

Vom Isofluran zum Perfluorhexan?

Perfluorkarbone – Therapiemöglichkeiten beim akuten Lungenversagen

Zusammenfassung

Die Anwendung von Perfluorkarbonen in der Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS) ist eine viel versprechende Therapieoption. Perfluorkarbone weisen bedingt durch die Eigenschaften der C–F Atombindung spezifische Charakteristika auf, die eine intraalveoläre Anwendung ermöglichen und bei einer geschädigten Lunge positive Effekte auf den Gasaustausch und die pulmonale Mechanik zeigen. In den bisherigen Anwendungsformen TLV und PLV werden verschiedene Mechanismen der Verbesserung der pulmonalen Funktion diskutiert: Rekrutierung von Alveolen, Verhinderung des Alveolenkollaps (Derecruitment) („Liquid-PEEP“), Surfactantwirkung, Umverteilung der Perfusion, antiinflammatorische Effekte. Während die Totale Flüssigkeitsbeatmung aufgrund ihrer technischen Komplexität bislang nur experimentell zum Einsatz kam, wurde die Partial-Liquid-Ventilation bereits erfolgreich in klinischen Studien eingesetzt. Im Rahmen dieser klinischen Studien wurden jedoch unerwünschte Effekte der PLV beobachtet, die mit der intraalveolären Anwendung von Perfluorkarbonen als Flüssigkeit assoziiert sind. Eine Applikation von Perfluorkarbon in Dampfform, in Analogie zur Inhalationsanästhesie könnte diese Problematik lösen. Von unserer Arbeitsgruppe wurde dieser Therapieansatz technisch realisiert und in einem Modell einer akuten Lungenschädigung untersucht. Die Perfluorkarbonverdampfung führte zu einer signifikanten Verbesserung von Compliance und Oxygenierung. Aus der Beobachtung dieser positiven Effekte in einem Modell einer akuten Lungenschädigung

ergeben sich neue wissenschaftliche Fragestellungen. Die Klärung des kausalen Wirkungsmechanismus von Perfluorhexandampf ist dabei ebenso wichtig wie Fragen bezüglich Dosis-Wirkungsbeziehung und Dosierungszeitpunkt, antiinflammatorischer Effekte, oder einer Interaktion von Perfluorhexan mit Surfactant. Dieser Therapieansatz unter Verwendung von etablierter anästhesiologischer Technologie bietet die Möglichkeit einer exakten Dosierung und bedarfsadaptierten Applikation von Perfluorkarbonen. Die ermutigenden Resultate der PFC-Verdampfung lassen auf eine viel versprechende Behandlungsalternative beim akuten Lungenversagen hoffen.

Schlüsselwörter

Akutes Lungenversagen · Perfluorkarbone · Flüssigkeitsbeatmung · Perfluorhexanverdampfung · Übersicht

Die Behandlung einer akuten Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) oder des akuten Lungenversagens (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ist eine Hauptaufgabe der Intensivmedizin. Das erstmals 1967 von Ashbaugh et al. beschriebene [2] und 1994 durch die American-European Consensus Conference on ARDS definierte Krankheitsbild ARDS, ist eine Krankheitsentität, die als gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von ätiologischen Faktoren ei-

ner akuten Lungenschädigung aufzufassen ist [5]. Die pathogenetische Vorstellung geht davon aus, dass komplexe Interaktionen von Gewebsmediatoren und Zellen des inflammatorischen Systems zu Permeabilitätsstörung mit interstitiellem oder intraalveolärem Ödem, intraalveolärer Hämorrhagie, Surfactantzerstörung, intravaskulärer Mikrothrombosierung und im weiteren Verlauf zu fibrotischen Umbauvorgängen in der Lunge führen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in einer ausgeprägten Gasaustauschstörung mit Hypoxämie und Kohlendioxidretention [20, 37, 44, 54, 64]. Trotz des bereits umfangreichen Wissens über die pathophysiologischen Abläufe auf Zell- und Mediatorenebene sind jedoch kausale Therapieansätze bisher wenig erfolgreich [48]. Deshalb hat die mechanische Beatmung als symptomatische Behandlung der akuten respiratorischen Krise eine zentrale Bedeutung. Die Respiratortherapie stößt jedoch beim schweren ARDS an ihre Grenzen [15, 16, 17, 50, 58]. Die Erkenntnis, dass eine aggressive mechanische Beatmung selbst zur Lungenschädigung beitragen kann („Ventilator induced lung injury“, VILI) führte einerseits zur Entwicklung der Strategie einer sog.

Dr. M. Ragaller

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Medizinischen Fakultät der Technischen
Universität Dresden, Fetscherstraße 74,
01307 Dresden,
E-mail: ragaller@rcs.urz.tu-dresden.de

M. Ragaller · J.U. Bleyl · T. Koch
D.M. Albrecht

Perfluorocarbons – therapeutic strategies in ARDS. From Isoflurane to Perfluorohexane

Abstract

The introduction of Perfluorochemicals into medicine and especially into the treatment of severe lung injury is a fascinating scientific task. Many recall the famous experiments from Clark et al. in 1966 when he demonstrated “liquid ventilation with perfluorocarbons” in the mammal species for the first time. After this hallmark, perfluorocarbons were subsequently introduced in research of acute lung injury by the techniques of Total- and Partial-Liquid-Ventilation (TLV; PLV). Perfluorocarbons (saturated organofluorids) have unique chemical and physical properties which made them attractive substances for intraalveolar application. The strong C–F bindings in the perfluorocarbon molecules are responsible for their chemical stability, biochemical inertness, high capacity to dissolve respiratory gases, low surface tension and high vapor pressures. Furthermore, the high density of the PFC lead to radio-opacity and their distribution to dependent lung areas. The efficacy of PFC applied by TLV/PLV has been demonstrated in numerous animal studies using different models of acute lung injury. Currently, several mechanisms of action of perfluorocarbon fluids in acute lung injury are discussed: recruitment of atelectatic alveoli, prevention of endexpiratory collapse of alveoli (“liquid PEEP”), redistribution of perfusion, oxygen transport, surfactant like effects and decrease of inflammation. Since total liquid ventilation has been used only in experimental models of lung injury, partial liquid ventilation has been introduced successfully into clinical trials (phase I–II). However, the results of the first randomised, controlled study of PLV in 90 adult patients suffering from severe respiratory failure (ALI/ARDS) showed no differences between PLV and conventional treatment. Furthermore, the instillation of relatively large amounts of liquid into the lungs poses several technical challenges and may be associated with complications such as liquithoraces, pneumothoraces and hypoxia. Since mammal lungs are evolutionary specialised to gas exchange using atmospheric oxygen, the application of liquids, even if they transport respiratory gases very well is not physiologic. To overcome these unwanted

Intensivmedizin

side effects, we developed a technique of perfluorocarbon vaporisation in analogy to the application of inhalation anaesthetic agents. After resolving some technical issues, this application technique was used successfully in an animal model of acute lung injury. Vaporisation of perfluorohexane in a concentration of 18 Vol.% of inspired gas improved significantly oxygenation and lung compliance. Though these results are promising, mechanisms of action, dose-efficacy relation, surfactant-perfluorocarbon interaction or anti-inflammatory effects of vaporised perfluorohexane are still unclear. These questions need to be clarified before this technique can be applied clinically. However, the inhalation of vapor, a technique already familiar to anaesthesiologists should avoid risks of large amounts of fluids in the bronchoalveolar space. Furthermore, this technique can be administered by established anaesthetic equipment with the advantage of exact dosing, continuous monitoring, and demand application in a way near to clinical routine.

Key words

Acute lung injury · Perfluorocarbons · Liquid ventilation · Perfluorohexane vaporisation · Overview

„protective ventilation“ [1, 28], andererseits auch zu einer Reihe von alternativen Behandlungsansätzen mit dem Ziel einer Reduktion der Beatmungsinvasivität. Zu diesen therapeutischen Ansätzen zählen die extrakorporale Membranoxygenierung, die inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid (NO), die intracheale Gabe von Surfactant, die Anwendung der kinetischen Therapie und die Applikation von Perfluorkarbonen im Rahmen der Flüssigkeitsbeatmung [8, 30, 33, 49, 68, 81].

