

# Partielle Flüssigkeitsventilation (partial liquid ventilation)

## Zusammenfassung

Partielle Flüssigkeitsventilation mit Perfluorkarbonen ist ein relativ neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung der akuten Lungenschädigung (acute lung injury; ALI) und des akuten Lungenversagens (acute respiratory distress syndrome; ARDS). Die Kombination der intrapulmonalen Anwendung einer sauerstofftragenden Flüssigkeit mit Überdruckbeatmung wurde von Fuhrman 1991 erstmals beschrieben und als perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE) bezeichnet. In der Folge setzte sich mehr und mehr die Bezeichnung partielle Flüssigkeitsventilation (partial liquid ventilation; PLV) durch. Eine Vielzahl tierexperimenteller Studien konnte in unterschiedlichen Lungenschädigungsmodellen die Wirksamkeit der PLV zeigen.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden in den USA und Kanada multizentrische Phase I–II Studien bei Patienten aller Altersgruppen mit ALI und ARDS initiiert. Ende 1996 wurde eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie an 90 erwachsenen Patienten abgeschlossen. Hinsichtlich der Studienendpunktkriterien Mortalität und beatmungsfreie Tage (ventilator free days; VFD's) in einem 28tägigen Beobachtungsintervall konnte im Gesamtkollektiv kein Unterschied zwischen PLV und konventionell therapierter Gruppe (CMV) beobachtet werden. Nach einer post-hoc Stratifizierung der Daten nach dem Patientenalter (<55 Jahre) ergaben sich für die PLV-Gruppe eine nicht signifikante Abnahme der Mortalität (PLV 25,6%; CMV 36,8%) und eine signifikante Zunahme der beatmungsfreien Tage in einem 28tägigen Untersuchungszeitraum (VFDs: PLV 8,95 Tage; CMV 4,11 Tage;  $p=0,03$ ). Perfluorkarbone

sind chemisch stabile Kohlenwasserstoffverbindungen, die im menschlichen Organismus nicht metabolisiert werden. Die Elimination erfolgt zu mehr als 99% durch Exhalation über die Lungen. Die einzigartigen physikochemischen Eigenschaften von Perfluorkarbon ermöglichen eine rasche Verteilung in die schwerkraftabhängigen Regionen der Lunge und damit die Rekrutierung atelektatischer, zuvor nicht ventilierter Lungengareale, verbessern den Gasaustausch und reduzieren die inflammatorische Reaktion. Gleichzeitig verhindert das intraalveoläre Flüssigkeitsvolumen das endexpiratorische Kollabieren der flüssigkeitsventilierten Regionen und reetabliert funktionelle Residualkapazität (FRC). Dieser Effekt ist der Wirkung von positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) vergleichbar und kann als Flüssigkeits- oder Liquid-PEEP bezeichnet werden. Diese Eigenschaften eröffnen neue Wege zu einer kausalen Therapie pathophysiologischer Veränderungen bei ALI und ARDS. Zum gegenwärtigen Stand der PLV erscheinen klinische Pilotstudien und begleitende experimentelle Forschung mit definierten Fragestellungen, z. B. zur Kombination mit inhalativem Stickstoffmonoxid, zwingend erforderlich, um weitere multizentrische Studien an größeren Patientenkollektiven sinnvoll planen und effektiv durchführen zu können. Die Zulassung des Verfahrens und von Perfluorkarbonen zur PLV und damit ihre klinische Bedeutung wird von den Ergebnissen dieser Untersuchung abhängen.

## Schlüsselwörter

Partielle Flüssigkeitsventilation · Partial liquid ventilation (PLV) · Perfluorkarbone · Perflubron · Übersicht

## Historische Entwicklung

Im Jahr 1920 berichteten Winternitz u. Smith in einer Publikation über die Instillation unterschiedlicher Mengen Kochsalz in Hundelungen. Sie benutzten für ihre Untersuchungen ein Glasrohr, das sie durch den Oropharynx bis über die Stimmbänder hinaus schoben und plazierten über dieses Glasrohr einen Gummischlauch im Tracheobronchialsystem, mit dem sie die Instillation von z. T. erheblichen Mengen Kochsalz vornahm [112]. Sie faßten ihre Untersuchungsergebnisse u. a. mit folgenden Sätzen zusammen:

*„The lungs can tolerate the introduction of fluid (salt solution), even in large quantities, without consequent serious damage. These experiments suggest the possibility of an intratracheal therapy, based either upon intratracheal insufflation or on pulmonary irrigation.“*

Neergard publizierte 1929 eine Arbeit über die Bedeutung der Oberflächenspannung in den Alveolen und zeigte, daß durch Nutzung einer Elektrolyt-Gummi arabicum-Lösung der Druck, der erforderlich ist, um eine Lunge zu dehnen, etwa 1/3 des Drucks beträgt, den man benötigt, um eine Lunge mit einem Beatmungsgas in gleichem Umfang zu entfalten [69]. Die Ergebnisse

---

Priv.-Doz. Dr. M. Quintel  
Institut für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin Universitätsklinikum Mannheim,  
Klinikum Mannheim gGmbH, Theodor Kutzer Ufer,  
D-68167 Mannheim

M. Quintel · J. Meinhardt · K.F. Waschke

## Partial liquid ventilation

### Abstract

Partial liquid ventilation (PLV) is a relatively new therapeutic approach to acute lung injury (ALI) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS). The idea of combining the intrapulmonary application of an oxygen-carrying substance and positive pressure ventilation was introduced by Fuhrman in 1991 and originally called perfluorocarbon-associated gas exchange (PAGE). Nowadays, the technique is mostly known as partial liquid ventilation (PLV). The efficacy of PLV treatment has been demonstrated in numerous animal studies in different models of lung injury. The results of those studies led to multicenter phase I–II studies in patients of all age groups in the United States and Canada. Recently, the first randomized, controlled study in 90 adult patients suffering from ALI and ARDS was completed and first results have been published. Comparison of overall mortality and number of ventilator-free days (VFD's) in a 28-day period showed no differences between PLV and conventionally treated patients. A post-hoc stratification by age (<55 years) demonstrated a tendency to lower mortality (PLV 25.6%; CMV 36.8%) and a significant increase of VFD (PLV 8.95 days; CMV 4.11 days;  $p=0,03$ ) in PLV when compared to conventionally treated patients. Perfluorocarbons (PFCs) are chemically stable and inert. They are mostly eliminated via exhalation (>99%). The unique physicochemical properties of PFCs permit access to atelectatic, non-ventilated lung areas, enhance gas exchange and decrease inflammation. The dense PFCs prevent the endexpiratory collapse of alveoli and reestablish functional residual capacity (FRC). Comparable to positive endexpiratory pressure (PEEP), these effects have been described as "liquid or fluid PEEP". These properties offer a new approach to the underlying pathophysiology of ALI and ARDS. In addition, the combination with other therapeutic approaches to ALI and ARDS like high-frequency oscillations (HFO), inhaled nitric oxide (NO) therapy, and surfactant replacement can be considered and is already the subject of recent publications. However, combination therapy is still experimental and further investigation is necessary to evaluate efficacy and potential risks. Many questions still exist which need to be answered by experimental as well as human pilot studies. Based on these studies,

## Intensivmedizin

the results of ongoing human trials can be assessed properly and new multicenter trials can be planned effectively.

### Key words

Liquid ventilation · Partial liquid ventilation (PLV) · Perfluorocarbons · Perflubron · Overview

dieser Untersuchungen schufen wesentliche Voraussetzungen für die weitere Erforschung der Möglichkeiten einer intrapulmonalen Anwendung von Flüssigkeiten, da sie die Durchführbarkeit und potentielle Vorteile einer derartigen Therapie belegten. Kylstra et al. versuchten 1962 Flüssigkeitsbeatmung an Säugetieren (Mäusen) mit hyperbar oxygenierter Kochsalzlösung [50]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeiten der Versuchstiere in diesen Studien konnte geschlossen werden, daß ein geeignetes flüssiges Beatmungsmedium in der Lage sein muß, Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid in einem ausreichenden Umfang zu transportieren. Clark u. Gollan zeigten schließlich 1966 in einem eindrucksvollen Versuch die Eignung von Perfluorkarbonen zur Flüssigkeitsventilation: Mäuse, die für eine Stunde in eine bei Atmosphärendruck mit Sauerstoff equilibrierte Perfluorkarbonlösung eingetaucht wurden, überlebten dieses Experiment auch über einen längeren Zeitraum ohne sichtbare Schäden [9]. Modell et al. konnten in einer vergleichbaren Arbeit nach Eintauchen von jungen Hunden in Perfluorkarbonlösungen ebenfalls keine negativen Langzeiteffekte beobachten. Gleichzeitig wurden erste Untersuchungen zu potentiellen Wirkungen und Nebenwirkungen der Anwendung von Perfluorkarbonen publiziert [8, 66, 67, 89]. Shaffer et al. führten 1976 erstmals bei frühgeborenen Lämmern totale Flüssigkeitsventilation mit Perfluorkarbonen durch [90]. 1991 konnten Fuhrman et al. die Effektivität der partiellen Flüssigkeitsventilation mit einer instillierten Menge, die der theoretischen funktionellen Residualkapazität (FRC) einer gesunden Lunge entspricht, demonstrieren. Sie selbst nannten dieses Verfahren „perfluorocarbon associated gas ex-

