

M. Max
R. Kuhlen
R. Rossaint

Neue Therapiestrategien beim ARDS – Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Partial liquid ventilation

■ **Summary** Partial liquid ventilation (PLV) is a novel technique to improve deteriorated gas exchange in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). In contrast to the successful preliminary, uncontrolled studies in humans, a recent controlled, randomised study in 90 patients with ARDS did not find differences regarding mortality or respirator-free days when PLV and conventional mechanical ventila-

tion were compared. This may in part be due to the limited knowledge about the basic mechanisms responsible for the effects observed during PLV. Further studies are required to define strategies which can help to optimise the dose of perfluorocarbon applied as well as the ventilatory mode following the instillation of the drug. Recently, new vaporised perfluorocarbons *were proposed as a new and promising treatment for the injured lung. The change from liquid breathing to breathing of liquids will require further investigations to understand the physiology behind this intriguing concept.*

Studien am Menschen konnten die bisher publizierten Ergebnisse kontrollierter, randomisierter Untersuchungen keine Vorteile des Verfahrens gegenüber der konventionellen Beatmung zeigen. Die Ursache mag in der fortbestehenden Unklarheit über die Wirkmechanismen und die daraus resultierende Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Perfluorokarbon-dosis und der Respiratoreinstellung begründet sein, die es in weiteren Studien zu klären gilt. In diesem Zusammenhang interessant ist auch der erfolgreiche Einsatz dampfförmiger Perfluorokarbone in der Behandlung des tierexperimentellen, akuten Lungenschadens. Der mit diesem Schritt vollzogene Wandel von der Flüssigkeitsbeatmung hin zur Beatmung mit Flüssigkeiten macht eine Revision der ursprünglichen Erklärungsmuster und weitere wissenschaftliche Untersuchungen dieses Verfahrens notwendig.

Eingegangen: 9. Februar 2001
Akzeptiert: 14. März 2001

Serie:
*Die Intensivtherapie
bei akutem Lungenversagen*
Herausgegeben von
R. Rossaint, Aachen

■ **Key words** Partial liquid ventilation – perfluorocarbon – acute respiratory distress syndrome

■ **Zusammenfassung** Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV) ist ein neues, experimentelles Therapieverfahren zur Behandlung des akuten Lungenversagens. Trotz der ersten Erfolge unkontrollierter

■ **Schlüsselwörter** Perfluorocarbon – akutes Lungenversagen

Dr. M. Max (✉) · R. Kuhlen · R. Rossaint
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen, Germany
E-Mail: Martin.Max2@post.rwth-aachen.de

Einleitung

Trotz der erfolgreichen Einführung neuer Therapiestrategien zur Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches ist die Letalität des akuten Lungenversagens (ARDS) nahezu unverändert geblieben (60). Einer

der Gründe hierfür mag darin liegen, dass mit manchen Beatmungsverfahren zwar ein kurzfristiger Anstieg des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) erreicht wird, sie jedoch im weiteren Verlauf ein Fortschreiten des Lungenschadens unterhalten können (90). Daher besteht auch weiterhin die Notwendigkeit zur Suche nach neuen Therapieansätzen, die

eine ausreichende Oxygenierung sicherstellen aber zugleich lungenprotektiv sind und eine iatrogene Lungenschädigung vermeiden helfen. Einer dieser neuen Ansätze könnte die partielle Flüssigkeitsbeatmung sein, die zur Zeit Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Studien ist.

Grundlagen und Entwicklung

Mögliche Effekte einer intrapulmonalen Flüssigkeitsapplikation auf Lungenmechanik und Gasaustausch wurden bereits ab 1920 von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht (103). Dabei war insbesondere die darunter zu beobachtende Reduktion der inspiratorischen Atemwegsdrücke von Interesse, die Folge einer Aufhebung der Oberflächenspannung an der alveolären Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht war (100) (Abb. 1). Basierend auf diesen Arbeiten experimentierten Kylastra et al. 1962 mit dem Einsatz von hyperbar oxygeniertem Kochsalz als Gastransportmedium für die Flüssigkeitsbeatmung (51). Das Scheitern dieser Versuche unter normobaren Bedingungen führte zu einer Fortsetzung der Suche nach geeigneteren Substanzen mit einer besseren Löslichkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid, die schließlich 1966 mit dem erfolgreichen Einsatz von Perfluorokarbonen in dem vielzitierten Experiment von Clark und Gollan endete (10).

Grundlage für die Eignung der Perfluorokarbonate als intrapulmonales Transportmedium für Sauerstoff und Kohlendioxid sind ihre besonderen physiko-chemischen Eigenschaften, die sie von anderen zu diesem Zweck erprobten Substanzen wie Kochsalzlösung (51) oder Silikonölen (10) unterscheiden. Die für die Flüssigkeitsbeatmung eingesetzten Perfluoro-

karbone sind vollständig halogenierte Kohlenstoffverbindungen, die aufgrund ihrer chemischen Stabilität im menschlichen Körper nicht metabolisiert werden. Sie sind hydrophob, farb- und geruchlos, besitzen im Vergleich zu Wasser ein etwa doppelt so hohes spezifisches Gewicht und eine Oberflächenspannung, die mit der des pulmonalen Surfactants vergleichbar ist. Ihr wesentliches Merkmal ist jedoch die hohe Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid, die unter normobaren Bedingungen und Äquilibriumierung mit reinem Sauerstoff zu einer Aufnahme von etwa $40\text{--}50\text{ ml O}_2 \cdot 100\text{ ml}^{-1}$ Perfluorokarbon führt. Allerdings hat eine Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks in der umgebenden Gasphase eine lineare Abnahme der in der Flüssigkeit gelösten Sauerstoffmenge zur Folge, sodass bei Äquilibriumierung mit Raumluft nur noch etwa 10 ml O_2 in 100 ml Perfluorokarbon gelöst vorliegen.

Intrapulmonal verabreichtes Perfluorokarbon wird aufgrund des hohen Dampfdrucks der Substanzen zu über 99% durch Abatmung aus dem Körper eliminiert. Daneben gelangen geringe Mengen der Substanz aus dem Respirationstrakt in den Blutkreislauf, von wo der größte Teil durch Transpiration über die Haut ausgeschieden wird, kleine Mengen jedoch in unterschiedlichem Ausmaß im retikuloendothelialen System sämtlicher inneren Organe nachgewiesen werden können. Umfangreiche toxikologische Untersuchungen an verschiedenen Tierespezies ergaben bisher jedoch keine Hinweise auf ein mögliches Schädigungspotential der Substanzgruppe.