Die Perfluorkarbonate (PFC) sind für den Anästhesisten und Intensivmediziner besonders als sauerstofftransportierende Blutersatzlösungen und im Rahmen der Flüssigkeitsbeatmung beim schweren Lungenversagen interessant [47, 66, 73]. Obwohl die Perfluorkarbonate in den bisherigen Anwendungsformen der „Total Liquid Ventilation“ und der „Partial Liquid Ventilation“ neue Möglichkeiten in der Therapie des akuten Lungenversagens eröffnet haben, ist die

bisherige intraalveoläre Anwendungsform als Flüssigkeit jedoch unphysiologisch, da sich die Säugetierlunge im Laufe der Evolution vollständig an die Atmung von atmosphärischen Gasen angepasst hat. Deshalb erscheint eine Applikation der Perfluorkarbonate in Form eines Gases oder eines Aerosols als eine sinnvolle Alternative. Für diese Anwendungsform von Perfluorkarbonen bietet sich aus der anästhesiologischen Praxis die Technik der Verdampfung, wie sie vom Einsatz von volatilen Anästhetika (fluorierte Kohlenwasserstoffe) bekannt ist, an. Die Applikation von Perfluorkarbonen in Dampfform erscheint für den Anästhesisten daher als nahe liegend und in der technischen Anwendung vertraut. Die Idee der Perfluorkarbonapplikation über einen Narkosemittelverdunster wurde von der eigenen Arbeitsgruppe erstmals technisch realisiert und zeigte tierexperimentell viel versprechende Resultate [6, 62].

Perfluorkarbonate

Die Perfluorkarbonate (PFC) (saturierte Organofluoride) sind Substanzen des 20. Jahrhunderts. Besonders in den 40er Jahren wurden verschiedene Perfluorkarbonate im Rahmen des „Manhattan Projekt“ (1940–45) als Isolationssubstanzen für hochreaktive Stoffe synthetisiert. Die weitere Entwicklung der Organofluoride führte im medizinischen Bereich zur Synthese von volatilen Anästhetika (Halothan 1951, Enfluran 1963, Isofluran 1965). Während die volatilen Anästhetika als halogenierte Kohlenwasserstoffe noch Wasserstoff und Sauerstoff in ihrer Molekülstruktur enthalten und damit biochemisch reaktionsfähige Gruppen besitzen, bestehen die Perfluorkarbonate aus vollständig fluorierten Kohlenstoffverbindungen ohne Reaktionszentrum. Diese Molekülzusammensetzung begründet die chemischen, physikalischen und biochemischen Eigenschaften, die diese Substanzen interessant für den medizinischen Einsatz machen [25]. Die physikochemischen Daten medizinisch wichtiger Perfluorkarbonate sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Makroskopisch sind Perfluorkarbonate bei Raumtemperatur klare, geruchlose, flüchtige Flüssigkeiten, die mit wässrigen Lösungen nicht, mit organischen Lösungen nur unter der Verwendung von Surfactantmolekülen mischbar sind.

Die Atombindung zwischen Kohlenstoff (C) und Fluor (F) ($C^{\delta+}-F^{\delta-}$ Bindung) ist aufgrund ihrer extremen Polarität die stabilste Bindung von Kohlenstoff mit einem anderen Element (Bindungsenergie ca. 120 kcal pro Mol). Deshalb sind PFC-Moleküle außerordentlich stabil und vollkommen inert gegenüber chemischen und biologischen Reaktionspartnern, so dass eine Metabolisierung weder im tierischen noch im humanen Organismus nachgewiesen werden konnte [74]. Es ergibt sich somit eine Parallele zu den modernen volatilen Anästhetika (Isofluran, Desfluran), die in biologischen Systemen ebenfalls nahezu nicht metabolisiert werden. Nach bisherigem Wissen werden Perfluorkarbone nach intravenöser, aber auch nach intraalveolärer Anwendung durch das retikuloendotheliale System (RES) von Milz, Leber, Nieren und Lunge aufgenommen und vorübergehend gespeichert [7, 47, 73]. Die Elimination aus dem Körper erfolgt zeitlich in Abhängigkeit vom spezifischen Dampfdruck und vom Molekulargewicht der Substanz durch eine Exhalation über die Lunge (>99%) und durch eine Evaporisation über die Haut [7, 47, 60, 73].

Besonders im Zusammenhang mit der Entwicklung von sauerstofftransportierenden Blutersatzlösungen (fett-emulgierte Perfluorkarbonlösungen) sind viele Untersuchungen zur Toxizität, zur Beeinflussung des Immunsystems und zum Metabolismus in der Leber durchgeführt worden, ohne dass Nachweise einer Zytotoxizität, Antigenität

oder einer Metabolisierung erbracht werden konnten [66]. In initialen klinischen Studien mit Perfluorkarbon-Fett-emulsionen konnten bei Probanden lediglich Symptome eines milden SIRS über 24 h beobachtet werden. Diese Symptome sind auf eine unspezifische Stimulation von Monozyten und Makrophagen bei der Phagozytose von Emulsionspartikeln zurückzuführen [66]. Bei der intraalveolären Anwendung werden Perfluorkarbone in medizinisch purer, steriler Form appliziert und nur zu einem äußerst geringen Prozentsatz in die Blutbahn aufgenommen (fehlende Löslichkeit in wässrigen Lösungen), so dass diese Effekte nicht zu erwarten sind [73].

Die biologische Inertheit prädestiniert die Perfluorkarbone als ideale Trägersubstanzen für andere Stoffe. Aufgrund ihrer extremen Hydrophobizität lösen sich jedoch keine wässrigen Stoffe oder andere polare Substanzen in den Perfluorkarbonen. Eine medizinisch wichtige Eigenschaft der Perfluorkarbone ist ihre enorme Kapazität, Gase (hydrophobe Substanzen), insbesondere Sauerstoff und Kohlendioxid in physikalischer Form zu lösen. So löst sich Sauerstoff etwa zomal besser in Perfluorkarbonen als im Wasser. Die Fähigkeit Gase in sich zu lösen, ist in der geringen Wechselwirkung zwischen den PFC-Molekülen (niedrige kohäsive Energie) begründet. Dies führt zur Ausbildung von „freien Kavitäten“ in der Perfluorkarbon-Flüssigkeit, in welchen sich Sauerstoff und andere Gase einlagern können. Die Menge an physikalisch gelöstem Gas (z.B. Sauer-

stoff) ist dabei direkt proportional dem herrschenden Partialdruck (Gesetz von Henry) [60, 67, 73, 74, 79]. In Gebieten mit niedrigerem Partialdruck geben die Perfluorkarbone den gelösten Sauerstoff entsprechend der Partialdruckdifferenz an das umgebende Gewebe ab.

Eine weitere charakteristische Eigenschaft, die die Perfluorkarbone für einen intraalveolären Einsatz interessant machen, ist ihre Oberflächenaktivität. Vollständig mit Fluor saturierte Perfluorkarbone haben die niedrigste Oberflächenspannung von allen reinen organischen Flüssigkeiten (Tabelle 1). Lediglich natürlicher alveolärer Surfactant, der ein Gemisch aus Phospholipiden, Proteinen und Kohlenhydraten in spezifischer Zusammensetzung darstellt, besitzt eine niedrigere Oberflächenspannung. PFC benetzen nahezu jede Oberfläche mit einem Film und können daher auch als Surfactant wirken [74]. Durch die Kombination von surfactant-ähnlichen Eigenschaften mit der Fähigkeit Sauerstoff zu transportieren sind bei der intraalveolären Anwendung positive Effekte auf die Lungenmechanik und den Gasaustausch zu erwarten. Für die Anwendung im Rahmen der Flüssigkeitsbeatmung ist zusätzlich das spezifische Gewicht der Perfluorkarbone von Bedeutung. So ist z.B. Perfluorocetyl bromid mit $1,93 \text{ g ml}^{-1}$ fast doppelt so schwer wie Wasser (Tabelle 1). Dies bewirkt bei der intrapulmonalen Applikation als Flüssigkeit eine schwerkraftabhängige Verteilung in dorsale und basale Lungenareale.

Tabelle 1

Physikalisch-chemische Eigenschaften von medizinisch relevanten Perfluorkarbonen in Vergleich zu Wasser und Isofluran

	Wasser	Perfluoroctan	Perflubron	FC 75™	RM 101	Perfluorhexan	Isofluran
Formel	H ₂ O	C ₈ F ₁₈	C ₈ F ₁₇ Br	C ₈ F ₁₆ O	C ₈ F ₁₆ O	C ₆ F ₁₄	C ₃ F ₅ H ₂ ClO
Molekulargewicht	18	438	499	416	416	338	184,5
Dichte [g/ml]	1	1,74	1,93	1,78	1,77	1,67	1,50
Dampfdruck [mmHg 37°C]	47	60,9	11	51	51	273 (30°)	285 (24°C)
Siedepunkt [°C]	100	100–105	143	102	101	57	48,5
O ₂ -Löslichkeit [ml Gas/100 ml Lösung]	3	52,1	52,7	52,2	52	55	–
CO ₂ Löslichkeit [ml Gas/100 ml Lösung]	57	–	210	160	160	207	–
Viskosität [cs °C]	1	0,85	1,1	0,82	0,82	0,66	–
Oberflächenspannung [dyn/cm]	72	13,9	16,4	14,8	14,8	11,4	–
Spreitungskoeffizient [dyn/cm]	–	–	2,7	6,9	6,9	–	–

Perflubron (LiquiVent®) Alliance Pharm. Corp., San Diego, CA, USA; FC75™ 3 M Company, St. Paul, Minn., USA; RM-101 Miteni, Mailand, Italien; Perfluoroctan u. Perfluorhexan ABCR GmbH, Karlsruhe, Deutschland; Isofluran ABBOTT GmbH, Wiesbaden, Deutschland [57, 69, 75]

Obwohl Perfluorkarbone als biologisch und biochemisch inert gelten, ergeben sich Hinweise auf antiinflammatorische Effekte dieser Substanzen. Bedingt durch die fehlende Mischbarkeit mit wässrigen Lösungen, durch das hohe spezifische Gewicht und durch die optimale Benetzungsfähigkeit (niedrige Oberflächenspannung) können Perfluorkarbone infektiöses Sekret oder Mucus aus den Alveolen lösen und so eine mechanische Reinigung der unteren Atemwege bewirken (Lavageeffekt). Das infektiöse Sekret, welches auf der Perfluorkarbonflüssigkeit schwimmt, kann aus dem Respirationstrakt per Absaugung entfernt werden [30, 34, 51, 60, 65].