change“ (PAGE), wobei sich zunehmend der Begriff „partial liquid ventilation“ (PLV) etablierte [24]. Es besteht kein Zweifel, daß mit diesem Nachweis die Entwicklung der Flüssigkeitsventilation einen entscheidenden Impuls erhalten hat. Die relativ einfache Form der Anwendung des Perfluorkarbons in Kombination mit den weit verbreiteten und vertrauten Formen der mechanischen Beatmung öffnete theoretisch den Weg zu einem breiten klinischen Einsatz. In der Folge wurde eine Vielzahl von Studien publiziert, die die Wirksamkeit der partiellen Flüssigkeitsventilation in unterschiedlichen Tiermodellen zeigen konnten [13, 14, 21, 27, 34–40, 43, 44, 46, 48, 53, 61, 70, 73, 75, 84, 87, 88, 92, 93, 100, 102–105, 115]. Im Jahr 1989 setzte Greenspan erstmals klinisch eine Perfluorkarbonlösung zur Behandlung des akuten Lungenversagens Frühgeborener ein, bei denen alle konventionellen Therapieversuche keine Verbesserung erbracht hatten [32, 33]. Seit 1995 werden in den USA und Kanada erste klinische Studien zur PLV bei Patienten aller Altersgruppen durchgeführt.

### Formen der Flüssigkeitsbeatmung

Liquidventilation kann als vollständige (totale) oder partielle Flüssigkeitsbeatmung durchgeführt werden. Bei totaler Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, tidal liquid ventilation; TLV) werden die Lungen vollständig mit einem Perfluorkarbon gefüllt. Eine spezielle Einheit (liquid ventilator) fördert das inspiratorische Tidalvolumen, das vollständig aus einem „Perfluorkarbonatemzug“ besteht. Die Expirationphase kann durch passive oder aktive Drainage erfolgen. Liquidventilatoren sind technisch aufwendige Systeme, da in diesen Einheiten neben einem exakt steuerbaren Perfluorkarbonfluß zusätzlich die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe des Atemmediums Perfluorkarbon realisiert werden muß. Erste im Tierexperiment eingesetzte Liquidventilatoren ähneln in ihrem Aufbau einer extrakorporalen Zirkulationseinheit (Abb. 1). Die Anwendung der TLV ist derzeit rein experimentell [37, 40, 46, 100].

Partielle Flüssigkeitsventilation (PLV) stellt die intrapulmonale Anwen-

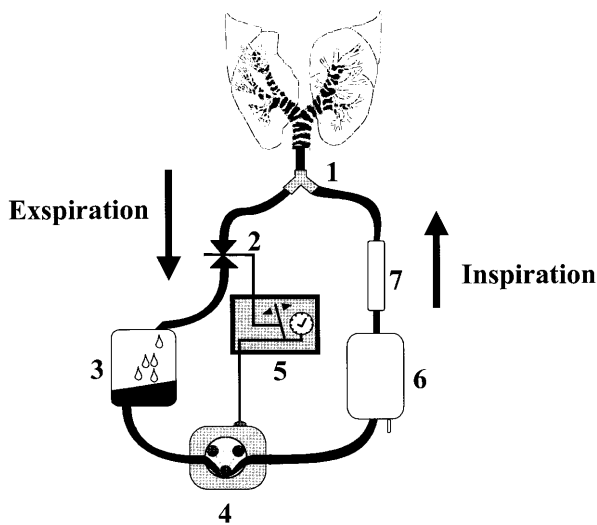


Abb. 1 ▲ Schematische Zeichnung einer Einheit zur totalen Flüssigkeitsventilation. 1=konventionelles Y-Stück, 2=zeitgetaktetes Ventil, 3=Perfluorkarbonreservoir, 4=Pumpe, 5=zentrale Steuereinheit (Pumpe/Ventil), 6=Gasaustauschkammer/Oxygenator mit Frischgaszufuhr, 7=Wärmetauscher zur Erwärmung des Perfluorkarbons auf Körpertemperatur

dung eines Perfluorkarbons in Kombination mit einem konventionellen Beatmungsgerät und Beatmungsmuster dar. Dabei wird ein maximal der funktionellen Residualkapazität (FRC) entsprechendes Volumen (beim gesunden, erwachsenen Menschen  $\sim 30$  ml/kg KG) eines Perfluorkarbons in die Lungen instilliert. Das Perfluorkarbon kann entweder in der gewählten Dosis als Bolus oder langsam bis zum Erreichen eines sichtbaren Flüssigkeitsmeniskus im Tubus am Ende der Expiration durch einen Sideport am Tubusadapter appliziert werden. Die Applikationsform und eine „optimale“ Dosierung werden derzeit kontrovers diskutiert.

## Perfluorkarbone

Perfluorkarbone sind chemisch stabile, farb- und geruchlose Flüssigkeiten, die vom menschlichen Organismus nicht metabolisiert werden. Diese biologische Inertheit resultiert aus den außerordentlich stabilen Kohlenstoff-Fluor-Bindungen. Die Länge der Kohlenstoffkette und damit die Molekülgröße, der Grad der Substitution von Fluor durch andere Halogene und mögliche Seitenketten bedingen ihre spezifischen Eigenschaften. Perfluorkarbone treten auch bei intrapulmonaler Anwendung in geringem Umfang in den Intravasalraum über. Sie werden über einen längeren Zeitraum im retikuloendothelialen System (RES) gespeichert [19, 20, 58]. Die

höchsten Konzentrationen werden nach intrapulmonaler Anwendung im RES der Lunge und in absteigender Reihe in der Leber, dem Thymus, der Milz und den Nieren gefunden [114]. Aus einer ganzen Reihe theoretisch zur Flüssigkeitsbeatmung geeigneter Perfluorkarbone wird gegenwärtig nur die Substanz Perfluorooctylbromid ( $C_8F_{17}Br$ , Perflubron, LiquiVent®, Alliance Pharm. Corp., San Diego, USA) im Rahmen von klinischen Studien zur PLV bei ALI und ARDS untersucht.

Perfluorkarbone zeichnen sich durch eine hohe physikalische Löslichkeit für Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid aus. Dabei verhält sich nach dem Gesetz von Henry die in gelöster Form transportierte Menge direkt proportional zum Partialdruck des entsprechenden Gases. Steriles, nicht emulgiertes Perflubron, wie es bei PLV zur Anwendung kommt, transportiert bei einem Sauerstoffpartialdruck von 760 mm Hg etwa 50 ml  $O_2$  100 ml<sup>-1</sup> Lösung. Die Menge an transportiertem  $O_2$  reduziert sich bei einem Sauerstoffpartialdruck von 100 mm Hg auf ca. 7 ml  $O_2$  100 ml<sup>-1</sup>. Vergleichbare Perfluorkarbonlösungen haben ähnliche Transportkapazitäten. Perfluorkarbone sind wasserunlöslich und zeichnen sich durch eine geringe kinematische Viskosität und einen positiven Spreitungskoeffizienten, d. h. die Eigenschaft, sich spontan auf Oberflächen auszubreiten aus. Sie verfügen mit ca. 20 dyne cm<sup>-1</sup>

(=mN m<sup>-1</sup>) über eine niedrige Oberflächenspannung, die unter der von nicht komprimiertem humanen Surfactant oder nativen Surfactantpräparationen liegt. Perfluorkarbonlösungen haben ein hohes spezifisches Gewicht, Perflubron ist mit 1,93 g ml<sup>-1</sup> annähernd doppelt so schwer wie Wasser. In Abhängigkeit vom spezifischen Dampfdruck und dem Molekulargewicht werden sie per Exhalation über die Lungen (>99%) und in einem geringen Umfang (<1%) über Transpiration (Evaporation) durch die Haut ausgeschieden. Dieser Eliminationsweg wird durch den Plasmaspiegel, die Halbwertszeit, das Molekulargewicht und den Dampfdruck des betreffenden Perfluorkarbons bestimmt. Bei beiden Eliminationswegen stellt der spezifische Dampfdruck die wesentliche Größe für Geschwindigkeit der Elimination dar [19, 20, 57–59, 85, 86, 94, 95, 101, 113]. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die physikalischen Eigenschaften einiger ausgewählter Perfluorkarbone.

