kontrollierten Studie vermutlich nicht von denjenigen im Erwachsenenalter [7]. Mehrere Studien mit erwachsenen ARDS-Patienten haben gezeigt, daß sich nach 24–48 h die Oxygenationswerte von nicht-behandelten Patienten kaum mehr von denjenigen behandelter Patienten unterscheiden. Diese Angleichung der Oxygenationswerte kommt in der Mehrzahl der Fälle dadurch zustande, daß sich in dieser Zeitspanne die pulmonale Gasaustauschkapazität nicht-behandelter ARDS-Patienten entsprechend bessert [4, 5, 7, 18, 26]. Insofern nimmt das iNO gleichsam eine Entwicklung vorweg, die bei überlebenden Patienten mit einer Latenz von 1–3 Tagen auch unter konventioneller Beatmung eintritt. Eine Abhängigkeit vom iNO über diese Zeitspanne hinaus, die sich in einer erneuten Verschlechterung der Oxygenation nach Absetzen des iNO zeigt (Rebound-Effekt), wird auf die Entwicklung gegenregulatorischer Mechanismen zurückgeführt, die erst mit der weiteren Normalisierung der Lungenphysiologie ihre Wirksamkeit verlieren.

Ein fehlendes Ansprechen auf iNO andererseits scheint mit einer schlechteren Prognose quo ad vitam assoziiert zu sein [12, 26]. In der Studie von Gold-

man et al. verstarben alle Kinder im Alter von 1 Monat bis 13 Jahren (Mittel 7 Monate), deren OI sich unter iNO um weniger als 15% reduzierte, während 61% derjenigen Kinder überlebten, deren OI sich um mindestens 30% verbesserte [12]. Die bisherigen Erfahrungen zeigen auch, daß iNO die hohe Mortalität des ARDS von bis zu 50% nicht wesentlich senken kann [5, 7, 24, 26]. In einer großen randomisierten Doppelblindstudie mit 177 Erwachsenen mit ARDS wurden keine Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit iNO-Therapie gegenüber einer vergleichbaren Kontrollgruppe bezüglich Mortalität, Dauer der Beatmung und Überlebenszeit gefunden [5]. Die Ursache dafür liegt vermutlich im Umstand, daß die hohe Mortalität des ARDS hauptsächlich eine Folge extrapulmonaler Komplikationen wie Multiorganversagen, Sepsis oder Blutungen ist [12, 19].

Da iNO die Mortalität des ARDS nach heutiger Kenntnis nicht wesentlich beeinflusst, erfordert die Anwen-

dung der iNO-Therapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse. Für die iNO-Therapie sprechen die verbesserte Oxygenation in der Akutphase, die damit verbundene Reduktion der Beatmungsparameter und eine Verminderung des pulmonal-arteriellen Drucks bzw. der Rechtsherzbelastung. Durch die Reduktion der Beatmungsparameter kann die durch die Beatmung verursachte Lungenschädigung potentiell vermindert werden. Gegen die iNO-Therapie spricht andererseits, daß bislang kein günstiger Effekt auf den Langzeit-Verlauf des ARDS nachgewiesen werden konnte, weshalb in der Literatur die iNO Therapie auch schon als „Kosmetik“ bezeichnet wurde [17, 22]. Der Einsatz des iNO ist daher gegen potentielle Nebenwirkungen abzuwägen. Hier müssen insbesondere die NO_2 -Toxizität, die Methämoglobinbildung [3], ein hemmender Einfluß des NO auf die Thrombozytenaggregation [25] sowie die Möglichkeit weiterer, nicht beschriebener Wirkungen des NO und seiner Metaboliten Beachtung finden. Nach bisherigen klinischen Erfahrungen allerdings gilt der Einsatz des iNO in Konzentrationen bis 40 ppm unter engmaschigem Monitoring als risikoarm [5, 24].

Zusammenfassend führte die iNO-Therapie zu einer akuten Verbesserung der Oxygenation und/oder zu einer Verminderung der Rechtsherzbelastung bei unseren 4 Patienten mit Virus-induziertem hypoxämischem Atemversagen. Obwohl mit objektiven Daten nicht zu belegen, schienen die Kinder auch pflegerische Maßnahmen (Umlagern, Absaugen) deutlich besser zu tolerieren. Unter Berücksichtigung aller Vor- und Nachteile vertreten wir und andere [7, 27] daher die Ansicht, daß iNO als adjuvante Therapie beim schweren hypoxischen Atemversagen versuchsweise eingesetzt werden sollte.