Das derzeit am besten evaluierte Perfluorokarbon ist Perfluorooctylbromid ($\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$, Perflubron, ®Liqui-Vent, Alliance Pharm. Corp., San Diego, USA), das aufgrund laufender Zulassungsstudien für den freien klinischen Einsatz jedoch noch nicht zur Verfügung steht. Daneben kamen in tierexperimentellen Untersuchungen verschiedene andere Perfluorokarbonate zum Einsatz, die sich aber meist nur im Dampfdruck voneinander unterscheiden. Eine Übersicht über die eingesetzten Substanzen und einige ihrer physiko-chemischen Eigenschaften findet sich in Tabelle 1.

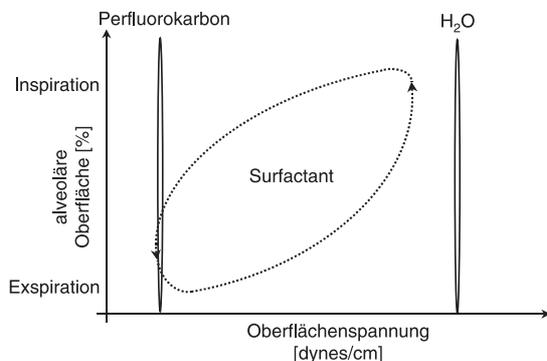


Abb. 1 Im Vergleich zu Wasser oder Kochsalzlösung führt die Instillation von Perfluorokarbon zu einer Reduktion der intraalveolären Oberflächenspannung. Anders als bei Surfactant ist diese Abnahme allerdings unabhängig von der Oberfläche der betrachteten Alveole, sodass weiterhin das Gesetz von Laplace gilt, nach dem der Druck innerhalb einer Alveole (P) umgekehrt proportional zu ihrem Radius (r) ist ($P = 2\gamma/r$)

Anwendungsformen

■ Totale Flüssigkeitsbeatmung

Ausgehend von den Versuchen Clarks und Gollans, bei denen Mäuse vollständig in Perfluorokarbonlösung eingetaucht spontan atmeten (10), wurde die Flüssigkeitsbeatmung zuerst als totale Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, tidal liquid ventilation = TLV) durchgeführt. Dabei wird nach Füllung

Tab. 1 Eigenschaften verschiedener Perfluorokarbone

	Perflubron	FC-3280™	RM-101	FC-77™	Perfluorhexan
O ₂ -Löslichkeit (25 °C) [ml Gas · 100 ml PFC ⁻¹]	53	40	52	56	57
CO ₂ -Löslichkeit (37 °C) [ml Gas · 100 ml PFC ⁻¹]	210	192	160	198	k.A.
Oberflächenspannung (25 °C) [dynes · cm ⁻¹]	18	12	15	14	11,4
Dampfdruck (37 °C) [Torr]	10,5	72	64	75	177 (20 °C)
Dichte (25 °C) [g · ml ⁻¹]	1,92	1,75	1,77	1,75	1,67

Übersicht über einige der häufig in tierexperimentellen und klinischen Studien eingesetzten Perfluorokarbone und ihrer wesentlichen physikalischen Eigenschaften. Perflubron (®Liquivent), Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, USA; FC-3280™, 3M Company, St. Paul, USA; RM-101, Miteni, Mailand, Italien; FC-77™, 3M Company, St. Paul, USA; Perfluorhexan, ABCR GmbH, Karlsruhe, Deutschland

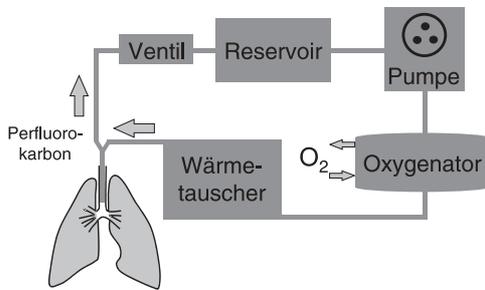


Abb. 2 Prinzip der totalen Flüssigkeitsbeatmung. Bei der totalen Flüssigkeitsbeatmung wird die funktionelle Residualkapazität der Lunge vollständig mit Perfluorokarbon gefüllt. Die In- und Expiration erfolgt anschließend durch spezielle Pumpen; der Gasaustausch erfolgt extrakorporal in geeigneten Oxygenatoren

der funktionellen Residualkapazität der Lungen mit Perfluorokarbon die weitere Ventilation mit „flüssigen“ Tidalvolumina fortgesetzt, d.h. es werden bei Inspiration und Expiration Perfluorokarbonvolumina aktiv oder passiv bewegt, die die übliche Atmung von Gas ersetzen (Abb. 2). Die Vorteile eines solchen Verfahrens liegen in einer Reduktion der Oberflächenspannung an der alveolären Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht, einer Rekrutierung kollabierter Alveolen schon bei niedrigen intraalveolären Drücken und einer Zunahme der pulmonalen Compliance besonders bei geschädigten Lungen mit gestörter Funktion des pulmonalen Surfactantsystems. Allerdings sind für diese Form der Flüssigkeitsventilation komplexe Systeme notwendig, die eine exakte Steuerung von Flussgeschwindigkeit, Temperatur und Gasaustausch erlauben. Auch wenn es mit solchen Systemen bei tierexperimenteller Anwendung (86) und in einzelnen Fallstudien am Menschen (34) durchaus zu einer Verbesserung der Lungenmechanik und der arteriellen Oxygenierung kam, verhinderte der hohe techni-

sche Aufwand bisher einen breiteren klinischen Einsatz. Dies könnte sich durch die Entwicklung einfacherer technischer Lösungen, an denen gegenwärtig gearbeitet wird, jedoch ändern (70).

■ Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Bei der ersten Anwendung der Flüssigkeitsbeatmung am Menschen hatten Shaffer et al. bei drei Frühgeborenen mit Lungenversagen zwei 3–5-minütige Zyklen schwerkraftgesteuerter totaler Perfluorokarbonventilation gefolgt von etwa 15 Minuten konventioneller Gasbeatmung angewendet, und darunter bei allen Kindern eine Verbesserung der Compliance und bei zwei der drei Neugeborenen einen Anstieg des PaO₂ beobachtet (34). Auf der Grundlage dieser Erfahrungen untersuchten Fuhrman et al. 1991 an gesunden Schweinen den Effekt des sogenannten Perfluorokarbon-assoziierten Gasaustausches, der heute allgemein unter dem Begriff der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation = PLV) bekannt ist (23). Auch bei diesem Verfahren wird die Lunge mit einem Volumen an Perfluorokarbon, das maximal der funktionellen Residualkapazität entspricht, aufgefüllt. Im Gegensatz zur TLV wird

Tab. 2 Mögliche Wirkmechanismen der Partiiellen Flüssigkeitsbeatmung

- Rekrutierung und end-expiratorische Stabilisierung kollabierter Alveolen durch Füllung mit Perfluorokarbon
- Reduktion des alveolären Flüssigkeitseinstroms
- Homogenere Verteilung der Gastidalvolumina durch Verbesserung der pulmonalen Compliance
- Direkte oder indirekte anti-inflammatorische Wirkung
- Umverteilung des pulmonalen Blutflusses
- Verbesserung des Gasaustauschs durch hohe Löslichkeit der respiratorischen Gase in Perfluorokarbon

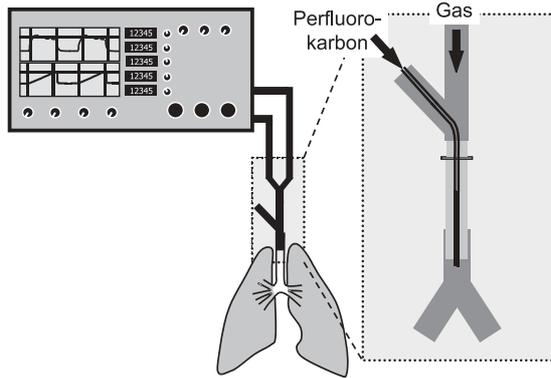


Abb. 3 Prinzip der partiellen Flüssigkeitsbeatmung. Bei der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (PLV) wird die Lunge über ein spezielles Ansatzstück am Tubus mit Perfluorokarbon gefüllt und anschließend mit einem handelsüblichen Beatmungsgerät ventilert. Die hierfür eingesetzten Perfluorokarbonvolumina entsprechen maximal der funktionellen Residualkapazität der Lunge

die anschließende Ventilation allerdings nicht mit Perfluorokarbon, sondern mit gewöhnlichem Atemgas durchgeführt (Abb. 3). Der große Vorteil dieser Technik liegt in der Möglichkeit für die Beatmung konventionelle Beatmungsgeräte einsetzen zu können, die weit verbreitet und in ihrer Bedienung bekannt sind. Die scheinbare Einfachheit der Durchführung und die potentiellen Vorteile der intrapulmonalen Perfluorokarbonapplikation beim akuten Lungenversagen (ARDS) führten rasch zu einer Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen, die sich mit den Effekten der partiellen Flüssigkeitsbeatmung auf Gasaustausch, Lungenmechanik und Hämodynamik ebenso beschäftigten wie mit der Frage der Wirkmechanismen, der Dosisoptimierung und möglicher positiver Einflüsse auf den ventilatorinduzierten Lungenschaden.

Klinische Studien

Neben einer Vielzahl von Untersuchungen an Tieren mit und ohne experimentell induziertem Lungenschaden, in denen an verschiedenen Modellen des ARDS wiederholt eine dosisabhängige Verbesserung von Gasaustausch und Lungenmechanik gezeigt werden konnte (15, 23, 36, 37, 46, 77, 92, 102.), werden seit 1994 auch klinische Phase-I- und -II-Studien zur Evaluierung der Effekte der partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit Perflubron (®LiquiVent, Alliance Pharm. Corp., San Diego, USA) bei Erwachsenen und Frühgeborenen mit akutem Lungenversagen durchgeführt. Die bislang publizierten Ergebnisse unkontrollierter Untersuchungen an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ARDS zeigen bis auf einzelne Ausnahmen übereinstimmend einen An-

stieg des PaO_2 und eine Verbesserung der pulmonalen Compliance in den ersten 24–72 Stunden nach Beginn der PLV (33, 39, 40, 41). Wesentliche hämodynamische Nebenwirkungen wurden bei diesen klinischen Untersuchungen an Menschen (40, 41) ebenso wenig wie bei den tierexperimentellen Studien (14, 21, 44, 72) beobachtet.

In der ersten, bisher nur als Abstrakt publizierten, multizentrischen, kontrollierten und randomisierten Studie an insgesamt 90 Erwachsenen mit ARDS (65 mit PLV und 25 konventionell behandelt) fanden sich in Hinblick auf die Zahl beatmungsfreier Tage im 28-tägigen Studienzeitraum (primärer Endpunkt) und die Letalität (sekundärer Endpunkt) allerdings keine Vorteile der partiellen Flüssigkeitsbeatmung gegenüber einer herkömmlichen Beatmungstherapie (6). Als mögliche Ursachen dieses negativen Ergebnisses werden das Fehlen einheitlicher Regelungen für die Respiratoreinstellung und die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung ebenso genannt wie ein Ungleichgewicht beim prozentualen Anteil von über 55 Jahre alten Patienten in den beiden Studienarmen (28% in der PLV-Gruppe, 16% in der Kontrollgruppe). Da diese Patienten ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko besitzen und die unterschiedliche Verteilung so das Studienergebnis beeinflussen könnte, wurde nachträglich eine nach Alter und dem Grad der pulmonalen Schädigung vereinheitlichte Untergruppe von 58 Patienten (PLV $n=39$, Kontrollgruppe $n=19$) gebildet und diese einer post hoc-Analyse unterzogen. Nach diesem, mit dem wissenschaftlichen Standard allerdings nicht zu vereinbarenden Vorgehen, war die Zahl der beatmungsfreien Tage und der erfolgreich vom Respirator entwöhnten Patienten in der PLV-Gruppe signifikant höher als in der konventionell behandelten Studiengruppe. Im Gegensatz zu tierexperimentellen Studien (47, 78) fanden sich jedoch weiterhin keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Verbesserung des Gasaustauschs und die Letalität.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten ist damit derzeit kein Vorteil der PLV gegenüber der konventionellen Therapie zu sehen. Möglicherweise ist dieser fehlende Nachweis aber nicht die Folge einer im Gegensatz zu den ersten experimentellen Ergebnissen stehenden generellen Ineffektivität dieses Verfahrens, sondern auch in einem Mangel an Verständnis über die tatsächlichen Wirkmechanismen, die optimierte Perfluorokarbon-dosierung, Interaktionen mit bestimmten Beatmungsformen und die fehlende Kombination mit anderen Therapieverfahren zu sehen. Aus diesem Ansatz leitet sich die fortgesetzte, intensive wissenschaftliche Arbeit an den entsprechenden Fragestellungen her. Ein weiterer Impuls zur Verbesserung der klinischen Anwendung könnte auch von einer gerade abgeschlos-

senen multizentrischen Phase-II–III-Studie an insgesamt 311 erwachsenen Patienten mit ARDS ausgehen, deren Auswertung noch aussteht.