## Potentielle Wirkmechanismen der PVL bei ALI und ARDS

### Spezifisches Gewicht-hydrostatische Wirkung

Interstitielles und/oder intraalveoläres Ödem und Störungen des Surfactantsystems führen bei ALI und ARDS zu alveolärem Kollaps, Atelektasenbildung und Konsolidierung mit deutlicher Betonung der hinten unten liegenden, schwerkraftabhängigen Areale der Lunge [26]. Das Gewicht des ödematösen Lungengewebes auf die dorsobasalen Regionen kann 14–16 cm  $H_2O$  und mehr betragen [77, 78]. Die ebenfalls schwerkraftabhängige Betonung der Perfusion dieser Areale führt zu einem ausgeprägten Rechts-links-Shunt und verstärkt die bestehende Hypoxämie. Perfluorkarbone breiten sich aufgrund ihres hohen spezifischen Gewichts bevorzugt in den schwerkraftabhängigen Regionen der Lunge aus [14, 81, 83, 108]. Diese Tendenz der Ausbreitung wird vermutlich durch andere physikalische Eigenschaften (positiver Spreitungskoeffizient, geringe kinematische Viskosität) zusätzlich unterstützt. In einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen konnte diese bevorzugte Ausbreitung von Perfluorkarbonen in die

Tabelle 1  
**Physikalische Eigenschaften ausgewählter Perfluorkarbonate**

	Wasser	FC-77	RM-101	FC-75	Perflubron
Siedepunkte [° C]	100	97	101	102	143
Dichte [g/ml bei 25° C]	1	1,78	1,77	1,78	1,93
kinematische Viskosität [cm <sup>2</sup> /s bei 25° C]	1	0,8	0,82	0,82	1,1
Dampfdruck [mm Hg bei 37° C]	47	85	64	64	11
Oberflächenspannung [dyne/cm bei 25° C]	72	15	15	15	18
Spreitungs-Koeffizient auf NaCl [dyne/cm bei 25° C]	N/A	8,5	6,9	6,9	2,7
O <sub>2</sub> -Löslichkeit [ml Gas in 100 ml Lösung bei 25° C]	3	50	52	52	53
CO <sub>2</sub> -Löslichkeit [ml Gas in 100 ml Lösung bei 37° C]	57	198	160	160	210

*Physikalische Eigenschaften ausgewählter Perfluorkarbonate im Vergleich zu Wasser. FC 77™ 3M Company, St. Paul, Minnesota, USA; RM-101 Miteni, Mailand, Italien; FC 75™ 3M Company, St. Pauli, Minnesota, USA (FC 77™, FC 75™ und RM-101 sind F-alkylhydrofurane); Perflubron (LiquiVent®) Alliance Pharm. Corp., San Diego, USA (perfluorooctylbromid)*

abhängigen Regionen und das Recruitment dieser zuvor kollabierten Areale gezeigt werden [14, 81]. Die Abbildung 2 zeigt das Verteilungsmuster überwiegend gasventilierter und überwiegend perfluorkarbonategefüllter Regionen in der Exspirationsphase nach Applikation von 30 ml Perflubron/kg Körpergewicht in einer gesunden Schafslunge. Die dorsobasale Verteilung der Perfluorkarbonate unter PLV führt zum Recruitment dieser Areale und verhindert deren alveoläre Instabilität. Gleichzeitig wirkt dem hydrostatischen Druck des pulmonalen Ödems der Druck einer praktisch nicht kompressiblen Flüssigkeit entgegen. Dieser „flüssige PEEP“ reetabliert damit auch FRC. Gauger et al. konnten in ihrer Studie eine deutliche Zunahme der FRC unter PLV nachweisen [27, 28]. Sie verwendeten dabei sowohl die Plethysmographie als auch die Heliumdilutionsmethode zur Bestimmung der FRC. Die mit beiden Methoden ermittelte FRC unter PLV zeigte eine hohe Übereinstimmung.

**Sauerstoff und Kohlendioxidtransport**

Perfluorkarbonate transportieren in Abhängigkeit vom Partialdruck Gase wie

Sauerstoff und Kohlendioxid in gelöster Form. In einer normalen, gesunden Lunge kann unter PLV ein hoher arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) erzielt werden. Allerdings liegen die gemessenen Werte deutlich unter denen, die sich bei gleicher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration mit konventioneller Gasventilation erzielen lassen [35, 36]. In einer Vielzahl von tierexperimentellen Untersuchungen wurden an unterschiedlichen Spezies bei verschiedenen Lungenschädigungsmodellen eindrucksvolle Verbesserungen des paO<sub>2</sub> unter PLV beobachtet [13, 38, 39, 43, 48, 53, 54, 61, 73, 75, 87, 88, 100, 102–104]. Die Eigenschaft von Perfluorkarbonen, Gastransport in den zuvor der konventionellen Ventilation nicht zugänglichen Regionen der Lunge zu ermöglichen, kann diese Wirkung erklären. Aufgrund der theoretisch hohen Partialdruckdifferenzen können O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> leicht an der alveolokapillären Membran ausgetauscht werden. Dieser Prozeß wird nur vom Partialdruck der Gase bestimmt und ist im Gegensatz zum Sauerstofftransport im Blut nicht von einer Bindung abhängig, die durch andere Größen (z. B. pH-Wert) beeinflusst wird. Allerdings erlaubt der Nach-

weis der präferentiellen Ausbreitung der Perfluorkarbonate in zuvor nicht rekrutierte Areale der Lungen keine Aussage über den Umfang des Gasaustauschs. Bislang liegen keine Untersuchungen vor, die zeigen konnten, ob sich das intrapulmonale Perfluorkarbon homogen mit dem Beatmungsgas equilibriert oder die Verteilung von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> regionalen Unterschieden unterworfen ist. Eine wissenschaftliche Klärung dieser Frage würde wesentlich zum genaueren Verständnis der Wirkmechanismen der PLV beitragen.

**Umverteilung des pulmonalen Blutflusses**

In einigen Studien konnte eine deutliche Reduktion des errechneten intrapulmonalen Shunts und der gemischtenvenösen Beimengung beobachtet werden [13, 35, 38, 39, 43, 53, 73, 87]. Dies kann einerseits als Ausdruck eines zunehmenden Gasaustauschs in zuvor nicht und dann flüssigkeitsventilierten Zonen gedeutet werden. Andererseits ist jedoch auch eine durch den hydrostatischen Druck der Perfluorkarbonate bedingte Umverteilung des pulmonalen Blutstroms aus den abhängigen, überwiegend flüssigkeitsgefüllten in die schwerkraftunabhängigen überwiegend gasventilierten Areale der Lunge denkbar [17, 18, 30, 52]. Mates et al. konnten an gesunden Schweinen unter PLV eine dosisabhängige Zunahme des errechneten Shuntvolumens und eine dosisunabhängige Beeinträchtigung der Ventilations-Perfusionsverhältnisse zeigen [62, 63]. Eine Umverteilung des pulmonalen Blutstroms auf dem Boden der hydrostatischen Kompression dorsobasaler Lungkapillare würde allerdings eine Zunahme der pulmonalarteriellen Drucke und des pulmonalarteriellen Widerstands erwarten lassen. Hernan et al. fanden in einer Studie an ausgewachsenen Schafen im Vergleich zu einer konventionell therapierten Gruppe keine Änderung der pulmonalvaskulären Widerstände [36]. Aufgrund der vorliegenden Daten scheint ein Anteil der Umverteilung von pulmonalem Blutstrom an der Verbesserung des paO<sub>2</sub> wahrscheinlich; allerdings konnten die zugrunde liegenden Mechanismen bislang nicht ausreichend geklärt und quantifiziert werden.