Tabelle 3
Krankheitsverlauf

Patientin	Dauer der iNO-Therapie [h]	Beatmungsdauer [Tage]	Überleben
1	74	18	Ja
2	136	Dauernd	Ja
3	48	4	Ja
4	60	25	Nein

Literatur

- Abman SH, Griebel JL, Parker DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP (1994) **Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure.** *J Pediatr* 124:881–888
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R, and the Consensus Committee (1994) **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
- Clutton-Brock J (1967) **Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia.** *Br J Anaesth* 39:388–392
- Day RW, Guarin M, Lynch JM, Vernon DD, Dean JM (1996) **Inhaled nitric oxide in children with severe lung disease: results of acute and prolonged therapy in two concentrations.** *Crit Care Med* 24:215–221
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K, Hyers TM, Papadakos P, and the Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group (1998) **Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial.** *Crit Care Med* 26:15–23
- Demirakça S, Dötsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, Kuehl PG (1996) **Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning.** *Crit Care Med* 24:1913–1919
- Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, Liu P, Eells PL, Griebel J, Baier M, Kinsella JP, Abman SH (1999) **Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure.** *J Pediatr* 134:406–412
- v. Euler US, Liljestrand G (1946) **Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.** *Acta Physiol Scand* 12:301–320
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM (1991) **Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction.** *Circulation* 83:2038–2047
- Garcia Szabo RR, Minnear FL, Bizios R, Johnson A, Malik AB (1983) **Role of thromboxane in the pulmonary response to pulmonary microembolization.** *Chest* 83:76–78
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A (1998) **Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?** *Am J Respir Crit Care Med* 158:3–11
- Goldman AP, Tasker RC, Hosiasson S, Henrichsen T, Macrae DJ (1997) **Early response to inhaled nitric oxide and its relationship to outcome in children with severe hypoxemic respiratory failure.** *Chest* 112:752–758
- Hambraeus-Jonzon K, Bindslev L, Frostell C, Hedenstierna G (1998) **Individual lung blood flow during unilateral hypoxia: effects of inhaled nitric oxide.** *Eur Respir J* 11:565–570
- Hammer J, Numa A, Newth CJL (1997) **Acute respiratory distress syndrome induced by respiratory syncytial virus.** *Pediatr Pulmonol* 23:176–183
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987) **Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.** *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9265–9269
- Manktelow C, Bigatello LM, Hess D, Hurford WE (1997) **Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 87:297–307
- Matthay MA, Pittet JF, Jayr C (1998) **Just say NO to inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 26:1–2
- Michael JR, Barton RG, Saffie JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, Elstad MR, Campbell EJ, Troyer BE, Whatley RE, Liou TG, Samuelson WE, Carveth HJ, Hinson DM, Morris SE, Davis BL, Day RW (1998) **Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effect on oxygenation in ARDS.** *Am J Respir Crit Care Med* 157:1372–1380
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD (1985) **Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome.** *Am Rev Respir Dis* 132:485–489
- Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ, Johnston SJ, Sharkey PT, Zaritsky AL (1997) **Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome.** *J Pediatr* 131:63–69
- Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, Kikuta K, Sato T (1998) **Efficacy of inhaled nitric oxide in children with ARDS.** *Chest* 114:827–838
- Payen DM (1998) **Is nitric oxide inhalation a “cosmetic” therapy in acute respiratory distress syndrome?** *Am J Respir Crit Care Med* 157:1361–1362
- Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993) **Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 328:399–405
- Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K (1995) **Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS.** *Chest* 107:1107–1115
- Samama CM, Diaby M, Fellahi J-L, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M, Guillosoin J-J, Coriat P, Rouby J-J (1995) **Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 83:56–65
- Troncy E, Collet J-P, Shapiro S, Guimond J-G, Blair L, Ducruet T, Francoeur M, Charbonneau M, Blaise G (1998) **Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 157:1483–1488
- Zapol WM (1998) **Nitric oxide inhalation in acute respiratory distress syndrome: it works, but can we prove it?** *Crit Care Med* 26:2–3
- Zapol WM, Snider MT (1977) **Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure.** *N Engl J Med* 296:476–480