Wirkmechanismen

Als Ursache der unter PLV beobachteten Verbesserung von Gasaustausch und Lungenmechanik werden verschiedene Wirkmechanismen der partiellen Flüssigkeitsbeatmung diskutiert: 1. Die hohe Dichte und die geringe Oberflächenspannung der Perfluorokarbone könnten zu einer *Rekrutierung und end-expiratorischen Stabilisierung kollabierter Alveolen* im Sinne eines „liquid PEEP“ führen, 2. Durch die Tamponade der Alveolen mit der hydrophoben Substanz könnte eine *Reduktion des alveolären Flüssigkeitseinstroms* und damit auch der inflammatorisch wirksamen Substanzen erreicht werden, 3. Die Verbesserung der pulmonalen Compliance könnte eine *homogenere Verteilung der Gastidalvolumina* und damit eine Abnahme des Ventilations-Perfusions-Ungleichgewichts zur Folge haben, 4. Eine direkte oder indirekte *anti-inflammatorische Wirkung* könnte von dem Ausschwemmen von Schleim, Zelldebris und Entzündungsmediatoren aus den peripheren in die zentralen Lungenabschnitte ausgehen, 5. Die hohe Dichte und die daraus resultierende schwerkraftabhängige Verteilung der Perfluorokarbone könnte eine Kompression der dorsal gelegenen kapillären Gefäßstrombahn und eine *Umverteilung des pulmonalen Blutflusses* hin zu den nicht-abhängigen besser belüfteten Lungenarealen bewirken, 6. Die hohe Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid in Perfluorokarbon könnte in Synergie mit den übrigen Wirkmechanismen zu einer *Verbesserung des Gasaustauschs* und damit zur Möglichkeit einer lungenprotektiveren Beatmung führen.

Die mögliche Bedeutung der verschiedenen Wirkmechanismen wird im Folgenden vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur dargestellt.

■ Rekrutierung und end-expiratorische Stabilisierung kollabierter Alveolen

Eine Zunahme der funktionellen Residualkapazität (FRC) als Hinweis auf eine Rekrutierung atelektatischer Lungenareale unter partieller Flüssigkeitsbeatmung konnten Gauger et al. tierexperimentell am Modell des ölsäureinduzierten Lungenschadens mit der Heliumdilutionsmethode und der Ganzkörperplethysmographie nachweisen (27–29). Eine vergleichbare Zunahme der FRC kann auch durch konventionelle Beatmung mit einem positiven end-ex-

spiratorischen Druck (PEEP) erreicht werden (20), sodass die PLV auch als *liquid PEEP* bezeichnet wird (1). Allerdings gelingt es mit konventioneller PEEP-Beatmung nicht immer, die gerade in der Frühphase des ARDS ausgeprägten dorsalen Atelektasen zu eröffnen, und die unter Erhöhung des end-expiratorischen Atemwegsdrucks zu beobachtende Zunahme der funktionellen Residualkapazität könnte auch als Zeichen einer Überblähung der nicht-abhängigen Lungenareale interpretiert werden. Im Gegensatz dazu führt die schwerkraftabhängige, inhomogene Verteilung der Perfluorokarbone während PLV (81) zu einer Eröffnung und end-expiratorischen Stabilisierung vorwiegend der abhängigen Lungenareale ohne allerdings die nicht-abhängigen Bereiche durch eine Steigerung des Atemwegsdrucks zu überdehnen. Damit scheint eine Möglichkeit zur Applikation eines regional unterschiedlich ausgeprägten PEEP-ähnlichen Effekts gefunden zu sein. Weitgehend ungeklärt ist dabei jedoch ob und in welchem Ausmaß die mit Perfluorokarbon gefüllten Alveolen durch Diffusion der respiratorischen Gase in der Flüssigkeit überhaupt noch am pulmonalen Gasaustausch teilnehmen (64, 66). Unklar ist auch, inwiefern die unter PLV beobachtete Verbesserung der pulmonalen Compliance eine Folge alveolärer Rekrutierung durch Füllung mit Flüssigkeit ist, da sie bereits bei Dosierungen von $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ Perfluorokarbon gezeigt wurde, eine weitere intrapulmonale Applikation der Flüssigkeit bis zur vollständigen Füllung der FRC ($15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), d.h. einer Verstärkung des PEEP-Effekts, aber zu keiner weiteren Zunahme der Dehnbarkeit führte (92).

■ Reduktion des alveolären Flüssigkeitseinstroms

In einer Studie an Hunden mit ölsäureinduziertem Lungenschaden untersuchten Lange et al. den Einfluss der partiellen Flüssigkeitsbeatmung auf die Lungenwasserkonzentration und die pulmonale, transkapilläre Transferrate von ^{68}Ga -markiertem Transferrin (53). Beide Parameter, die das Ausmaß der pulmonalen, kapillären Leckage beschreiben, zeigten 5 und 21 Stunden nach Induktion des Lungenschadens keine Unterschiede beim Vergleich zwischen PLV und konventioneller kontrollierter Beatmung. Keinen Unterschied in der Proteinkonzentration bronchoalveolärer Lavagen fanden auch Verbrugge et al. beim Vergleich zwischen PLV und maschineller Beatmung mit hohem PEEP (16 cm H_2O) oder Surfactant (99). Angaben aus anderen Studien sind zum Teil widersprüchlich (11, 35), aber insgesamt scheint die alveoläre Tamponade durch Perfluorokarbon ein bisher ungesicherter und wenn überhaupt nachrangiger Wirkmechanismus der PLV zu sein.

Allerdings gibt es Hinweise, dass die Resorption intraalveolärer Ödemflüssigkeit durch Modifikation der Flüssigkeitsoberfläche unter PLV beschleunigt wird, und so eine raschere Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse in der Alveole begünstigt (83).