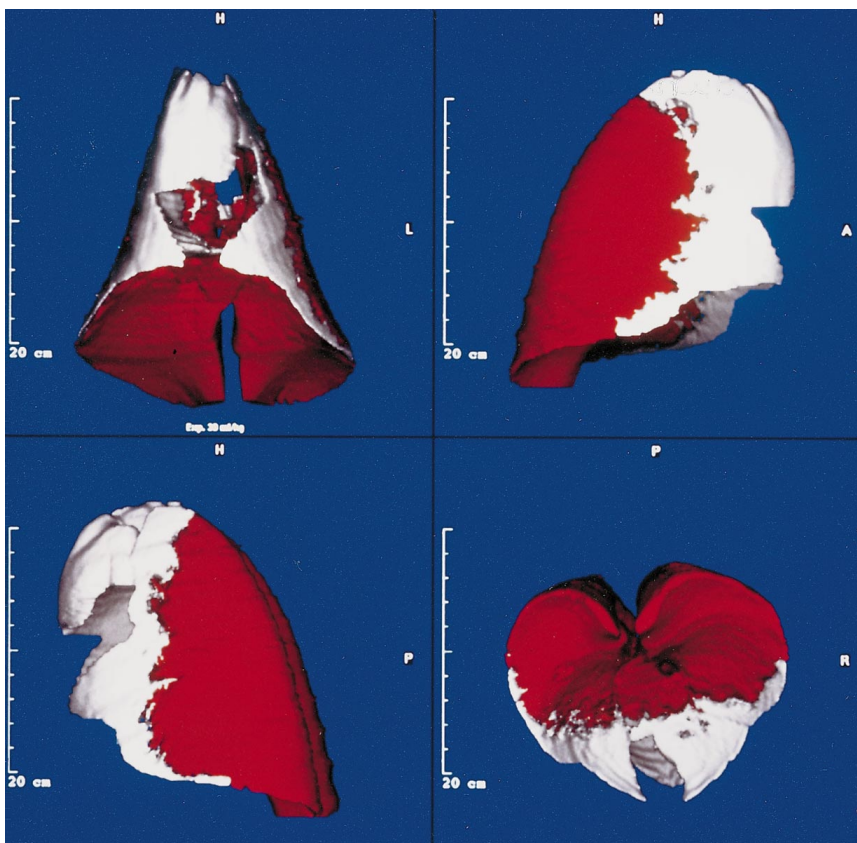


Abb. 2 ▲ Darstellung der präferentiellen Verteilung von Perfluorkarbon in den dorsalen Lungenarealen. Gesunde Schafslunge unter PLV mit  $30 \text{ ml kg}^{-1}$  Körpergewicht LiquiVent® (Perfluoroocetyl-bromid, Perflurbron, Alliance Pharm., San Diego, USA) in Expiration. Dreidimensionale Rekonstruktion von electron beam tomography (EBT) Schichten. Rekonstruktion aus 140 CT-Schichten im Schichtabstand von 2 mm (Kollimation 3 mm, 130 kV, 128 mAs, scan time 200 ms; Luft:  $-1000 \text{ HU}$ , Wasser  $0 \text{ HU}$ , LiquiVent®  $\sim +2000 \text{ HU}$ ) Rot: überwiegend perfluorkarbon-gefüllte Regionen (Farbmarkierung im Bereich  $+400$  bis  $+2000 \text{ HU}$ ); weiß überwiegend gasgefüllte Regionen (Farbmarkierung im Bereich  $-1000$  bis  $-200 \text{ HU}$ ) Links oben: ventrale Ansicht. Rechts oben: rechte Seitenansicht. Rechts unten: linke Seitenansicht. Rechts unten: diaphragmale Ansicht

### Oberflächenspannungsreduzierende Eigenschaften

Perfluorkarbonate können die Compliance geschädigter Lungen verbessern. Dieser Effekt kann einerseits auf die geringe Oberflächenspannung, andererseits auf die Wirkung eines „Flüssigkeits-PEEP“ mit endexpiratorischem Offenhalten alveolärer Strukturen und damit der Abnahme des erforderlichen Eröffnungsdrucks zurückgeführt werden. In vorliegenden Studien, bei denen die totale respiratorische Systemcompliance (CRS) und/oder die statische und dynamische Compliance (Cstat und Cdyn) unter PLV untersucht wurden, konnte bereits bei geringen Perfluorkarbon dosierungen eine Verbesserung der Compliance beobachtet werden. Höhere Dosierungen erbrachten

keine weitere Verbesserung. Für Dosierungen über  $10 \text{ ml kg}^{-1}$  Körpergewicht wurde in einigen Studien eine erneute Abnahme der Compliance beschrieben [102, 103]. Im Gegensatz zum  $\text{paO}_2$ , der sich bei geschädigten Lungen unter PLV dosisabhängig verbessert, führt eine Steigerung der Perfluorkarbon dosis zunächst zu einer gleichbleibenden, nach Überschreiten einer Menge von etwa  $10 \text{ ml kg}^{-1}$  Körpergewicht, zu einer erneuten Abnahme der bestimmaren pulmonalen Compliance [39, 43, 73–75, 102–105].

### Antientzündliche Wirkung

Die fehlende Mischbarkeit mit Wasser und das hohe spezifische Gewicht der Perfluorkarbonate bedingt den Transport von Mucus und alveolären Flüssigkeits-

ansammlungen aus der Peripherie in die zentralen Anteile des Tracheobronchialsystems. Wässrige Substanzen, die leichter sind als das Perfluorkarbon, werden an die Oberfläche der Perfluorkarbonphase transportiert und können dort abgesaugt werden. Eine Vielzahl von Studien belegt eine Reduktion der Entzündungsreaktion unter PLV. Dieser Effekt läßt sich einerseits durch ein Auswaschen von Entzündungsmediatoren aus peripheren alveolären Strukturen und/oder durch eine direkte antiinflammatorische Wirkung der Perfluorkarbonate erklären [39, 43, 75, 88, 93–95]. Die Frage nach einer substanzspezifischen entzündungshemmenden Wirkung ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung [10, 11, 15, 16, 22, 60, 82, 84, 91, 97, 106, 107, 109].

### Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der intrapulmonalen Anwendung von Perfluorkarbonen zur PLV

Ein Teil des intrapulmonal applizierten Perfluorkarbons gelangt über die alveolokapilläre Membran in den Intravasalarraum. Die nach Applikation einer der FRC entsprechenden Menge an Perfluorkarbon bestimmaren Plasmaspiegel liegen um ein Vielfaches unter den Werten, die nach intravenöser Anwendung von Perfluorkarbonen als sauerstofftragende Blutsubstitute erreicht werden [5–7, 19, 20, 57, 58, 64, 85, 86, 96]. Ein Einfluß auf die Thrombozytenfunktion und andere Blutgerinnungsparameter konnte in den Studien zur intravenösen Anwendung bislang nicht beobachtet und kann damit für die intrapulmonale Anwendung praktisch ausgeschlossen werden.

Perfluorkarbonate werden über einen längeren Zeitraum im RES gespeichert. Bei manchen Patienten konnten einige Wochen nach PLV immer noch geringe Reste des Perfluorkarbons in der Lunge nachgewiesen werden [42, 55]. Bislang wurden keine unerwünschten Langzeitnebenwirkungen beobachtet. Hirschl et al. fanden in der Follow-up-Untersuchung nach zwei Monaten keine Unterschiede in den untersuchten Parametern zwischen konventionell und mit PLV therapierten Patienten [41]. Durchzuführende Langzeit Follow-up-Studien müssen unerwünschte Nebenwirkungen definitiv ausschließen.

**Pneumo-/Liquothorax**

Die Entstehung eines Pneumo- bzw. Liquothorax ist ein potentielles Risiko der intrapulmonalen Anwendung einer dichten, nicht kompressiblen Substanz, die ein „flüssiges PEEP-Niveau“ in den Lungen induziert. Auf dieses Niveau addiert sich mit jeder Inspiration der Druck des nächsten mechanischen Atemzugs. Der inspiratorische Druck wird unter PLV auch durch die Kraft bestimmt, die erforderlich ist, um zu Beginn der Inspiration das schwere Perfluorkarbon aus dem Tubus und den zentralen Atemwegen in die Peripherie zu bewegen. Nach Untersuchungen von Hernan et al. wird die Höhe des zu Beginn der Inspiration entstehenden Drucks vor der Wahl des extrinsischen PEEP-Niveaus bestimmt [36].

Eine adäquate Erhöhung des PEEP-Niveaus führt zu einem Verschwinden der durch die Trägheit des Perfluorkarbons bedingten inspiratorischen Druckspitze (pressure surge). Das Auftreten dieses Phänomens wird auch durch die instillierte Menge an Perfluorkarbon bestimmt. Hirschl et al. und Overbeck et al. fanden in tierexperimentellen Untersuchungen einen deutlichen Zusammenhang zwischen applizierter Perfluorkarbonmenge und der Häufigkeit des Auftretens von Pneumothoraces, wenn die FRC-Dosierung (~30 ml kg<sup>-1</sup> Körpergewicht) überschritten wurde [39, 43, 73]. In den bislang unvollständig publizierten Daten der Erwachsenenstudie wurde in der Gruppe der PLV therapierten Patienten eine größere Anzahl von Pneumo-/Liquothoraces beobachtet als in der konventionellen Vergleichsgruppe. Die ausgewählten Studienbedingungen erlauben leider nicht, zwischen bereits vor Beginn der PLV bestehenden Pneumothoraces und denen, die unter Therapie entstanden sind, zu unterscheiden. Dennoch erfordert diese Beobachtung eine gründliche Analyse und eine sorgfältige Evaluation in weiteren Studien. Aufgrund der vorliegenden Daten muß die Entstehung von Pneumo-/Liquothoraces als potentielles Risiko der PLV eingeschätzt werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardiozirkulatorischen Funktion zeigten bislang auch bei der Instillation einer FRC-Dosierung, die einem intrathorakalen Gewicht von etwa 60 g kg<sup>-1</sup> Körpergewicht entspricht, keine

Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens und der systemischen Drucke unter PLV [12, 35, 44, 56, 76]. Hirschl et al. konnten an 10 erwachsenen Patienten ebenfalls keinen negativen Einfluß der PLV auf die gemessenen Kreislaufparameter beobachten [42].