Neben diesem mechanischen Reinigungseffekt und Verdünnungseffekt zeigen neuere Studien zur Partial Liquid Ventilation direkte antiinflammatorische Effekte auf immunkompetente Zellen [10, 11, 38, 69, 70, 73, 76]. So konnten z.B. Rotta et al. im Endotoxin-induzierten Lungenversagen eine deutliche Reduktion der interstitiellen neutrophilen Granulozyten und eine Reduktion der Myeloperoxidase-Aktivität nachweisen [69]. Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe konnten einen inhibitorischen Effekt von Perfluorhexan auf die IL-1 β und die TNF α Freisetzung von humanen Alveolar Makrophagen und Blutmonozyten zeigen [43]. Eine direkte antiinflammatorische oder immunmodulierende Wirkung ist aus den chemischen Eigenschaften insoweit ableitbar, als das die Perfluorkarbone mit biologischen Systemen (Enzymen oder Rezeptoren) chemisch nicht reagieren und deshalb eine mechanische Barriere zwischen zwei Reaktionspartnern (z.B. Leukozyten und Endothelzellen) darstellen können [73]. Von den physikalisch-chemischen Eigenschaften ausgehend wäre auch eine Verminderung der lokalen Hypoxie (Per-

fluorkarbone als Sauerstoffreservoir) [69] oder eine Interaktion mit hydrophoben Lipidanteilen der Zellmembran möglich, die ihrerseits wieder zu Veränderungen der zellulären Reaktivität führen könnte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Perfluorkarbone die Aktivität verschiedener immunkompetenter Zellen unter bestimmten Bedingungen vermindern können und im Modell einer akuten Lungenschädigung unter PLV und TLV eine Reduktion der histopathologischen Veränderungen zu beobachten war. Dies kann im Rahmen einer überschießenden inflammatorischen Reaktion, wie sie beim ARDS vorliegt, günstig und protektiv für die Lunge sein. Auf der anderen Seite beinhaltet eine zu ausgeprägte regionale Suppression der Immunkompetenz die Gefahr einer zusätzlichen Infektion. Im Experiment konnte bisher keine Zunahme des Risikos einer nosokomialen Pneumonie beobachtet werden [70]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse lassen jedoch noch keine endgültigen Aussagen bezüglich der Potenz und Konsequenz immunmodulierender Eigenschaften von Perfluorkarbonen zu [60, 73].

Für eine den volatilen Anästhetika analoge Anwendung als Perfluorkarbon-dampf oder in Form eines Gases sind die physikalischen Eigenschaften wie Dampfdruck und Siedepunkt entscheidend. Gemessen an ihrem Molekulargewicht haben Perfluorkarbone relativ hohe Dampfdrücke und entsprechend niedrige Siedepunkte. So hat z.B. Perfluorhexan, obwohl im Molekulargewicht etwa 18 mal schwerer als Wasser, einen mehr als fünfmal so hohen Dampfdruck (Wasser 47 mmHg (37°C); Perfluorhexan 273 mmHg (30°C) (Tabelle 1)). Diese physikalischen Eigenschaften reflektieren erneut die extrem geringen intermolekularen Wechselwirkungen von Perfluorkarbonen [74]. Aufgrund

dieser physikalischen Charakteristika, die näherungsweise mit denen der volatilen Anästhetika Isofluran oder Halothan übereinstimmen, können bestimmte Perfluorkarbone wie Inhalationsanästhetika appliziert werden. Die physiko-chemischen Charakteristika verschiedener, medizinisch relevanter Perfluorkarbone sind in Tabelle 1 im Vergleich zu Wasser und Isofluran dargestellt.

Die in diesem Abschnitt theoretisch hergeleiteten besonderen Eigenschaften der Perfluorkarbone für die intraalveoläre Anwendung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Anwendung der Perfluorkarbone beim ARDS

Seit drei Jahrzehnten werden Perfluorkarbone im Zusammenhang mit akuten Lungenschädigungen und Lungenerkrankungen untersucht. Die Anwendung der Perfluorkarbone ist eng verknüpft mit dem Begriff der „Liquid Ventilation“ oder „Flüssigkeitsbeatmung“. Im Jahre 1966 konnten Clark und Gollan in einem spektakulären Versuch erstmals die Möglichkeit einer Perfluorkarbon-Flüssigkeitsbeatmung bei Säugetieren zeigen. Mäuse, die in flüssiges, mit 100% Sauerstoff äquilibriertes Perfluorkarbon (Tetrahydrofuran FX 80®) eingetaucht wurden und in der Flüssigkeit spontan atmeten, zeigten eine ausreichende Gewebeoxygenierung [9]. Die Technik der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung (Total Liquid Ventilation) wurde im weiteren in verschiedenen Lungenschädigungsmodellen untersucht [29, 31, 34, 39, 65, 72, 73]. Die Einführung von „Perfluorocarbon associated Gasexchange (PAGE)“ durch Fuhrman et al., im weiteren Verlauf als „Partial Liquid Ventilation“ bezeichnet, wurde nach zahlreichen tierexperimentellen Studien mit akuten Lungenschädigungsmodellen [13, 18, 59, 77, 78] in klinischen Studien eingesetzt [30, 33]. Eine inhalative Applikation von Perfluorkarbonen über Narkosegasverdampfer „Vaporized Perfluorocarbon“ stellt eine Fortentwicklung der bisherigen Applikationstechniken dar [6, 62, 63].

„Total Liquid Ventilation“ (TLV), Totale Flüssigkeitsbeatmung

Bei der „Totalen-Flüssigkeitsbeatmung“ werden die Lungen vollständig mit oxy-

Tabelle 2

Medizinisch wichtige Eigenschaften von Perfluorkarbonen

- Keine Reaktion mit biologischen Systemen
- Kein Metabolismus (im Säugetierorganismus)
- Hohe Löslichkeit und Kapazität von Gasen
- Niedrige Oberflächenspannung und hohe Benetzungsfähigkeit
- Hohes spezifisches Gewicht (Flüssigkeitsbeatmung)
- Hoher Dampfdruck (Perfluorkarbonverdampfung)
- Antiinflammatorische Effekte

Tabelle 3

Hypothesen zu Wirkungsmechanismen der TLV

- Gastransport
- Rekrutierung von atelektatischen Lungenarealen (Oberflächenspannung; erhöhtes spez. Gewicht, Liquid-PEEP)
- Verbesserung der Compliance (niedrige Oberflächenspannung)
- Antiinflammatorische Effekte (mechanische Reinigung durch Lavage; substanzspezifische Effekte)
- Beeinflussung des „Capillary leakage syndrome“ (Tamponadeeffekt)
- Umverteilung der Perfusion

geniertem Perfluorkarbon gefüllt und die physiologische alveoläre Gas-Gewebegrenzfläche vollständig eliminiert. Der Gasaustausch in der Lunge findet zwischen flüssigem Perfluorkarbon und der Alveolaroberfläche statt. Die für den Gastransport notwendige Oxygenierung des Perfluorkarbons und die für die Ventilation (CO₂-Elimination) notwendige Bewegung des Tidalvolumens wird durch einen „Liquidventilator“ (Flüssigkeitsbeatmungsgerät) gewährleistet. Ein solches Flüssigkeitsbeatmungsgerät besteht aus einem geschlossenen, pumpengestützten extrakorporalen Perfluorkarbonkreislauf, einem Membranoxygenator mit Wärmeaustauscher, einem PFC-Reservoir und einer Steuereinheit für den ventilgesteuerten in- und expiratorischen Perfluorkarbonfluss. Die Oxygenierung des PFCs respektive die CO₂-Elimination erfolgt extrakorporal über Membrandiffusionsoxygenatoren, wie sie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) ebenfalls eingesetzt werden (Gasfluss 1–2 l/min; 100% Sauerstoff). Bei dieser Technik werden in der Inspirationsphase Perfluorkarbonvolumina von der Größe eines normalen Atemzugvolumens (15 ml/kg) mit einer Frequenz von 4–8/min entweder druck- oder volumenkontrolliert über den Beatmungstubus in die Lunge gepumpt, während nach Öffnung des Expirationsventils die Drainage aus der Lunge passiv erfolgt. Die Kontrolle der Tidalvolumina und der FRC erfolgt durch gravimetrische Kontrollen des Reservoirbeutels. Das Atemzeitverhältnis Inspiration zu Expiration beträgt in der Regel 1:2. In den neueren Prototypen von Liquidventilatoren können Druck, Atemzeitverhältnis, Flüssigkeitsvolumen und Perfluorkarbonfluss compu-

tergesteuert appliziert werden [29, 34, 35, 73]. Da die Perfluorkarbone eine hohe Kapazität für Wärmeenergie haben, kann mit der TLV die Körpertemperatur einfach geregelt werden bzw. muss zur Verhinderung einer Auskühlung die Temperatur engmaschig überwacht werden [73].