■ Homogenere Verteilung der Gastidalvolumina

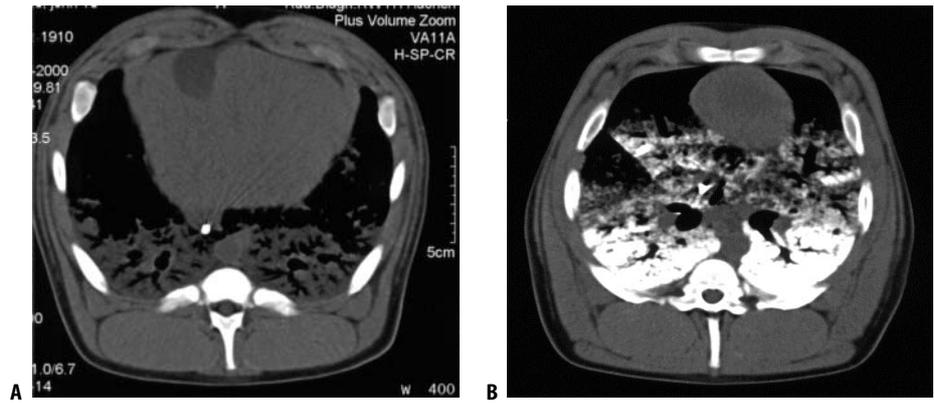
Die für das ARDS charakteristische, inhomogene Verteilung von Ventilation und Perfusion mit Belüftung vorwiegend der nicht-abhängigen und weitgehender alveolärer Konsolidierung der abhängigen Lungenareale, ist seit der Einführung der Computertomographie vielfach gezeigt worden (26). Ursache ist eine ödembedingte Kompression der abhängigen Lungenpartien und eine gleichzeitige Inaktivierung des pulmonalen Surfactantsystems durch den Einstrom plasmatischer Proteine (79). Die aus diesen Abläufen resultierenden Atelektasen sind nur mit hohen Atemwegsdrücken wiederzueröffnen, die die Gefahr eines Volu- und Barotraumas und einer zusätzlichen Schädigung der nicht-abhängigen Lungenabschnitte bergen können. Die intrapulmonale Applikation von Perfluorokarbonen könnte vor dem Hintergrund der physiko-chemischen Eigenschaften der Stoffgruppe und der unter PLV gezeigten Verbesserung der pulmonalen Compliance (92) theoretisch eine Lösung dieses Problems darstellen. Voraussetzung für eine homogenere Ventilation wäre allerdings, dass die surfactantähnlichen Eigenschaften der Perfluorokarbone nicht nur eine Eröffnung der atelektatischen Areale begünstigen, sondern auch die Belüftung der Flüssigkeit in den abhängigen Lungenbezirken bei adäquaten Atemwegsdrücken und Tidalvolumina gelingt. In einer Studie von Quintel et al. an Schafen mit ölsäureinduziertem Lungenschaden gelangten unter maschineller Beatmung mit einer Atemfrequenz von $12 \cdot \text{min}^{-1}$, Tidalvolumina von $12\text{--}15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ und einem PEEP von $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ die inspiratorisch applizierten Tidalvolumina weiterhin vorwiegend in die nicht-abhängigen Lungenareale (81). Auch wenn ein direkter Vergleich zwischen konventioneller Beatmung und PLV nicht möglich war, so zeigten sich doch in beiden Gruppen ähnliche Verteilungsmuster der in- und expiratorischen Belüftung mit Präferenz für die nicht-abhängigen Areale. Eine generell homogenere Verteilung der Tidalvolumina scheint daher ebenso ungesichert wie die Frage inwieweit der in die abhängigen, mit Perfluorokarbon gefüllten Lungenareale gelangende Sauerstoff tatsächlich zu der unter PLV angenommenen *in vivo* bubble-Oxygenierung führt.

■ Antiinflammatorische Wirkung

Die hohe Dichte und die Wasserunlöslichkeit der Perfluorokarbone führen nach intrapulmonaler Instillation der Flüssigkeit zu einem Ausspülen von Schleim, Zelldebris und proinflammatorischen Mediatoren aus den Alveolen in die zentralen Atemwege (31, 54). Während dieser Prozess einerseits die Gefahr einer Verlegung der zentralen Atemwege in sich birgt und regelmäßiges Absaugen erforderlich macht, kann er andererseits zu einer Wiederherstellung der Ventilation in den freigespülten Arealen führen. Zusätzlich zeigen histologische Untersuchungen an mit Perfluorokarbon gefüllten Alveolen im Vergleich zu konventioneller Beatmung einen Rückgang der nach experimenteller Schädigung aufgetretenen entzündlichen Veränderungen. Dies kann entweder Folge der Auswaschung von Entzündungsmediatoren oder einer direkten anti-inflammatorischen Wirkung des Perfluorokarbons sein (42, 80, 98). So fanden Colton et al. während PLV eine signifikant geringere pulmonale Akkumulation von neutrophilen Granulozyten im Vergleich zur maschinellen Beatmung ohne Perfluorokarbon (12). Dies könnte auch die Ursache für die reduzierte oxidative Schädigung von Lipiden und Proteinen in den Lungen von Kaninchen mit endotoxininduziertem Lungenschaden sein, die wahrscheinlich aber nicht auf eine Bindung oder Inaktivierung der oxidativ wirksamen Substanzen durch Perfluorokarbon (85), sondern auf eine Modulation der Entzündungsantwort und Cytokinproduktion der Alveolarmakrophagen (87) zurückzuführen ist. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist dabei noch unklar, aber wohl nicht die Folge einer direkten toxischen Wirkung der Perfluorokarbone oder einer Einschränkung der Vitalität der Alveolarmakrophagen (91).