Die meisten tierexperimentellen Untersuchungen wurden bislang bei inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) von 1,0 durchgeführt. Hernan et al. konnten in zwei Studien an gesunden Tieren zeigen, daß ein F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> >0,5 unter PLV erforderlich ist, um eine ausreichende systemische Oxygenation zu erzielen [35, 36]. Ob eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration unter PLV im Hinblick auf eine mögliche Sauerstofftoxizität ähnlich kritisch zu bewerten ist wie unter konventioneller Beatmung, ist Gegenstand der gegenwärtigen Diskussion.

Zu den möglichen Auswirkungen der intrapulmonalen Anwendung von Perfluorkarbonen auf das endogene Surfactantsystem liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während Tüctüncü et al. in einer Studie mit <sup>99m</sup>Tc-DPTA (diethylene triamine pentaacetic acid) den indirekten Nachweis einer kurzfristigen Beeinträchtigung des endogenen Surfactantpools fanden, beobachteten Steinhorn et al. und Godinez et al. eine deutliche Zunahme des bestimmbareren endogenen Surfactants sowohl in der Lavageflüssigkeit als auch im Lungenparenchym von PLV-behandelten Tieren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [31, 98, 104, 105]. Eine abschließende Beurteilung der Auswirkungen von PLV auf das endogene Surfactantsystem erscheint derzeit nicht möglich.

Perfluorkarbone haben offensichtlich einen Einfluß auf die Migration von neutrophilen Granulozyten, die Chemotaxis und die Makrophagenfunktion [60, 97, 107, 109]. Eine antiinflammatorische Wirkung wäre bei Überwiegen der proinflammatorischen Reaktion im ALI und ARDS von therapeutischer Bedeutung. Allerdings könnte die lange Verweildauer von Perfluorkarbonen im Organismus damit auch zu einer Blockade des RES und zu einer globalen Abnahme der Immunkompetenz führen. Nach den bislang vorliegenden Ergebnissen konnte eine derartige Tendenz auch bei der hochdosierten intravasalen Applikation von Perfluorkarbonen der zweiten Genera-

tion nicht beobachtet werden [5–7, 19, 20, 57, 58, 64, 85, 86, 109].

**Humane Studien**

Seit Mitte 1995 werden in den USA und Kanada multizentrische Phase I-II Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit der PLV bei ALI und ARDS von Patienten aller Altersgruppen mit dem Perfluorkarbon LiquiVent® (Perflubron, Perfluorooctylbromid) durchgeführt. Vorläufige Ergebnisse aus allen Studienarmen wurden publiziert [29, 41, 42, 55, 80]. In den bislang vorliegenden humanen Studien konnte bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 24 h nach Beginn der PLV die inspiratorische Sauerstoffkonzentration gesenkt werden und eine deutliche Verbesserung des Gasaustauschs und der Compliance beobachtet werden. Der paO<sub>2</sub> stieg nach Therapiebeginn an, der paCO<sub>2</sub> normalisierte sich; bei fallendem mittlerem Atemwegsdruck und größer werdenden Tidalvolumina verbesserte sich die pulmonale Compliance [29, 41, 42, 55, 80] (s. auch Tabelle 2).

Im Gegensatz zu diesen in unkontrollierten Untersuchungen erhobenen Ergebnissen konnte die erste abgeschlossene PLV-Studie bei Erwachsenen mit ALI und ARDS zumindest im Hinblick auf die gewählten Studienendpunktkriterien keine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Therapie belegen. Diese Studie wurde an 15 Zentren mit einer 2:1 Randomisierung PLV zu konventioneller Therapie durchgeführt [3]. Als primärer Studienendpunkt galt die Zahl nicht beatmungspflichtiger Tage in einem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen (VFDs); sekundärer Endpunkt war u. a. die Mortalität. Beim Vergleich der Studienendpunkte ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen konventioneller Therapie und PLV. Vermutlich aufgrund des Randomisierungsplans zeigte sich in einer Gruppierung nach Alter, daß in der Gruppe der Patienten >70 Jahre ausschließlich, in der Gruppe der Patienten >60 Jahre überwiegend PLV-Patienten eingeschlossen worden waren. Nach einer posthoc Festlegung eines cutoff-Punkts bei 55 Jahren konnte dann ein Unterschied in der Mortalität und der Anzahl beatmungsfreier Tage zugunsten der PLV-Gruppe beschrieben werden. Eine derartige post-hoc

Tabelle 2  
Daten aus publizierten Humanstudien zur PLV

Studienpopulation	Studientyp	Anzahl Patienten	Initiale PFOB Dosis	Behandlungszeitraum	paO <sub>2</sub>	OI	Shunt	paCO <sub>2</sub>	Compliance	Nebenwirkungen
① Frühgeborene	Multizenterstudie, nicht randomisiert	13	15,0±4,0 ml kg <sup>-1</sup>	1–2 Tage	signifikante Verbesserung	signifikante Verbesserung	keine Angabe	signifikante Verbesserung	signifikante Verbesserung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubusobstruktion</li> <li>• hypoxämische Episode</li> <li>• Pneumothorax</li> <li>• keine</li> </ul>
② CDH	Untersucherstudie, nicht randomisiert	4	6,0±1,0 ml kg <sup>-1</sup>	5–6 Tage	signifikante Verbesserung	keine Angabe	keine Angabe	nicht signifikante Verbesserung	signifikante Verbesserung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
③ Kinder	Untersucherstudie, nicht randomisiert	6	12,9±2,3 ml kg <sup>-1</sup>	3–7 Tage	signifikante Verbesserung	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	signifikante Verbesserung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax</li> </ul>
④ Erwachsene	Untersucherstudie, nicht randomisiert	10	19,0 ml kg <sup>-1</sup>	1–7 Tage	keine Angabe	keine Angabe	signifikante Verbesserung	keine Angabe	signifikante Verbesserung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubusobstruktion</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul>
⑤ Erwachsene	Multizenterstudie, prospektiv, offen, randomisiert	90 konventionell, 60 Patienten PLV	22,0 ml kg <sup>-1</sup>	80 Stunden	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypoxämische Episode,</li> <li>• Bradykardie</li> </ul>

① Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, DeLemos R, Fuhrman BP. For the Liquivent® Study Group (1996) Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 335:761–767; ② Pramkoff T, Gauger PG, Hirschl RB (1997) Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 31:613–618; ③ Gauger PG, Pramkoff T, Schreiner RJ, Hirschl RB (1996) Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24:16–22; ④ Hirschl RB, Pramkoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, Dechart R, Bartlett RH (1996) Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 275:383–389; ⑤ Bartlett RH, Croce M, Hirschl RB, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger G (1997) A phase II randomized, controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). *Crit Care Med [Suppl]* A 35

Analyse erscheint fragwürdig; in keinem Fall können aus diesen Ergebnissen wissenschaftlich haltbare Schlussfolgerungen gezogen werden. Diese erste multizentrische Studie konnte keine Überlegenheit der PLV gegenüber der konventionellen Therapie belegen. Eine detaillierte Analyse der Daten dieser Studie liegt noch nicht vor.

Im Rahmen der bislang publizierten Studien wurden als wesentliche, PLV-assoziierte Nebenwirkungen transiente Hypoxämien im Rahmen von Tubusobstruktionen, bradykarde Phasen im Zusammenhang mit der Perfluorkarboninstillation oder Lagerungsmaßnahmen und neu aufgetretene Liquothoraces beschrieben.

### Zukünftige Ansätze

Die Möglichkeiten der Flüssigkeitsventilation legen nahe, dieses Verfahren mit anderen Ansätzen zur Behandlung der akuten Lungenschädigung und des ARDS zu kombinieren [4, 45, 47, 54, 68, 111, 117]. In einer Studie von Baden et al. an einem Kochsalzauswaschmodell bei Schweinen führte die Anwendung einer geringen Perfluorkarbonmenge (3 ml kg<sup>-1</sup>) in Kombination mit Hochfrequenzbeatmung (high frequency oscillations; HFO) mit einem mittleren Atemwegsdruck von 20 cm H<sub>2</sub>O und einer Frequenz von 10 Hz zu deutlich besseren Ergebnissen als die alleinige Anwendung der HFO mit gleichen Beatmungsparametern [4]. Die HFO gelten im Bereich der Neonatologie als etabliertes Verfahren zur Therapie des Atemnots syndroms des Neugeborenen. Die mögliche Bedeutung der HFO im Erwachsenenbereich kann erst nach Abschluß derzeit laufender Pilotstudien eingeschätzt werden [23]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Durchführbarkeit einer derartigen Kombinationstherapie. Ihre Bedeutung für die Behandlung des akuten Lungenversagens von Patienten aller Altersgruppen wird sowohl von der Entwicklung der HFO Beatmung als auch der PLV selbst abhängen.