Diese Applikationstechnik wurde experimentell bei verschiedenen Modellen einer akuten Lungenschädigung eingesetzt. Die Ergebnisse zeigen einheitlich eine signifikante Verbesserung der Gasaustauschfunktion mit Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (pO₂), Abfall der alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO₂), Abfall des intrapulmonalen Shunts (Qs/Qt) sowie eine Verbesserung der Compliance im Vergleich zu einer konventionellen volumenkontrollierten Beatmung mit einem PEEP von 5 cmH₂O [31, 34, 35, 39]. Die Beatmung mit flüssigem Perfluorkarbon führt zur Mobilisierung von alveolärem Exudat und Sekret bevorzugt aus abhängigen Lungenarealen. Darüber hinaus konnte in lichtmikroskopischen Untersuchungen eine Reduktion der inflammatorischen Reaktion und der interstitiellen Ödemflüssigkeit gefunden werden [34, 35]. Die für die TLV postulierten Wirkungsmechanismen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die klinische Einführung der TLV wird jedoch zur Zeit durch den hohen technischen Aufwand dieser Methode und durch ungeklärte Fragen der Funktionssicherheit eines klinisch einsetzbaren „Liquidventilators“ behindert. Weiterführende technische und informatische Entwicklungen (Double-piston-Modell; Steuerungssoftware) für diese Applikationstechnik sind jedoch Gegenstand aktueller Untersuchungen [27, 53, 71].

Partial Liquid Ventilation (PLV), Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Bei der Partiiellen Flüssigkeitsbeatmung (PLV) wird die intraalveoläre Perfluorkarbonapplikation mit einer konventionellen Beatmung kombiniert. Dabei sollten die positiven Wirkungen von Perfluorkarbonen, wie sie für die TLV beschrieben sind, kombiniert mit konventionellen Beatmungstechniken den apparativen Aufwand vermindern und die klinische Einsatzfähigkeit begünstigen. Bei dieser Applikationstechnik wird die Lunge nur teilweise mit flüssigem Perfluorkarbon befüllt, während der Rest des Lungenvolumens für die Beatmung mit Gas, in der Regel 100% Sauerstoff verwendet wird. Die physiologische Gas-Gewebegrenzfläche wird nur zum Teil eliminiert. Die Dosierungsangaben für die PLV schwanken in der Literatur von 5–10 ml/kg bis zu einem, der funktionellen Residualkapazität (FRC) entsprechenden Volumen von ca. 30 ml/kg Körpergewicht (gesunder Erwachsener) [12, 13, 18, 41, 60, 78].

Eine besondere Rolle bei der PLV spielt die Instillationstechnik des Perfluorkarbons. Das Befüllen der Lunge kann als Bolus oder in Form einer Titration von kleinen Aliquots bis zum Erreichen der angestrebten Dosis oder bis zum Erreichen eines sichtbaren Flüssigkeitsspiegels im Tubus am Ende der Expiration erfolgen. Das Perfluorkarbon kann sowohl direkt in den Tubus oder über einen Sideport am Tubus instilliert werden [61]. Die direkte Instillation eines Bolus in den Tubus mit einer Diskonnektion des Patienten vom Beatmungsgerät ist mit einem PEEP-Verlust und einer Unterbrechung der Beatmung verbunden und kann deshalb bei Patienten mit grenzwertig pulmonaler Funktion zu kritischen Situationen (Hypoxämien) führen. Auch bei der Applikation in kleinen Dosisseinheiten (2,5–5 ml/kgKG) sind bei ARDS-Patienten eine Abnahme des Tidalvolumens sowie Anstiege des Beatmungsdrucks beobachtet worden. Diese Veränderungen waren bis 60 min nach der Dosierung noch nachweisbar. Darüber hinaus ist die Gefahr der Obstruktion der Atemwege durch gelöstes Sekret besonders unmittelbar nach Dosierungsphasen gegeben [30]. Aus diesen Gründen sind hypoxämische Phasen bei der PLV häufiger während der Dosierungsphasen beobachtet worden [4]. Durch

den Anstieg der Beatmungsdrücke nach Dosierung („pressure surge“ Phänomen) wird das Risiko von Pneumo- und Liquothoraces potentiell erhöht [4, 30, 60, 77, 78]. Aufgrund dieser Probleme wird die Applikationstechnik derzeit kontrovers diskutiert und gibt Anlass zur Entwicklung neuer Applikationsformen.

Die Oxygenierung des Perfluorkarbons bei der PLV erfolgt über die konventionelle Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 100%. Tidalvolumina von ca. 10 ml/kg und eine Beatmungsfrequenz von 10–20 Atemzüge/min stellen dabei die Kohlendioxidelimination sicher. In den bislang vorliegenden Studien wurden volumenkontrollierte und druckkontrollierte Beatmungsformen mit unterschiedlichen Inspirations-Expirations-Verhältnissen (I:E) oder verschiedenen PEEP-Niveaus verwendet. Eine Überlegenheit eines bestimmten Beatmungsmodus im Zusammenhang mit der PLV konnte bisher für die Anwendung mit erhöhten PEEP-Werten gezeigt werden [19, 40, 42, 60]. Darüber hinaus scheint die Kombination der PLV mit einer Hochfrequenzbeatmung Vorteile zu bieten [3, 73]. Einen optimalen Beatmungsmodus zu entwickeln ist, aufgrund der Komplexität der Beziehungen der drei Kompartimente Lungengewebe, Atemgas und flüssigem Perfluorkarbon schwierig und bedarf weiterer gezielter Studien.

Die tierexperimentellen Studien an verschiedenen Spezies und verschiedenen Schädigungen mit PLV führten zu ausgeprägten Verbesserungen in der Oxygenierung (paO_2), der alveoloarteriellen Sauerstoffspannungsdifferenz ($AaDO_2$), der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, des intrapulmonalen Shunts, des Beatmungsspitzen drucks und der FRC. Die Compliance der Lunge verbesserte sich v.a. bei kleineren Spezies und bei einer PFC-Dosierung bis maximal 10 ml/kg KG

[13, 18, 24, 31, 35, 36, 38, 41, 57, 77]. Trotz der eindrucksvollen Ergebnisse herrscht über die Mechanismen, die diesen Effekten zugrunde liegen noch keine Klarheit. Anhand der oben beschriebenen spezifischen Eigenschaften der Perfluorkarbone lassen sich Hypothesen zum Wirkungsmechanismus beim akuten Lungenversagen diskutieren (Tabelle 4).

Bei ALI oder ARDS führen die pathophysiologischen Veränderungen zum alveolären Kollaps, zur Atelektasenbildung oder zum Einstrom von Flüssigkeit in die Alveolen besonders in den schwerkraftabhängigen Arealen in der Lunge [5, 21, 44]. Die Einschränkung der Ventilation führt bei weiterhin bestehender Perfusion dieser Areale zur Ausbildung eines intrapulmonalen Rechtslinks-Shunts mit der Folge einer Verschlechterung der Gasaustauschfunktion. Bedingt durch das hohe spezifische Gewicht, die niedrige Oberflächenspannung und durch den positiven Spreitungskoeffizienten verteilen sich die flüssigen Perfluorkarbone bei der PLV bevorzugt in schwerkraftabhängige, – in Rückenlage – dorsale Lungenareale. Sie können in die mit Sekret gefüllten Alveolen eindringen, diese ausspülen und auffüllen. Neben diesem „reinigenden Effekt“ in Sekret und Ödem gefüllten Alveolen können zusätzlich atelektatische Alveolarbezirke eröffnet und durch die Benetzung mit Perfluorkarbonen offen gehalten werden [31, 35, 59]. Unter der Vorstellung eines Gastransports durch das flüssige Perfluorkarbon findet ein Recruitment von Gasaustauschfläche statt („flüssiger PEEP“), was die Verbesserung der Oxygenierung und die Shuntreduktion unter PLV erklären würde. Die Zunahme der Gasaustauschfläche bei PLV zeigt sich auch in der Zunahme der funktionellen-Residualkapazität (FRC), wie sie von Gauger et al. gezeigt werden konnte [24].