Neben der kontinuierlichen intrapulmonalen Anwendung von Perfluorokarbonen im Rahmen der partiellen Flüssigkeitsbeatmung gibt es auch Ansätze diese nur zur Lavage bei Aspiration, Inhalation oder intrapulmonaler Ablagerung von Schleim, Zelldebris etc. einzusetzen. Histologische Untersuchungen am Modell der Mekoniumaspiration zeigten eine deutliche Überlegenheit der bronchoalveolären Lavage mit $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ Perfluorokarbon gegenüber einem gleichen Volumen Kochsalzlösung (62). Neben einer deutlich geringeren Menge an intrapulmonal verbliebenem Mekonium im Vergleich zur Lavage mit NaCl führte die Anwendung von Perfluorokarbon auch zu einer regelmäßigeren und einheitlicheren Belüftung der betroffenen Lungenabschnitte. Außerdem konnte beim Einsatz von Perfluorokarbonen zur bronchoalveolären Lavage in einem Rauchgasinhalationsmodell die während Lavage mit Kochsalzlösung zu beobachtende Reduktion der arteriellen Oxygenierung vermieden werden (9). Im Gegensatz zu den anti-in-

Abb. 4 Endinspiratorische computertomographische Aufnahmen eines Schweines nach Induktion eines Lungenschadens durch wiederholte Lungenlavage mit Kochsalz (A) und nach Instillation von 30 ml/kg Perfluorocarbon (B)



flammatorischen Wirkungen der Perfluorokarbone, die als Ursache der manchmal raschen Verbesserung der arteriellen Oxygenierung unwahrscheinlich sind, könnten die positiven Ergebnisse der Lavage mit Perfluorokarbon eine Erklärung für den Effekt der PLV auf den Gasaustausch darstellen (84). Im Gegensatz dazu kommt den immunmodulatorischen Eigenschaften der Perfluorokarbone vielleicht kein wesentlicher Effekt bei der Kurzzeitbehandlung des ARDS zu. Allerdings könnten diese Aspekte unter dem Gesichtspunkt eines lungenprotektiven Therapieansatzes Bedeutung für die Parameter Letalität und Beatmungsdauer gewinnen. Inwiefern die Applikation von Perfluorokarbon jedoch nicht nur zu einer Auswaschung von Mukus, sondern auch zu einer gesteigerten Produktion von Schleim beiträgt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden (49).

■ Umverteilung des pulmonalen Blutflusses

Die regionale Verteilung des pulmonalen Blutflusses unter PLV wurde bisher in wenigstens acht experimentellen Studien an gesunden und lungengeschädigten Tieren bzw. am isolierten Lungenpräparat untersucht. Dabei kamen so unterschiedliche Techniken wie die *positron emission tomography* (PET), die *single-photon emission computed tomography* (SPECT) und die Injektion radioaktiv markierter Mikrosphären zum Einsatz. Signifikante Änderungen der intrapulmonalen Blutflussverteilung wurden allerdings nur beim Einsatz der PLV im gesunden Tier oder dem ungeschädigten Lungenpräparat gesehen, wobei die verschiedenen Arbeitsgruppen mit großer Übereinstimmung über eine Umverteilung von den abhängigen in die nicht-abhängigen, und von den diaphragmalen in die apikalen Lungenanteile berichteten (16, 19, 58, 59, 73). Eine Reduktion des Blutflusses in den abhängigen Arealen wurde auch nach In-

duktion eines akuten Lungenschadens mittels Ölsäureinjektion oder Lungenlavage gefunden. Die anschließende Instillation von Perfluorokarbon führte an den pulmonal vorgeschädigten Tieren jedoch zu keiner weiteren Veränderung des Verteilungsmusters und zu keinen signifikanten Unterschieden der Blutflussverteilung im Vergleich zu konventioneller maschineller Beatmung bei Kontrollgruppen mit akutem Lungenversagen (30, 53, 69). Über die genauen Gründe für diese Beobachtung kann bisher nur spekuliert werden. Neben der Kompression des pulmonal kapillären Gefäßbettes durch das dichte Perfluorokarbon, ist auch eine Interaktion mit der oxygenierungsabhängigen vaskulären Autoregulation denkbar. Mates et al. konnten unter PLV einen Anstieg des Shunts und eine zunehmend inhomogenere Verteilung der Ventilations-Perfusions-Verhältnisse zeigen (64). Diese Veränderungen könnten die Folge einer limitierten Diffusion der Atemgase O₂ und CO₂ durch das in den abhängigen Lungenanteile gepoolte und schlecht belüftete Perfluorokarbon sein (Abb. 4) (81). Eine hierdurch bedingte unzureichende Oxygenierung könnte zu einer hypoxischen Vasoconstriktion in diesen Arealen führen, ähnlich wie dies beim akuten Lungenversagen auch unter konventioneller Gasbeatmung der Fall ist, bei der die ausgedehnten dorsalen Atelektasen zu einer Minderbelüftung führen. Unterstützt wird diese Hypothese durch Ergebnisse von Enrione et al. die eine Reduktion des Blutflusses in den abhängigen Arealen sowohl nach Induktion eines akuten Lungenschadens durch Ölsäureinjektion als auch nach Instillation von Perfluorokarbon in eine gesunde Lunge sahen (19). Gegen eine relevante Kompression der pulmonalkapillären Gefäßstrombahn als Wirkmechanismus zur Verbesserung der arteriellen Oxygenierung unter PLV spricht auch der häufig fehlende Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes bzw. des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (16, 19, 69).