### Kombination mit NO

Einige neuere Publikationen untersuchen die Kombination von inhalativer NO-Applikation und PLV [45, 51, 111, 117]. In diesen Studien konnte durch die

additive Applikation von NO eine weitere Verbesserung der Oxygenation erreicht werden. Über den genauen Wirkmechanismus kann derzeit allerdings nur spekuliert werden. Das Löslichkeitsverhalten von NO in Perfluorkarbonen wurde bislang weder qualitativ noch quantitativ untersucht. Ungeklärt ist auch das mögliche Entstehen toxischer Metabolite insbesondere von NO<sub>x</sub> – Metaboliten und deren potentiell toxische Wirkungen. Bei inhalativer NO-Applikation unter PLV werden zwei bislang nicht zugelassene Substanzen miteinander kombiniert. Das Konzept einer derartigen Therapie bedarf einer weitreichenden tierexperimentellen Erforschung der Wirkmechanismen und möglicher Nebenwirkungen.

### Kombination mit Surfactant

Die Kombination von PLV mit der Applikation von Surfactantpräparaten stellt einen weiteren neueren Untersuchungsansatz dar. Lachman u. Gommers und Mrozek et al. konnten in Kochsalzauswaschmodellen die potenziierende Wirkung einer Kombination von PLV und Surfactant auf den paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, die Systemcompliance (Crs), den Spitzendruck (PIP), den mittleren Atemwegsdruck (Paw) und den Oxygenationsindex  $OI = (Paw \times [F_iO_2 \times 100]) / paO_2$  zeigen [51, 68]. Dieser Effekt war in beiden Studien dann deutlich mehr ausgeprägt, wenn die gewählte Surfactantdosis vor der Instillation des Perfluorkarbons verabreicht wurde. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Leach et al. bei der Kombination von Surfactant und PLV keine über die reine PLV-Wirkung hinausgehende Verbesserung des Gasaustauschs beobachten [54]. Im Gegensatz zur additiven inhalativen Applikation von NO können jedoch bei der Kombination von Perfluorkarbonen mit Surfactantpräparaten zusätzliche toxikologische Risiken weitgehend ausgeschlossen werden [51, 54, 98, 104, 105].

Von der Arbeitsgruppe Lachman und Gommers liegen auch erste Ergebnisse einer weiteren Verbesserung des Gasaustauschs durch die Kombination von PLV, NO und Surfactant vor [51]. Eine Interpretation dieser Ergebnisse scheint nach dem derzeitigen Kenntnisstand der Wirkmechanismen der einzelnen Therapieansätze nicht möglich.

Perfluorkarbonate können auch als Träger für die direkte intrapulmonale Anwendung von Medikamenten genutzt werden. In diesem Zusammenhang erscheinen erste Untersuchungen zur intrapulmonalen Applikation des Aminoglykosids Gentamicin von klinischer Bedeutung [116].

### Ausblick

Partielle Flüssigkeitsventilation mit Perfluorkarbonen stellt einen innovativen Ansatz zur Behandlung des ALI und ARDS dar. Das kausale Prinzip der Wiedereröffnung kollabierter und atelektatischer Lungenbezirke, deren Offenhalten und die Bereitstellung dieser Areale zum Gasaustausch mit dem Beatmungsgas oder dem Perfluorkarbon unterscheidet PLV von allen Ansätzen, die derzeit zur Behandlung des akuten Lungenversagens eingesetzt werden. Die Publikation einer Vielzahl von Editorials zum Thema PLV aus den letzten Jahren ist Ausdruck der Faszination, die von den potentiellen Möglichkeiten dieser Therapie ausgeht [2, 25, 47, 49, 52, 65, 71, 72, 79].

Eine realistische Einschätzung der Möglichkeiten eines einzelnen Behandlungsansatzes im Rahmen der komplexen Pathophysiologie des akuten Lungenversagens scheint jedoch dringend geboten. Die Ergebnisse der ersten Erwachsenenstudie haben gezeigt, daß weitreichende Forschungsarbeit zu leisten ist, um diesen Behandlungsansatz möglicherweise in der nahen Zukunft klinisch erfolgreich einsetzen zu können. Eine Vielzahl grundlegender Fragen nach Dosierung und Redosierung, nach „optimalem“ Beatmungsmuster, Behandlungsdauer, Behandlungsbeginn und Indikationen, um nur einige zu nennen, sind derzeit nicht oder unzureichend beantwortet und bedürfen der dringenden Klärung. Allein die Frage nach einem für PLV besonders geeigneten Beatmungsmuster erscheint nach den neuerlichen Publikationen von Weg et al., Amato et al. sowie Stewart et al. im New England Journal of Medicine, in denen weitgehend akzeptierte Standards der konventionellen Respiratortherapie erneut in Frage gestellt werden, noch schwieriger validierbar als bislang angenommen werden konnte [1, 99, 110]. Klinische Studien sind ohne Zweifel, um eine Zulassung

von Perfluorkarbonen zur PLV zu erreichen, unabdingbar. Ohne begleitende weitere experimentelle Forschung und klinische Pilotstudien mit definierten Fragestellungen, deren Ergebnisse dann zur Planung und Durchführung multizentrischer Studien herangezogen werden können, erscheinen derartige Untersuchungen jedoch nicht geeignet, die Frage nach der Bedeutung dieses Verfahrens in der Therapie des ALI und ARDS zu beantworten. Bis dahin bleibt PLV ein faszinierender experimenteller Ansatz, dessen klinische Relevanz derzeit nur schwer abgeschätzt werden kann.

### Fazit für die Praxis

Partielle Flüssigkeitsventilation (PLV) stellt die intrapulmonale Anwendung eines Perfluorkarbons in Kombination mit einem konventionellen Beatmungsgerät und Beatmungsmuster dar. Hierzu wird ein maximal der funktionellen Residualkapazität entsprechendes Volumen eines Perfluorkarbons instilliert. In unkontrollierten Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die PLV zu einer deutlichen Verbesserung des Gasaustauschs und der Compliance beim ARDS führen kann. Dieser positive Effekt der PLV kann hervorgerufen werden durch:

- Eine Rekrutierung atelektatischer Lungenareale.
- Verhindern eines endexpiratorischen Kollabierens der Lunge (Liquid-PEEP).
- Einer Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses durch Umverteilung des pulmonalen Blutflusses.
- Einer antiinflammatorischen Wirkung von Perfluorkarbonen.

Die vorläufigen Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 90 Patienten mit ALI und ARDS konnten jedoch keine Überlegenheit der PLV gegenüber einer konventionellen Beatmungstherapie im Hinblick auf die Mortalität und beatmungsfreie Tage zeigen. Weitere Untersuchungen sind zur endgültigen Beurteilung der PLV erforderlich.