Voraussetzung für einen Gasaustausch über Perfluorkarbon gefüllte Alveolen ist jedoch eine Ventilation mit einem hohen Sauerstoffpartialdruck (F_iO_2 1,0) in der Gasphase, eine homogene Aquilibration der Perfluorkarbonflüssigkeit mit dem Beatmungsgas und eine ausreichende Diffusionsrate von Sauerstoff durch die PFC-Flüssigkeit über die Alveolaroberfläche bis ins Blut. Die Vorstellung eines klinisch relevanten Gastransports in mit flüssigem Perfluorkarbon gefüllten Alveolen ist jedoch umstritten. So ist seit längerem bekannt, dass die Diffusionsrate für Sauerstoff durch Perfluorkarbone gleich der Diffusionsrate durch Wasser ist. So beträgt die Sauerstoffsättigung von PFC in 1 mm PFC-Schichttiefe nur noch 50% der Sättigung an der Sauerstoff-Perfluorkarbon-Grenzfläche. Eine Diffusion von Sauerstoff durch eine größere PFC-Schichtdicke erscheint daher zumindest problematisch [56]. In neueren Untersuchungen mit der Positronen Emissions Tomographie (PET-Scan) konnte bei gesunden Lungen gezeigt werden, dass es durch die PLV zu einer Abnahme der Perfusion in den abhängigen Lungenarealen bedingt durch erhöhte Gewicht der mit Perfluorkarbon gefüllten Alveolen kommt. Bei gleichzeitiger deutlicher Abnahme der regionalen Ventilation kommt es über den HPV-Reflex zu einer weiteren Verminderung der regionalen Perfusion in diesen Lungenarealen. Dies führt zu einem verminderten Gasaustausch in diesen Arealen und zur Perfusionsumverteilung in besser ventilerte Areale [26]. In Lungen mit akuter Schädigung sind die dorsalen, schwerkraftabhängigen Lungenareale jedoch Shuntareale ($V/Q=0$), die nicht am Gasaustausch teilnehmen. Untersuchungen mit der PET-Scan Technik konnten im Modell einer akuten Lungenschädigung zeigen, dass die PLV zu einer teilweisen Umwandlung von Shuntarealen in Areale mit niedrigem V/Q führte [80]. Dies deutet darauf hin, dass diese Alveolarbezirke wieder, wenn auch im geringen Ausmaß am Gasaustausch teilnehmen. Bislang existieren jedoch keine Studien, die den Anteil der Perfluorkarbon gefüllten Alveolen an der Oxygenierung und CO_2 -Elimination quantifizieren können.

Unabhängig von den gastransportierenden Eigenschaften kann die inkompressible PFC-Flüssigkeit in den Al-

Tabelle 4

Hypothesen zu Wirkungsmechanismen der PLV

- Rekrutierung von atelektatischen Lungenarealen
- Endexpiratorische Stabilisierung von Alveolen (Liquid-PEEP)
- Verbesserung regionaler V/Q -Verhältnisse durch Umverteilung der pulmonalen Perfusion
- Antiinflammatorische Effekte
- Surfactanteffekt

veolen ein atemzyklisches Kollabieren der Alveolen (Derecruitment) verhindern. Perfluorkarbone können zusätzlich, aufgrund ihres erhöhten spezifischen Gewichts und ihrer Hydrophobizität einer weiteren intraalveolären Ödembildung entgegen wirken [11, 35, 60].

Von einigen Autoren wird eine Blutumverteilung aufgrund von hydrostatischer Kompression pulmonaler Kapillaren (hohes spez. Gewicht von Perfluorkarbonen) von dorsalen, schwerkraftabhängigen Lungenarealen zu ventralen Lungenarealen diskutiert [14, 22, 52]. Die Hypothese der Perfusionsumverteilung während PLV wird durch Ergebnisse von PET-Scan-Untersuchungen zum Ventilations-Perfusionsverhältnis gestützt. Neben einer Umwandlung von Shuntarealen zu Arealen mit niedrigem V/Q-Verhältnis in den PFC gefüllten Alveolen kommt es durch das erhöhte Gewicht der mit Perfluorkarbonflüssigkeit gefüllten Lunge zu einer Umverteilung der Perfusion hin zu nicht abhängigen, ventilerten Lungenarealen [26, 80].

Neben dem Effekt auf die Oxygenierung konnten verschiedene Studien positive Effekte der PLV auf die Atemmechanik (Verbesserung der statischen und dynamischen Compliance, Reduktion des Spitzendrucks) zeigen. Der positive Effekt der PLV auf die Compliance einer geschädigten Lunge tritt bei niedriger Dosierung auf (3 ml/kg) und ist durch eine weitere Dosissteigerung nicht mehr zu verbessern [78]. Es kommt hingegen bei einer applizierten Dosis von mehr als 10 ml/kg KG, bedingt durch das zunehmende Eigengewicht der Lunge zu einer Reduktion der pulmonalen Compliance und zum vermehrten Auftreten von Pneumothoraces respektive Liquothoraces [34, 36, 57, 61]. Ein Teil dieser positiven Effekte auf die Lungencompliance ist durch die Verhinderung eines Derecruitments durch die PFC-Flüssigkeit in den Alveolen und der damit verbundenen Abnahme des Eröffnungsdrucks der Alveolen zu erklären („flüssiger PEEP“). Zum anderen trägt die niedrige Oberflächenspannung der Perfluorkarbone zur Verbesserung der Compliance bei. Da der positive Effekt auf die Compliance schon bei 1/10 (3 ml/kg KG) der üblicherweise angewendeten Dosis (30 ml/kg KG) auftritt, ist ein surfaktantähnlicher Effekt (feiner PFC-Film auf der Alveolenoberfläche) oder Interaktionen der PFC mit dem

pulmonalen Surfactant zu postulieren [46, 60, 75, 78]. Studien mit einer kombinierten Anwendung von PLV und Surfactant zeigten eine potenzierende Wirkung beider Therapieregime bezüglich Gasaustausch, Systemcompliance und Spitzendruck, was diese These weiter unterstützt [55]. Aufgrund der komplexen Interaktionen zwischen den Atemgasen, dem Perfluorkarbon, der alveolären Gasaustauschfläche (Surfactant), der pulmonalen Perfusion und der pulmonalen inflammatorischen Reaktion ist anzunehmen, dass mehrere der diskutierten Faktoren in Kombination zur Verbesserung der pulmonalen Funktion unter PLV beitragen.

Aufgrund der einfachen Handhabung und wegen der überzeugenden experimentellen Ergebnisse der PLV kam es rasch zu klinischen Studien bei Patienten mit IRDS, ALI oder ARDS. In den derzeit publizierten klinischen Studien, die in drei verschiedenen Altersgruppen (Neonaten, Kindern und Erwachsenen) mit der Substanz Perfluoroctylbromid (LiquiVent® Alliance Pharm. Corp., San Diego, CA, USA) durchgeführt wurden, konnten die experimentell erhobenen Befunde bestätigt werden. So stieg bei den meisten Patienten der arterielle Sauerstoffpartialdruck paO_2 an, der $paCO_2$ normalisierte sich und die Compliance der Lungen nahm zu. Darüber hinaus konnte der mittlere Atemwegsdruck gesenkt und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration reduziert werden [23, 30, 32, 33, 45].

In einer ersten randomisierten, kontrollierten Studie durchgeführt an 90 erwachsenen Patienten mit ALI oder ARDS zeigte die PLV bezüglich der gewählten Hauptzielparameter der Studie (beatmungsfreie Tage und Mortalität) jedoch keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie [4]. Bei einer Subgruppenanalyse der Patienten unter 55 Jahren zeichnete sich jedoch eine signifikante Zunahme der beatmungsfreien Tage ab [4, 73]. Obwohl die Autoren die PLV als sichere Therapieoption bei diesen Patienten ansahen, ergaben sich deutliche Hinweise auf spezifische Nebenwirkungen und Risiken. Es kam im Rahmen dieser Studie während der Dosierungsphasen zu hypoxämischen Phasen, sowie zur Ausbildung von Pneumo- und Liquothoraces [4, 60]. Auf beide Komplikationsmöglichkeiten, die eindeutig mit der Applikationstechnik der

PLV assoziiert sind, wurde im Zusammenhang mit der Technik der PLV ausführlich hingewiesen. Insgesamt waren die Ergebnisse des bisherigen klinischen Einsatzes von Perfluorkarbonen in Form der Partial-Liquid-Ventilation jedoch ermutigend und gaben Anlass zu einer klinischen Studie der Phase III mit 480 geplanten Patienten in Nordamerika und Europa. In dieser zur Zeit durchgeführten Studie soll in einer klar definierten Population von ARDS-Patienten der Vorteil der PLV-Behandlung gegenüber der konventionellen Standardtherapie gezeigt werden [73].