■ Verbesserung des Gasaustausch

Die Aufrechterhaltung der Oxygenierung unter PLV ist von der effizienten Diffusion des Sauerstoffs durch die zusätzlich zwischen Atemgas und Alveolarepithel geschaltete Perfluorokarbonschicht oder -flüssigkeitssäule abhängig. Betrachtet man die Effekte der partiellen Flüssigkeitsbeatmung auf den pulmonalen Gasaustausch, fällt im gesunden Tier eine Zunahme der alveolo-arteriellen Gradienten von Sauerstoff ((A-a)DO₂) und Kohlendioxid ((A-a)DCO₂) sowie ein dosisabhängiger Anstieg des Shunts und der Streuung möglicher Ventilations-Perfusions-Verhältnisse auf, die von Mates et al. als Ausdruck einer flüssigkeitsbedingten Diffusionsbehinderung der respiratorischen Gase interpretiert wurden (64). Diese Diffusionsbehinderung ist im Fall von teilweise mit Perfluorokarbon gefüllten Alveolen mit erhaltener Ventilation und Perfusion vernachlässigbar gering. Bleibt der terminale Atemweg aber während des gesamten Atemzyklus flüssigkeitsgefüllt und wird nicht ventiliert, kann der Gradient zwischen inspiratorischem und pulmonalkapillärem Sauerstoffpartialdruck so groß werden, dass sich diese Areale funktionell wie Shuntareale verhalten (63). Dies könnte auch die Beobachtung, dass es nach einer raschen, initialen Verbesserung des Gasaustauschs zu Beginn der PLV zu einem langsamen Abfall der PaO₂ kommt, erklären (66). Zum einen kommt es nach der Instillation im Verlauf zu einer schwerkraftabhängigen Umverteilung der Flüssigkeit in die abhängigen Bereiche, die dann unter Umständen große Mengen Perfluorokarbon aufnehmen müssen und aufgrund dessen nur noch eingeschränkt ventiliert werden. Zum anderen ist es denkbar, dass die im Perfluorokarbon gelöste Menge an Sauerstoff aufgrund des hohen Gradienten zwischen Alveole und Kapillare zu Beginn der Flüssigkeitsbeatmung ins Blut diffundiert und so den PaO₂ verbessert. Gelingt es aufgrund fehlender Ventilation aber nicht den Sauerstoff in gleicher Menge mit der er abgegeben wird aus dem Atemgas in die Flüssigkeit aufzunehmen, wird die Partialdruckdifferenz zwischen inspiratorischem Gas und intraalveolärem Perfluorokarbon immer größer und der betroffene Lungenanteil nimmt nicht mehr am Gasaustausch teil. Die zentrale Bedeutung des Gastransports durch die Flüssigkeit als wesentlicher Wirkmechanismus der PLV und seine Abhängigkeit von der Beatmung macht die Wichtigkeit der Entwicklung von Verfahren zur Optimierung, d.h. Homogenisierung der pulmonalen Ventilation für die Weiterentwicklung der praktischen Anwendung der PLV deutlich.

Respiratoreinstellung unter PLV

Die Notwendigkeit einer effektiven Belüftung des intrapulmonalen Perfluorokarbons sowie das Wissen um die Bedeutung der end-expiratorischen und end-inspiratorischen Lungenvolumina für die Vermeidung eines zusätzlichen, iatrogenen Lungenschadens, wirft die Frage nach einer Optimierung der Respiratoreinstellung unter PLV auf. Die ersten tierexperimentellen Untersuchungen zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung hatten zuerst das vordringliche Ziel eine Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks zu erreichen. In einer Studie an Kaninchen mittels lavageinduziertem, akuten Lungenschaden kamen Cox et al. diesem Ziel mit dem Einsatz großer Perfluorokarbon- (18 ml·kg⁻¹) und Tidalvolumina (15 ml·kg⁻¹) am nächsten (13). Einen ähnlich guten Effekt auf den Gasaustausch erreichten sie allerdings auch in einer zweiten Gruppe von Tieren, bei denen 6 ml·kg⁻¹ Perfluorokarbon und ein Tidalvolumen von 9 ml·kg⁻¹ mit einem positiven end-expiratorischen Druck kombiniert wurden, der im Gegensatz zu der ersten Gruppe von Tieren zur Vermeidung einer schweren Hypoxämie von 5 cm H₂O auf 9 cm H₂O angehoben werden musste. Neben der PEEP-Einstellung lag der große Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Pneumothorax-Inzidenz, die für die mit großen Volumina behandelten Tiere bei 77% (10 von 13 Tieren) und bei den mit moderaten Volumina behandelten Tieren bei 0% lag. Vor dem Hintergrund kürzlich publizierter Arbeiten zur lungenprotektiven Beatmung ist dieser Unterschied verständlich. Zum einen kann durch die Instillation von Perfluorokarbon in Volumina entsprechend der FRC der gesunden Lunge eine lokale, end-expiratorische Überdehnung durch eine unvollständige Rekrutierung möglicherweise nicht verhindert werden. Auch die Beachtung eines Meniskus im Tubus als Maß für die pulmonale Füllung kann keine Aussage über die besonders in den abhängigen Bereichen wirkende Schwerkraft und ihren Effekt auf die terminalen Atemwege machen. Die Beatmung mit großen Tidalvolumina birgt dann wie bei der konventionellen Beatmung auch die Gefahr aufgrund der inhomogenen Verteilung des Tidalvolumens und der kontinuierlichen Überdehnung der Lunge ein Baro- und Volutrauma zu erzeugen (18). Daher scheint die Kombination neuer, lungenprotektiver Beatmungsansätze mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung von großer Wichtigkeit.

■ Einsatz eines positiven end-expiratorischen Drucks

Zahlreiche Untersucher haben inzwischen die Effektivität der Anwendung von PEEP während PLV untersucht (25, 45, 48, 61, 67, 72, 106). Dabei scheinen die gleichen Empfehlungen für die Einstellung eines optimierten PEEP-Wertes mit Hilfe der Druck-Volumen-Kurve gegeben werden zu können wie bei der konventionellen Beatmung. Als Ursache der verbesserten Oxygenierung durch den Einsatz adäquater PEEP-Werte unter PLV wird eine Zunahme der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche angenommen. Uchida et al. untersuchten mittels ^{19}F -Magnetresonanztomographie die intrapulmonale Ausdehnung dieser Kontaktfläche zwischen Atemgas und Perfluorokarbon an isolierten Lungen von Kaninchen mit und ohne ölsäureinduziertem Lungenschaden (95). Die schrittweise Anhebung eines kontinuierlichen, positiven Atemwegsdrucks von 0 cm H_2O auf 20 cm H_2O führte bei den gesunden Kontrollen nach Füllung der Lungen mit einem der FRC entsprechenden Volumen an Perfluorokarbon ($15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) zu einer vollständigen Belüftung auch der abhängigen Lungenanteile. Im Gegensatz dazu war bei den geschädigten Lungen trotz einer zunehmenden Ausdehnung der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche auch bei einem Atemwegsdruck von 30 cm H_2O noch keine Ventilation der abhängigen Areale zu sehen. Ob eine weitere Optimierung der Gas-Flüssigkeits-Verteilung unter Beatmung mit wechselnden in- und expiratorischen Drücken möglich wäre, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