## Literatur

1. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, De Paula Pinto Schettino G, Lorenzi-Filho G, Adib Kairalla R, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR (1998) **Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.** *New Engl J Med* 338:347–354
2. Arnold JH (1996) **Liquid breathing: Stretching the technological envelope.** *Crit Care Med (Editorial)* 24:4–6
3. Bartlett RH, Croce M, Hirschl RB, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger G (1997) **A phase II randomized, controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF).** *Crit Care Med [Suppl]* A 35
4. Baden HP, Mellema JD, Bratton SL, O'Rourke PP, Jackson JC (1997) **High-frequency oscillatory ventilation with partial liquid ventilation in a model of acute respiratory failure.** *Crit Care Med* 25:299–302
5. Biro GP (1993) **Perfluorocarbon-based on red blood cell substitutes.** *Transfus Med Rev* 7:84–95
6. Breuninger HG, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH (1990) **Effect of exchange transfusion with a red blood cell substitute on the neonatal lung.** *J Dev Physiol* 14:283–289
7. Cain SM, Curtis SE, Bradley WE (1992) **Facilitation of oxygen transfer by perflubron in hemodiluted dogs.** *Adv Exp Med Biol* 317:479–84
8. Calderwood HW, Ruiz BC, Tham MK, Modell JH, Saga SA, Hood CI (1975) **Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid.** *J Appl Physiol* 39:603–607
9. Clark LC, Gollan F (1966) **Survival of mammals breathing organic liquid equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.** *Science* 152:1755–1756
10. Colton DM, Hirschl RB, Johnson KJ, Till GO, Dean SB, Bartlett RH (1994) **Neutrophil infiltration is reduced during partial perfluorocarbon liquid ventilation in the setting of lung injury.** *Surg Forum* 1055:668–670
11. Colton DM, Hirschl RB, Till GO, Johnson KJ, Ichiba S, Plato CC, Bartlett RH (1995) **Lung vascular permeability is reduced during partial liquid ventilation (PLV) in the setting of respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med (Abstract)* 151:A446
12. Curtis SE, Fuhrmann BP, Howland DF, DeFrancis M, Motoyama EK (1991) **Cardiac output during liquid (perfluorocarbon) breathing in newborn piglets.** *Crit Care Med* 19:225–230
13. Curtis SE, Peek JT, Kelly DR (1993) **Partial liquid breathing with perflubron improves arterial oxygenation in acute canine lung injury.** *J Appl Physiol* 75:2696–2702
14. Curtis SE, Tilden SJ, Bradley WE, Cain SM (1994) **Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury.** *Adv Exp Med Biol* 361:449–456
15. Deoras K, Coppola D, Wolfson M, Greenspan J, Rubenstein S, Shaffer TH (1990) **Liquid ventilation of neonates. Tissue histology and morphometry.** *Pediatr Res (Abstract)* 27:29A
16. Dickson R, Heard S, Fraire A, Feltquate D, Chu B, Chapman G (1995) **Partial liquid ventilation in the treatment of rats with lethal pneumococcal pneumonia.** *Crit Care Med (Abstract)* 23:A263
17. Doctor A, Ibla J, Grenier B, Thompson J, Lillcher C, Arnold J (1996) **Redistribution of regional pulmonary blood flow during partial liquid ventilation (PLV).** *Pediatr Res (Abstract)* 39:46A
18. Enrione M, Papo M, Leach C, Holm B, Hernan L, Fuhrman B, Dowhy M, Rath M, Friscaro P (1996) **Distribution of pulmonary blood flow during partial liquid ventilation (PLV) in normal piglets and during acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 153:A369
19. Faithfull NS (1992) **Second generation fluorocarbons.** In: Erdmann W, Bruley DF (eds) *Oxygen transport to tissue XIV.* Plenum Press, New York, pp 441–452
20. Faithfull NS (1992) **Oxygen-carrying blood substitutes.** In: Cheng EY, Lund N (eds) *Problems in Critical Care.* J Lippincott, Philadelphia, pp 423–442
21. Fitzpatrick JC, Jordan BS, Salman N, Williams J, William GC Jr, Basil AP Jr (1997) **The use of perfluorocarbon-associated gas exchange to improve ventilation and decrease mortality after inhalation injury in a neonatal swine model.** *J Pediatr Surg* 32:192–196
22. Forman DL, Bhutani VK, Hilfer SR, Shaffer TH (1984) **A fine structure study of the liquid-ventilated newborn rabbit lung.** *Fed Proc* 43:647
23. Froese AB (1996) **A reappraisal of high-frequency ventilation in the critical care setting.** *Curr Opin Crit Care* 2:54–59
24. Fuhrmann BP, Paczan PR, DeFrancis M (1991) **Perfluorocarbon-associated gas exchange.** *Crit Care Med* 19:712–722
25. Fuhrmann BP (1993) **Perfluorocarbon liquids and respiratory support (Editorial).** *Crit Care Med* 21:951
26. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, Torresin A (1988) **Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.** *Anesthesiology* 69:824–832
27. Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD, Hirschl RB (1995) **Perfluorocarbon partial liquid ventilation improves gas exchange while augmenting decreased functional residual capacity in an animal model of acute lung injury.** *Surg Forum* 66:669–672
28. Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD, Weber ED, Hirschl RB (1996) **Measuring functional residual capacity in normal and oleic acid-injured lungs.** *J Surg Res* 63:204–208
29. Gauger PG, Prankoff T, Schreiner RJ, Hirschl RB (1996) **Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 24:16–22
30. Gauger PG, et al. (1997) **Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury.** *Surgery* 122:313–323
31. Godinez RI, Godinez MH (1997) **Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid synthesis.** *Crit Care Med* 25:1255
32. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH (1989) **Liquid ventilation of preterm baby (letter).** *Lancet*:1095
33. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH (1990) **Liquid ventilation of human preterm neonates.** *J Pediatr* 117:106–111
34. Greenspan JS (1993) **Liquid ventilation: A developing technology.** *Neonatal Netw* 12:23–32
35. Hernan LJ, Fuhrmann BP, Papo MC, Steinhorn DM, Leach CL, Salman N, Paczan PR, Kahn B (1995) **Cardiorespiratory effects of perfluorocarbon-associated gas exchange at reduced oxygen concentrations.** *Crit Care Med* 23:553–559
36. Hernan LJ, Fuhrmann BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC, Steinhorn DM, Leach CL (1996) **Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid injured large sheep.** *Crit Care Med* 24:475–481
37. Hirschl RB, Grover B, McCracken M, Wolfson MR, Shaffer TH, Bartlett RH (1993) **Oxygen consumption and carbon dioxide production during liquid ventilation.** *J Pediatr Surg* 28:513–518
38. Hirschl RB, Overbeck MC, Parent A, Hernandez R, Schwartz S, Dosanjh A, Johnson K, Bartlett RH (1994) **Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure.** *Surgery* 116:159–167
39. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH (1995) **Improvement of gas exchange, pulmonary function and lung injury with partial liquid ventilation.** A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest* 108:500–508
40. Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, Parent A, Wolfson MR, Shaffer TH, Bartlett RH (1995) **Development and application of a simplified liquid ventilator.** *Crit Care Med* 23:157–163
41. Hirschl RB, Prankoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH (1995) **Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates.** *Lancet* 346:1201–1202

42. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH (1996) **Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome.** *JAMA* 275:383–389
43. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH (1996) **Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 24:1001–1008
44. Houmes RJM, Verbrugge SJC, Hendri ER, Lachmann B (1995) **Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury.** *Intensive Care Med* 21:966–972
45. Houmes RJM, Hartog A, Verbrugge SJC, Böhm S, Lachmann B (1997) **Combining partial liquid ventilation with nitric oxide to improve gas exchange in acute lung injury.** *Intensive Care Med* 23:163–169
46. Jackson JC, Standaert TA, Truog WE, Hodson WA (1994) **Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for prevention of lung injury in newborn non-human primates.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22:1121–1132
47. Kaisers U, Rossaint R (1997) **Nitric oxide in partial liquid ventilation: better matching ventilation to perfusion in ARDS?** (Editorial). *Intensive Care Med* 23:139–140
48. Kaisers U, Max M, Schnabel R, Böhm S, Hendrik ER, Rossaint R, Lachmann B (1997) **Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS:** *Eur Respir J* 10:1955–1961
49. Kelly KP (1997) **PARTIAL liquid ventilation – turning back a PAGE on evolution** (Editorial). *Br J Anaesth* 78:1–2
50. Kylstra KP, Tissing MO, van der Maen A, de Graaf RP (1962) **Of mice as fish.** *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 8:378–383
51. Lachmann B, Gommers D (1997) **Improving ventilation-perfusion mismatch by a combination of nitric oxide with perfluorocarbons or exogenous surfactant.** In: Kuckelt W, Hankeln K (eds) *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*. Pabst Sci Publ, Lengerich, pp 65–66
52. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK (1996) **Partial liquid ventilation (PLV) improves oxygenation by redistributing perfusion to ventral lung regions.** *Am J Respir Crit Care Med (Abstract)* 153:A12
53. Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC, Rath MG (1993) **Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study.** *Crit Care Med* 21:1270–1278
54. Leach CL, Holm B, Morin Fr, Fuhrman BP, Papo MC, Steinhorn D, Hernan LJ (1995) **Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant.** *J Pediatr* 126:412–420
55. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, DeLemos R, Fuhrman BP. For the LiquiVent® Study Group (1996) **Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 335:761–767
56. Lowe CA, Shaffer TH (1986) **Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung.** *J Appl Physiol* 60:154–159
57. Lowe KC (1987) **Perfluorocarbons as oxygen-transport fluids.** *Comp Biochem Physiol* 87:825–838
58. Lowe KC (1991) **Synthetic oxygen transport fluids based on perfluorochemicals: Applications in medicine and biology.** *Vox Sang* 60:129–140
59. Lutz J, Kettemann M, Racz I, Noth U (1995) **Several methods utilized for the assessment of biocompatibility of perfluorochemicals.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 23:407–415
60. McDonagh PF, Wilson DS (1995) **The initial response of blood leukocytes to incubation with perfluorocarbon blood substitute emulsions.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 23:439–447
61. Major D, Cadenas M, Cloutier R, Fournier L, Wolfson MR, Shaffer TH (1995) **Combined gas ventilation and perfluorochemical tracheal instillation as an alternative treatment for lethal congenital diaphragmatic hernia in lambs.** *J Pediatr Surg* 30:1178–1182
62. Mates EA, Jackson JC, Hildebrandt J, Truog WE, Standaert TA, Hlastala MP (1994) **Respiratory gas exchange and inert gas retention during partial liquid ventilation.** *Adv Exp Med Biol* 361:427–435
63. Mates EA et al. (1997) **Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets.** *J Appl Physiol* 82:933–942
64. Mattrey RF, Hilpert PL, Long CD, Long DM, Mitten RM, Peterson T (1989) **Hemodynamic effects of intravenous lecithin-based perfluorocarbon emulsions in dogs.** *Crit Care Med* 17:652–656
65. Merritt TA, Heldt GP (1996) **Partial liquid ventilation – The future is now.** *N Engl J Med (Editorial)* 11:814–815
66. Modell JH, Gollan F, Giammona ST, Parker D (1970) **Effect of fluorocarbon liquid on surface tension properties of pulmonary surfactant.** *Chest* 57:263–265
67. Modell JH, Newby EJ, Ruiz BC (1979) **Longterm survival of dogs after breathing oxygenated fluorocarbon liquid.** *Fed Proc* 29:1731–1736
68. Mrozek JD, Smith KM, Bing DR, Meyers PA, Simonton SC, Connert JE, Mammel MC (1997) **Exogenous surfactant and partial liquid ventilation. Physiologic and pathologic effects.** *Am J Respir Crit Care Med* 156:1058–1065
69. Neergard von K (1929) **Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik.** Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Gesamte Exp Med* 66:373–394
70. Nesti FD, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Papo MC, Hernan LJ, Duffy LC, Fisher JE, Leach CL, Paczan PR, Burak BA (1994) **Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration.** *Crit Care Med* 22:1445–1452
71. Nottermann DA (1993) **A new PAGE in mechanical ventilation?** *Crit Care Med (Editorial)* 21:1257–1258
72. Oriot D (1994) **La ventilation liquide ou le retour à la vie aquatique.** *Arch Pediatr (Editorial)* 1:870–871
73. Overbeck MC, Pranikoff T, Hirschl RB (1996) **Partial liquid ventilation provides effective gas exchange in a large animal model.** *J Crit Care* 11:37–42
74. Overbeck MC, Pranikoff T, Yadao CM, Hirschl RB (1996) **Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure.** *Crit Care Med* 24:1208–1214
75. Papo MC, Paczan PR, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Hernan LJ, Leach CL, Holm BA, Fisher JE, Kahn BA (1996) **Perfluorocarbon-associated gas exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 24:466–474
76. Parent AC, Overbeck MC, Hirschl RB (1995) **Measurement of cardiac output during partial liquid ventilation.** *Crit Care Med [Suppl]* 23:A243
77. Pelosi P, D'Andrea I, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L (1994) **Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 149:8–13
78. Pelosi G, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L (1996) **Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us?** *Eur Respir J* 9:1055–1062
79. Petty TL (1996) **Innovative life support in the acute respiratory distress syndrome.** *JAMA (Editorial)* 275:404
80. Pranikoff T, Gauger PG, Hirschl RB (1997) **Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia.** *J Pediatr Surg* 31:613–618
81. Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, Tillmanns R, van Ackern K, Bartlett RH (1995) **Assessment of perfluorocarbon (PFC) distribution during partial liquid ventilation (PLV) in the setting of acute respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med (Abstract)* 151:A446 and accepted for publication *Am J Respir Crit Care Med*