Auf der anderen Seite geben die, im klinischen Einsatz beobachteten, ernst zu nehmenden Nebenwirkungen der Partial-Liquid-Ventilation Anlass zum Überdenken der Methode. Auch wenn Perfluorkarbone beim schweren Lungenversagen ein Medium zur Unterstützung des Gasaustauschs darstellen und darüber hinaus durch potentielle antiinflammatorische Effekte den Verlauf günstig beeinflussen können, ist eine Beatmung mit einer Flüssigkeit im Vergleich zur Gasatmung eine unphysiologische Maßnahme.

Inhalative Anwendung von Perfluorkarbonen

Die Alveolaroberfläche von Spezies mit Lungenatmung hat sich im Laufe der Evolution auf den Kontakt und die Interaktion mit Gasen oder Aerosolen (z.B. Wasserdampf) spezialisiert. Die bisherige Anwendung von Perfluorkarbonen in Form von intrapulmonal applizierten Flüssigkeiten trägt dieser Tatsache kaum Rechnung. Aufgrund dieser Überlegungen ergab sich die Frage, ob bei einer intraalveolären Anwendung Perfluorkarbone in Gas- oder Aerosolform, analog der Applikation von volatilen Anästhetika, die günstigen Eigenschaften dieser Substanzen beim akuten Lungenversagen unter gleichzeitiger Vermeidung von typischen Risiken der TLV oder PLV besser nutzbar gemacht werden können. In der eigenen Arbeitsgruppe wurde die Idee einer Perfluorkarbonverdampfung in Anlehnung an die Applikation von volatilen Anästhetika auf der Basis der physikochemischen Eigenschaften geeigneter Perfluorkarbone entwickelt, technisch realisiert und in einem Tiermodell bei schwerem Lungenversagen untersucht.

Die Applikation von volatilen Anästhetika über spezielle Narkosegasverdampfer ist in der Anästhesie eine seit Jahrzehnten bewährte und technisch ausgereifte Standardmethode, die ein höchstes Maß an Sicherheit aufweist und zu der umfangreiche klinische Erfahrungen vorliegen. Darüber hinaus existieren in diesem Zusammenhang erprobte und exakte Technologien zur Messung von Gaskonzentrationen verschiedener medizinischer Gase und gasförmiger, halogenierter Kohlenwasserstoffverbindungen. Zur technischen Realisierung der neuen Applikationsmethode wurden in Kooperation mit der Fa. Dräger AG, Lübeck zunächst Durchflussverdampfer für die Perfluorkarbonverdampfung modifiziert und kalibriert. Zwei solcher Verdampfer wurden dann sequentiell in den Frischgasstrom eines Narkosebeatmungssystems (Cicero®, Dräger AG, Lübeck, Deutschland) integriert, um inspiratorische PFC-Konzentrationen zwischen 2 und 18 Volumenprozent zu erzielen. Als inhalatives Perfluorkarbon diente das in seinen physikalischen Eigenschaften (Dampfdruck, Siedepunkt) den volatilen Anästhetika ähnliche Perfluorhexan (Tabelle 1). Perfluorhexan besitzt darüber hinaus ein Infrarotabsorptionsspektrum, welches seinen Hauptbereich zwischen 2,6 μm und 18,8 μm hat und somit im Bereich anderer Anästhesiegase liegt. Deshalb konnte zur Messung der applizierten Perfluorkarbonkonzentration im Atemgas ein konventionelles Narkosegasmesssystem verwendet werden (modifizierte IRIA®, Dräger AG, Lübeck, Deutschland). Die inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen (Vol.-%) wurden kontinuierlich im Seitenstromverfahren (200 ml/min Probengasmenge) tubusnah überwacht [6, 62].

Nach erfolgreichen Pilotversuchen wurde dieser neue therapeutische Ansatz in einem experimentellen Modell des akuten Lungenversagens (Ölsäuremodell am Schaf) untersucht. Nach Induktion einer schweren Lungenschädigung durch Injektion von Ölsäure (0,1 ml/kg Körpergewicht) erfolgte eine Behandlungsphase (30 min) mit 18 Vol.-% Perfluorhexan, während in der Kontrollgruppe die konventionelle Beatmung weitergeführt wurde [6, 62]. Durch diese therapeutische Intervention konnte eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung, des Beatmungs-

spitzendrucks und der Compliance sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt der Schädigung als auch im Vergleich zur geschädigten jedoch unbehandelten Kontrollgruppe beobachtet werden. Eine signifikante Verbesserung des intrapulmonalen Shunts konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden [6, 63]. Während bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung die Verbesserungen der Oxygenierung und der Lungenfunktion nur während der Therapiephase auftreten, ergeben sich bei der Verdampfung von PFH länger anhaltende positive Effekte auf den Gasaustausch und die Lungenmechanik.

Diese ersten Resultate zeigen die technische Durchführbarkeit des neuen Ansatzes und therapeutische Effekte wie sie bei den bisherigen Applikationsformen beobachtet wurden. Die inhalative Anwendung von Perfluorkarbonen als Gas, respektive als gesättigter Dampf vermeidet jedoch einige potentielle Risiken der PLV und ist gegenüber der TLV technisch bedeutend weniger aufwendig und daher in der klinischen Routine leichter einsetzbar. Die Ergebnisse weisen darüber hinaus darauf hin, dass die Wirksamkeit von Perfluorkarbonen bezüglich Gasaustausch und Atemmechanik nicht zwingend an größere Flüssigkeitsmengen im Alveolarraum gebunden ist. Während im Vergleich zur bisherigen Anwendung in Form der PLV, die Verbesserung von Oxygenierung und die Shuntreduktion im Ausmaß ähnlich sind, zeigt die Perfluorhexanverdampfung einen günstigeren Effekt bezüglich der atemmechanischen Parameter (Beatmungsspitzen- und Compliance). Nach Beginn der Perfluorhexandampf-Applikation kommt es nach wenigen Minuten zu einer Abnahme des inspiratorischen Spitzendrucks und zur Verbesserung der Gesamtcompliance der Lunge. Initiale Beatmungsdruckanstiege („pressure surge“ Phänomen) oder eine Reduktion des Atemzugvolumens wie dies bei der PLV (FRC-Dosis) sowohl bei der Bolusgabe wie auch bei der titrierten Applikation beobachtet wurde, treten bei der gasförmigen Applikation nicht auf. Die positiven Effekte einer niedrigen Dosis von Perfluorkarbonen auf die pulmonale Compliance knüpfen an die Ergebnisse von Tüntüncü et al. an, die bei PLV mit 3 ml/kg KG Perflubron ebenfalls eine Verbesserung der Compliance beschrieben [78]

(s. oben). Im Gegensatz zur Partial-Liquid-Ventilation, bei der die Verbesserungen im Gasaustausch nur während der Applikation beobachtet wurden, führte die Applikation von Perfluorkarbonverdampfer zu einer länger anhaltenden Gasaustauschverbesserung [6, 63].

Wie bei der PLV, so sind auch bei der inhalativen Anwendung von Perfluorkarbonen die für die positiven Effekte verantwortlichen Wirkungsmechanismen noch ungeklärt. Aus den physiko-chemischen Eigenschaften von Perfluorhexan lassen sich jedoch Annahmen zum Wirkungsmechanismus ableiten. Im Gegensatz zu flüssigem Perfluorkarbon verteilt sich das verdampfte Perfluorkarbon homogen in belüftete oder teilweise belüftete Alveolen. Wegen seiner günstigen Oberflächeneigenschaften bildet Perfluorhexan unserer Meinung nach einen dünnen Perfluorkarbonfilm auf der Alveolaroberfläche aus. Diese dünne Schicht PFC mit niedriger Oberflächenspannung könnte wie ein „Surfaktant“ wirken und so zu einer Reduktion der erhöhten Oberflächenspannung in noch belüfteten aber Surfaktant depletierten Alveolen führen. Neben einer surfaktantartigen Wirkung von PFH selbst könnte es zu einer Interaktion von PFH mit dem noch vorhandenen Surfaktant kommen. Eine Stimulation der endogenen Surfaktantproduktion, wie sie von Steinhorn et al. für die PLV postuliert wurde, ist darüber hinaus denkbar [75]. Dies würde die inspiratorische Compliance der belüfteten Alveolen verbessern und könnte endexpiratorisch zu einer Stabilisierung der Alveolen beitragen und ein Derecruitment durch alveolären Kollaps verhindern. Diese Vorgänge würden die unmittelbaren Verbesserungen der Compliance und über die Zeit auch die Verbesserungen des Gasaustauschs erklären. Die Verbesserung der Ventilation in den belüfteten Lungenarealen könnte darüber hinaus zu einer Umverteilung der Perfusion aus Arealen mit Shunt zu den besser ventilerten Alveolen führen. Zusätzlich könnte während der Behandlungszeit von 30 min eine gewisse Menge Perfluorkarbon intraalveolär kondensieren und als Flüssigkeit wie bei der PLV vorher nicht belüftete Alveolen für den Gasaustausch rekrutieren. Die über die Applikationszeit anhaltende Verbesserung des Gasaustauschs gibt zudem Hinweise auf eine potentiell hemmende Wir-

kung des Perfluorkarbons auf das Fortschreiten der Lungenschädigung.

Zur Klärung der tatsächlichen Wirkungsmechanismen von Perfluorhexan auf der Ebene der Alveolargrenzfläche, auf zellulärer Ebene und bezüglich antiinflammatorischer Effekte bedarf es jedoch noch weiterer spezifischer Untersuchungen.

Zukünftige Entwicklungen

Die Einführung der Perfluorkarbone in die Behandlung von ALI oder ARDS ist ein innovativer und wissenschaftlich faszinierender Ansatzpunkt. Bislang richtete sich das wissenschaftliche Interesse bei der Anwendung von Perfluorkarbonen beim akuten Lungenversagen auf die Verbesserung von Gasaustausch und Atemmechanik und auf die Veränderungen der pulmonalen Perfusion. Ein großer Teil der beobachteten Effekte kann durch die bekannten physiko-chemischen Eigenschaften der Perfluorkarbone wie der biologischen Inertheit, dem hohen Molekulargewicht, dem Transport von respiratorischen Gasen und der niedrigen Oberflächenspannung erklärt werden. In Zukunft werden mögliche spezifische antiinflammatorische Effekte auf immunkompetente Zellen der Lunge, Interaktionen mit dem natürlichen Surfactantsystem oder direkte Effekte der PFC auf Pneumocyten Typ-I und Typ-II Gegenstand gezielter Untersuchungen sein. Neben den akuten Veränderungen durch PFC müssen die Effekte einer intraalveolären Langzeitanwendung in geeigneten Modellen untersucht werden.

Bei den bisherigen Applikationsformen TLV und PLV werden Perfluorkarbone als Flüssigkeiten in unterschiedlicher Menge in den Alveolarraum instilliert. Die vollständige Flüssigkeitsbeatmung eliminiert die natürliche Gas-Gewebe-Grenzfläche vollständig und entspricht damit der klassischen Form einer Flüssigkeitsbeatmung beim Säugtier. Obwohl diese Technik bislang nur im Tierexperiment zur Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen eingesetzt wurde, sollte die Methode auch beim Menschen prinzipiell möglich sein. Zukünftige Forschungen müssen hier v.a. der Entwicklung von leistungsfähigen, klinisch einsetzbaren Flüssigkeitsbeatmungsgeräten dienen.

Demgegenüber bietet die PLV durch die Verwendung von konventionellen Beatmungsgeräten den Vorteil einer einfachen klinischen Anwendung. Wie die eindrucksvollen Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen und der ersten klinischen Studien zeigen, ist diese Technik zur Zeit am ehesten für die klinische Anwendung geeignet. Der klinische Einsatz beim akuten Lungenversagen des Erwachsenen hat aber auch einige ungelöste Probleme der PLV aufgezeigt. So sind derzeit die Fragen nach „optimaler Dosis“, Dosierungstechnik, Behandlungszeitpunkt, Anwendungsdauer, Lagerung des Patienten während PLV und v.a. die Problematik eines geeigneten Beatmungsmodus ungeklärt. Für die klinische Einführung der Partial Liquid Ventilation wird diese Frage vor dem Hintergrund der positiven Ergebnisse der bislang nur im Internet publizierten ARDSNet-Study-01 von entscheidender Bedeutung sein. In dieser Studie konnte durch die Applikation kleinerer Atemzugvolumina von 6 ml/kg im Vergleich zu 12 ml/kg in der Kontrollgruppe eine Reduktion der Mortalität um etwa 20% erreicht werden [82]. In den bislang durchgeführten experimentellen wie auch klinischen Studien der PLV wurden jedoch deutlich höhere Tidalvolumina (10–15 ml/kg) verwendet. In zukünftigen experimentellen wie auch in klinischen Studien sollte geklärt werden, ob eine Kombination der PLV mit einer Beatmung mit reduzierten Tidalvolumina möglich und effektiv ist. Weiterhin ist die Frage, ob eine Kombination mit alveolären Recruitmentmanövern, eine Kombination mit Stickstoffmonoxid (NO), Modifikationen des I:E Verhältnisses oder eine Kombination mit unterstützten Spontanatmungsformen Vorteile bringen könnten.

Eine neue, dritte Form der Applikationsmöglichkeit von Perfluorkarbonen beim akuten Lungenversagen stellt die inhalative Anwendung über Narkosemittelverdunster dar. In Analogie zur Anwendung der volatilen Anästhetika können bei dieser Technik geeignete Perfluorkarbone in verschiedenen Konzentrationen dem inspiratorischen Atemgas kontinuierlich beigemischt werden. Diese Applikationsform vermeidet die Instillation von zum Teil erheblichen Mengen (FRC-Menge ca. 30 ml/kg bei 70 kg ca. 2,1 l) an Flüssigkeit in die Lunge, wie sie bei der PLV erforderlich sind.

Dadurch können auch potentielle Risiken der PLV wie erhöhte Beatmungsdrücke oder Pneumo-Liquothoraces verhindert werden.

Die ersten Ergebnisse mit dieser Methode zeigten signifikante Verbesserungen von Oxygenierung und Atemmechanik bei technischer Stabilität des Applikationssystems.

Vor der klinischen Prüfung von inhalativen PFC sind experimentelle Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung, zum Wirkungsmechanismus, zur Beeinflussung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses (V/Q), oder toxikologischen Fragen bei Langzeitanwendung erforderlich. Die Anwendung von Perfluorkarbonen in gasförmigem Zustand bietet günstige Voraussetzungen für die Kombination mit einem optimierten Beatmungsmuster und könnte daher in Zukunft eine zusätzliche therapeutische Option in Behandlung des schweren Lungenversagens darstellen.

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 acute respiratory distress syndrome.** N Engl J Med 338:347–354
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) **Acute respiratory distress in adults.** Lancet II:319–323
3. 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
4. Bartlett RH, Croce M, Hirschl RH, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J (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] 25:A35
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (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
6. Bleyl JU, Ragaller M, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Hübner M, Rasche S, Albrecht DM (1999) **Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome.** Anesthesiology 91:477–485