82. Quintel M, Heine M, Hirschl RB, Tillmanns R, Wessendorf V (1998) **Effects of partial liquid ventilation (PLV) on lung injury in a model of acute respiratory failure: A histologic and morphometric analysis.** *Crit Care Med* (in press)
83. Quintel M, Waschke KF, Meinhardt J (1996) **Flüssigkeitsventilation mit Perfluorkarbonen.** *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 8:461–469
84. Richman PS, Wolfson MR, Shaffer TH (1993) **Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury.** *Crit Care Med* 21:768–774
85. Riess JG (1991) **Fluorocarbon-based in vivo oxygen transport and delivery systems.** *Vox Sang* 61:225–239
86. Riess JG (1992) **Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery.** *Biomat Art Cells Immob Biotech* 20:183–202
87. Salman NH, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Papo MC, Hernan LJ, Leach CL, Fischer JE (1995) **Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation.** *Crit Care Med* 23:919–924
88. Sekins KM, Coalson JJ, deLemos RA, Fields TK, Flaim SF, Guerra JM, Hopkins RM, Jackson JC, Null DM, Winter DC (1994) **Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22:1381–1387
89. Shaffer TH, Moskowitz GD (1974) **Demand-controlled liquid ventilation of the lungs.** *J Appl Physiol* 36:208–213
90. Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz GD, Delivoria-Papadopoulos M (1976) **Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth.** *Pediatr Res* 10:227–231
91. Shaffer TH, Ferguson JD, Koen PA, Moskowitz GD, Delivoria-Papadopoulos M (1978) **Pulmonary lavage in preterm lambs.** *Pediatr Res* 12:695–698
92. Shaffer TH, Tran N, Bhutani VK, Sivieri EM (1983) **Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation.** *Pediatr Res* 17:680–684
93. Shaffer TH, Lowe CA, Bhutani VK, Douglas PR (1984) **Liquid ventilation: Effects on pulmonary function in distressed meconium-stained lambs.** *Pediatr Res* 18:47–52
94. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC (1992) **Liquid ventilation.** *Pediatr Pulmonol* 14:102–109
95. Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, Rubenstein SD, Stern RG (1994) **Perfluorochemical liquid as a respiratory medium.** *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22:315–326
96. Smith DJ, Lane TA (1993) **Effect of a high concentration perflubron emulsion on platelet function.** *Biomat Art Cells Immob Biotech* 21:173–181
97. Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, Fuhrman B, Dandona P (1996) **A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages.** *Crit Care Med* 23:1533–1539
98. Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, Holm BA (1996) **Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production.** *Crit Care Med* 24:1252–1256
99. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten D, Todd TRJ, Slutsky AS (1998) **Evaluation of a ventilation strategy to prevent Barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 338:355–361
100. Tooley R, Hirschl RB, Parent A, Bartlett RH (1996) **Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis.** *Crit Care Med* 24:268–273
101. Tremper KK, Anderson ST (1985) **Perfluorochemical emulsion oxygen transport fluids: A clinical review.** *Ann Rev Med* 36:309–313
102. Tütüncü AS, Faithfull NS, Lachmann B (1993) **Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure.** *Am Rev Respir Dis* 148:785–792
103. Tütüncü AS, Faithfull NS, Lachmann B (1993) **Intratracheal perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome: Dose-dependent improvement of gas exchange.** *Crit Care Med* 21:962–969
104. Tütüncü AS, Lachmann B (1995) **Effects of partial liquid ventilation on gas exchange and lung mechanics in healthy animals.** *Appl Cardiopul Pathophysiol* 5:195–199
105. Tütüncü AS, Houmes RJM, Bos JAH, Wollmer P, Lachmann B (1996) **Evaluation of lung function after intratracheal perfluorocarbon administration in healthy animals.** *Crit Care Med* 24:274–279
106. Varani J, Fligiel SEG, Till GO, Kunkel RG, Ryan US, Ward PA (1985) **Pulmonary endothelial cell killing by human neutrophils. Possible involvement of hydroxyl radical.** *Lab Invest* 53:656–663
107. Varani J, Hirschl RB, Dame M, Johnson K (1996) **Perfluorocarbon protects lung epithelial cells from neutrophil-mediated injury in an in vitro model of liquid ventilation therapy.** *Shock* 6:339–344
108. Verbrugge S, Gommers D, Lachmann B (1995) **Liquid lung ventilation as an alternative ventilatory support.** *Curr Opin Anaesthesiol* 8:551–556
109. Virmani R, Fink LM, Gunter K, English D (1984) **Effect of perfluorochemical blood substitutes on human neutrophil function.** *Transfusion* 24:343–347
110. Weg JG, Anzueto A, Balk RA, Wiedemann HP, Pattishall EN, Schork MA, Wagner LA (1988) **The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 338:341–346
111. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Leach C, Morin FC, Fuhrman BP (1995) **Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allows nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model.** *Crit Care Med* 23:1858–1863
112. Winternitz MC, Smith GH (1920) **Preliminary studies in intratracheal therapy.** Winternitz MC (ed) *Collected studies on the physiology of war gas poisoning.* Yale Univ Press, New Haven pp 145–160
113. Wolfson MR, Shaffer TH (1990) **Liquid ventilation during early development: Theory, physiologic processes and application.** *J Dev Physiol* 13:1–12
114. Wolfson MR, Clark LC, Hofmann R, Davis S, Greenspan J, Rubenstein S, Shaffer TH (1990) **Liquid ventilation of neonates: Uptake, distribution, and elimination of the liquid.** *Pediatr Res (Abstract)* 27:37A
115. Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, Shaffer TH (1992) **Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates.** *J Appl Physiol* 72:1024–1031
116. Zelinka MA, et al. (1997) **A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation.** *Eur J Pediatr* 156:401–404
117. Zobel G, Urlesberger B, Dacar D, Rödl S, Reiterer F, Friehs I (1997) **Partial liquid ventilation combined with inhaled nitric oxide in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets.** *Pediatr Res* 41:172–177