7. 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
8. Chatte G, Sab J, Dubois J, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D (1997) **Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med* 155:473–478
9. Clark LC, Gollan F (1966) **Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.** *Science* 152:1755–1756
10. Colton DM, Till GO, Johnson KJ, Dean SB, Bartlett RH, Hirschl RB (1998) **Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation.** *Crit Care Med* 26:1716–1724
11. Colton DM, Till GO, Johnson KJ, Gater JJ, Hirschl RB (1998) **Partial liquid ventilation decreases albumin leak in the setting of acute lung injury.** *J Crit Care* 13:136–139
12. Constantin JM, Bazin JE, Schoeffler P (1999) **Determination of the minimum volume required to ensure partial liquid ventilation in the pig with ARDS.** *Am J Respir Crit Care Med* 159:A78
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. Doctor A, Ibla JC, Grenier BM, Zurakowski D, Ferretti ML, Thompson JE, Lillehei CW, Arnold JH (1998) **Pulmonary blood flow distribution during partial liquid ventilation.** *J Appl Physiol* 84:1540–1550
15. Dreyfuss D, Saumon G (1991) **Pulmonary microvascular injury related to mechanical ventilation.** *Curr Opin Anaesth* 4:257–260
16. Dreyfuss D, Saumon G (1993) **Role of tidal volume, FRC, and end-expiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation.** *Am Rev Respir Dis* 148:1194–1203
17. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K (1992) **High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries.** *J Appl Physiol* 73:123–133
18. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M (1991) **Perfluorocarbon-associated gas exchange.** *Crit Care Med* 19:712–722
19. Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek RM (1999) **The effect of mode, inspiratory time and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 159:1087–1095
20. Galdaleta D, Davis GM (1994) **Pulmonary failure and the production of leukotrienes.** *J Am Coll Surg* 178:309–319
21. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Fumagalli R, Marcoli R, Mascheroni D, Torresin A, (1988) **Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.** *Anesthesiology* 69:824–832
22. Gauger PG, Overbeck MC, Koeppel RA, Shulkin BL, Hrycko JN, Weber ED, Hirschl RB (1997) **Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury.** *Surgery* 122:313–323
23. Gauger PG, Pranikoff 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
24. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Hirschl RB (1996) **Measuring functional residual capacity in normal and oleic acid-injured lungs.** *J Surg Res* 63:204–208
25. Halpern DF (1993) **Recent developments in fluorine substituted volatile anesthetics.** In: Filler R, Kobayashi YM, Yagupolskii LM (eds) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications; Studies in Organic Chemistry* 48 ELSEVIER, Amsterdam London New York, pp 101–135
26. Harris RS, Willey-Courand DB, Head CA, Galletti GG, Venegas JG (1998) **The effects of pulmonary vasodilation on regional pulmonary perfusion (Qr) and ventilation (Vr) during Partial Liquid Ventilation (PLV).** *Am J Respir Crit Care Med* 157:A462
27. Heckman JL, Hoffman J, Shaffer TH, Wolfson MR (1999) **Software for real-time control of a tidal liquid ventilator.** *Biomed Instrum Technol* 33:268–276
28. Hickling KG, Walsh J, Henderson SJ, Jackson R (1990) **Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study.** *Crit Care Med* 22:1568–1578
29. 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
30. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Booth F, Cardenas V (1998) **Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group.** *Ann Surg* 228:692–700
31. 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
32. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH (1995) **Liquid ventilation in adults, children and full term neonates.** *Lancet* 346:1201–1202
33. 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
34. 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
35. Hirschl RB, Parent A, Tooley R, McCracken M, Johnson K, Shaffer TH, Wolfson MR, Bartlett RH (1995) **Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure.** *Ann Surg* 221:79–88
36. 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
37. Holm BA, Malaton S (1989) **Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome.** *Anesth Analg* 69:805–818
38. Itano H, Aoe M, Ichiba S, Yamashita M, Date H, Andou A, Shimizu N (1999) **Partial liquid ventilation for acute allograft dysfunction after canine lung transplantation.** *Ann Thorac Surg* 67:332–339
39. Jackson JC, Standaert TA, Truog WE, Hodson WA (1994) **Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for preventing of lung injury in newborn non-human primates.** *Artif Cells Blood Subs Immobil Biotechnol* 22:1121–1132
40. Kaisers U, Kuhlén R, Sommerer A, Max M, Quaack A, Rosaaint R (1997) **High levels of positive endexpiratory pressure further improve gas exchange during partial liquid ventilation in experimental animals.** *Crit Care Med [Suppl]* 25:A35
41. Kaisers U, Max M, Walter J, Kuhlén R, Pappert D, Rossaint R (1997) **Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS.** *Eur Respir J* 10:1955–1961
42. Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek RM (1998) **Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 158:1550–1556
43. Koch T, Ragaller M, Haufe D, Kotszsch M, Hofer A, Luther T (2000) **Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages.** *Anesthesiology* submitted
44. Kollef MH, Schuster DP (1995) **The acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 332:27–37

45. 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
46. Leach CL, Holm B, Morin FC 3rd, 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
47. Lowe KC (1991) **Synthetic oxygen transport fluids based on perfluorochemicals: Applications in medicine and biology.** *Vox Sang* 60: 129–140
48. Luce JM, Montgomery AD, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF (1988) **Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock.** *Am Rev Respir Dis* 138: 62–68
49. Manert W, Haller M, Briegel J, Hummel Th, Kilger E, Polasek J, Forst H, Peter K (1996) **Veno-venöse extrakorporale Membran-oxygenierung (ECMO) mit heparinbeschichtetem Bypass-System.** *Anaesthesist* 45: 437–448
50. Marini JJ (1994) **Ventilation of the acute respiratory distress syndrome: looking for Mr. Goodmode.** *Anesthesiology* 80: 972–975
51. Marraro G, Bonati M, Ferrari A, Barzaghi MM, Pagani C, Bortolotti A, Galbiati A, Luchetti M, Croce A (1998) **Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation.** *Intensive Care Med* 24: 501–508
52. Mates EA, Jackson JC, Hildebrandt J, Truog WE, Standeart TA, Hlastala MP (1994) **Respiratory gas exchange and inert gas retention during partial liquid ventilation.** *Adv Exp Med Biol* 361: 427–435
53. Meinhardt J, Quintel M, Hirschl B (1999) **Development and application of a double piston configured total liquid ventilation device.** *Am J Respir Crit Care Med* 159: A79
54. Meyerik BO (1986) **Pathology of the adult respiratory distress syndrome.** *Crit Care Clin* 2: 405–428
55. Mrozek JD, Smith KM, Bing DR, Meyers PA, Simonton SC, Connet JE, Mammel MC (1997) **Exogenous surfactant and partial liquid ventilation physiologic and pathologic effects.** *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1058–1065
56. O'Brien RN, Langlais AJ, Seufert WD (1982) **Diffusion coefficients of respiratory gases in a perfluorocarbon liquid.** *Science* 217: 153–155
57. 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
58. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W (1990) **Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs: role of increased microvascular filtration pressure and permeability.** *Am Rev Respir Dis* 142: 321–328
59. Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, Tillmanns R, van Ackern K (1998) **Computer tomographic assessment of perfluorocarbon distribution and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med* 158: 249–255
60. Quintel M, Meinhardt J, Waschke KF (1998) **Partielle Flüssigkeitsventilation (partial liquid ventilation).** *Anaesthesist* 47: 479–489
61. Quintel M, Waschke KF, Meinhardt J (1996) **Flüssigkeitsventilation mit Perfluorcarbonen.** *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 31: 461–469
62. Ragaller M, Bleyl JU, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Rasche S, Albrecht DM (1999) **Verdampfung von Perfluorhexan beim akuten Lungenversagen – Erstbeschreibung der Methode und der Effekte.** *Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI Würzburg* 1999. *Anaesth Intensivmed* 40: 849–879
63. Ragaller M, Bleyl JU, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Rasche S, Albrecht DM (1999) **Vaporized perfluorocarbon improve gas exchange and respiratory mechanics in acute lung injury in sheep.** *Am J Respir Crit Care Med* 159: A80
64. Redl H, Schlag G (1994) **Adult respiratory distress syndrome: Mediators of inflammation.** *Current Opinion in Anaesthesiology* 7: 146–152
65. Richman PS, Wolfson MR, Shaffer TH, (1993) **Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury.** *Crit Care Med* 21: 768–774
66. Riess JG (1992) **Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery.** *Biomater Art Cells Immob Biotech* 20: 183–202
67. Riess JG, LeBlanc M (1982) **Solubility and transport phenomena in perfluorochemicals relevant to blood substitution and other biomedical applications.** *Pure Appl Chem* 54: 2383–2404
68. Roissant R, Gerlach H, Schmidt-Runke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W Falke K (1995) **Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS.** *Chest* 107: 1107–1115
69. Rotta AT, Steinhorn DM (1998) **Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury.** *Crit Care Med* 26: 1707–1715
70. Sajan I, Scannapieco FA, Fuhrman BP, Steinhorn DM (1999) **The risk of nosocomial pneumonia is not increased during partial liquid ventilation.** *Crit Care Med* 27: 2741–2747
71. Sekins KM, Nugent L, Mazzoni M, Flanagan C, Neer L, Rozenberg A, Hoffman J (1999) **Recent innovations in total liquid ventilation system and component design.** *Biomed Instrum Technol* 33: 277–284
72. Shaffer TH, Moskowitz GD (1974) **Demand-controlled liquid ventilation of the lungs.** *J Appl Physiol* 36: 208–213
73. Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS (1999) **Liquid ventilation: Current status.** *Pediatr Rev* 20: 134–142
74. Smart BE (1995) **Physical and physico-chemical properties.** In: Hudlicky M, Pavlath AE (eds) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II – A Critical Review- ACS Monograph 187* (American Chemical Society) Washington DC, pp 979–1010
75. Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, Holm BA (1996) **Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production.** *Crit Care Med* 24: 1252–1256
76. Thomassen MJ, Buhrow LT, Wiedemann HP (1997) **Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages.** *Crit Care Med* 25: 2045–2057
77. Tütüncü AS, Akpir K, Mulder P, Erdmann W, Lachmann B (1993) **Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of respiratory distress syndrome.** *Anesthesiology* 79: 1083–1093
78. 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
79. Wesseler EP, Iltis R, Clark LC Jr (1977) **The solubility of oxygen in highly fluorinated liquids.** *J Fluorine Chemistry* 9: 137–146
80. Willey-Courand DB, Harris RB, Galletti G, Head C, Venegas J (1998) **Partial liquid ventilation (PLV) reduces shunt (Qs/Qt) in the surfactant deficient lung.** *Am J Respir Crit Care Med* 157: A464
81. Zwissler B, Welte M, Messmer K (1995) **Inhalation of vasodilatory drugs or gases.** *Curr Opin Anaesthesiol* 8: 557–564
82. The NIH/NHLBI ARDS Network (1999) **US ARDS Network- Results of the study on mechanical ventilation.** www.ardsnet.org