In Hinblick auf die arterielle Oxygenierung fanden einige Untersucher nach Anhebung des PEEP allerdings keinen Unterschied mehr zwischen PLV und maschineller Beatmung ohne Perfluorokarbon (67, 72), was zum einen abhängig vom verwendeten ARDS-Modell sein könnte, zum anderen aber auch die Notwendigkeit von Untersuchungsbedingungen, die sich möglichst nah an der klinischen Realität ausrichten, deutlich macht. Erste histologische Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Perfluorokarbon-assoziierten Beatmung mit erhöhtem PEEP sind vielversprechend und zeigen möglicherweise eine verbesserte Protektion der strukturellen Integrität der Lunge gegenüber konventionellen Beatmungsformen (24). Hinsichtlich der möglichen Vorteile veränderter Inspirationszeit/Expirationszeit-Verhältnisse und deren Einfluss auf die intrapulmonale Gasverteilung während PLV liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (25, 57). Wesentlicher scheint auch die Frage nach einem optimierten Verhältnis von Tidalvolumen und Perfluorokarbon dosis. Die Untersuchungen von Cox et al. (13) zeigen, dass auch hier weniger möglicherweise mehr sein kann und gleiche Regeln

gelten könnten wie für die konventionelle Beatmung, bei der heute eine submaximale Steigerung des PaO_2 zugunsten einer besseren Lungenprotektion akzeptiert wird (90). Eine lungenprotektive Beatmung mit Tidalvolumina von $6\text{--}8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ könnte allerdings zu einer ungenügenden Belüftung des Perfluorokarbons und damit einer Zunahme des Shunt führen wenn PLV mit zu großen Perfluorokarbonvolumina durchgeführt wird. Daher gilt es nicht nur die Beatmungsstrategie, sondern auch die Dosierung der Perfluorokarbonate weiter zu optimieren.

■ Einsatz der Hochfrequenzoszillation

Ein weiterer Ansatz zur Beatmung unter PLV ist der Einsatz der Hochfrequenzoszillation (HFOV). Dieses Verfahren verbindet hohe Atemwegsmitteldrücke und Atemfrequenzen mit einer kleinen Druckamplitude und kann so bei gleichzeitiger Minimierung der Scherkräfte einen Kollaps der Lunge verhindern. Während die Erfahrungen an Erwachsenen mit ARDS noch relativ gering sind, liegen zahlreiche Studien an Neugeborenen vor, die ein verbessertes Outcome hinsichtlich der Oxygenierung zeigen (3, 32, 82). Aufgrund der vielversprechenden theoretischen Möglichkeiten einer Kombination von PLV und HFOV ist dieser Therapieansatz auch an einem Tiermodell des akuten Lungenversagens untersucht worden (4, 17). Interessanterweise zeigten sich unter HFOV/PLV in Bezug auf den Gasaustausch nur bei kleinen Dosierungen von Perfluorokarbon Vorteile gegenüber der Hochfrequenzoszillation alleine. Die histologische Aufarbeitung erbrachte aber Hinweise auf eine verbesserte Rekrutierung atelektatischer Lungenareale sowohl in den abhängigen wie den nicht-abhängigen Lungenanteilen. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und der fortgesetzten Bemühungen um eine lungenprotektive Beatmung könnten sich daher neue Aspekte für den Einsatz von PLV und HFOV ergeben. Die Aufhebung der von der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht bestimmten Oberflächenspannung in den abhängigen Lungenarealen durch die Rekrutierung mit Perfluorokarbon und die Minimierung der Scherkräfte in den nicht-abhängigen Bezirken durch kleine Druckamplituden bei der HFOV stellen zumindest theoretisch ein interessantes Konzept zur Vermeidung eines ventilatorinduzierten Lungenschadens dar (2). Ebenso wie bei der Kombination mit konventioneller Ventilation scheint aber auch bei der Beatmung mit HFOV die Suche nach einer optimierten Dosierung des Perfluorokarbons vordringlich.

Optimierung der Perfluorokarbondosierung

Die Entscheidung, in der Regel Perfluorokarbondosierungen entsprechend der FRC der gesunden Lunge für die PLV einzusetzen, geht auf eine Arbeit von Tütüncü et al. zurück, der eine fortgesetzte Steigerung der arteriellen Oxygenierung in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis fand (94). Diese Ergebnisse und die einseitige Fixierung auf das Erreichen maximaler PaO₂-Werte führten zum Einsatz hoher Perfluorokarbondosen und der für deren Belüftung notwendigen hohen Tidalvolumina, ohne zu berücksichtigen, dass die schon mit kleinen Mengen Perfluorokarbon zu beobachtende Verbesserung der Lungenmechanik (94) in Kombination mit dem Einsatz von PEEP ebenso effektiv sein können (67). Damit übereinstimmend zeigen neuere systematische Untersuchungen zur optimierten Dosierung von Perfluorokarbon den möglichen Vorteil von Perfluorokarbonvolumina unterhalb der FRC (56).

Kombination mit anderen Therapieansätzen

■ Surfactant

Die Kombination der partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit exogener Surfactantapplikation geschah aus der Überlegung einer möglichen gegenseitigen Verstärkung hinsichtlich der Effekte auf die alveoläre Rekrutierung und Stabilisierung. Beim Vergleich zwischen Surfactant alleine (®Survanta), PLV alleine und der Kombination beider Verfahren konnten Mrozek et al. in einer Studie an Ferkeln mit lavage-induziertem Lungenschaden keine Unterschiede zwischen den absoluten Werten von PaO₂, Oxygenierungsindex und histologisch erfasstem Grad der Lungenschädigung finden, auch wenn die relativen Veränderungen zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede aufwiesen (74). Diese Ergebnisse wurden in neueren Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen bestätigt (55, 71, 75). Einen möglichen Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der Lungenmechanik findet sich bei der Gabe von Surfactant vor dem Beginn der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (89). Die Auswirkungen der PLV auf die endogene Surfactantsynthese sind bisher nicht sicher untersucht und vorliegende Studien zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (88, 93).

■ Lagerung

Die Abhängigkeit von einer effektiven Belüftung des Perfluorokarbons während PLV lassen Lagerungs-

wechsel mit einer daraus folgenden intrapulmonalen Umverteilung der Flüssigkeit und Durchmischung mit Luft als geeignetes adjuvantes Verfahren erscheinen. Im Gegensatz zu der erfolglosen Anwendung kontinuierlicher kinetischer Therapie (97) konnte unter der Kombination aus partieller Flüssigkeitsbeatmung mit Bauchlagerung ein additiver Effekt auf die arterielle Oxygenierung nachgewiesen werden (68). Inwieweit diese Verbesserung neben der Durchmischung auch eine Folge der unter Bauchlage homogenen Verteilung der Tidalvolumina darstellt, ist noch ungeklärt (52). Ein möglicher positiver Einfluss auf die Entstehung eines ventilatorinduzierten Lungenschaden wie er für die Bauchlage gezeigt wurde, wäre für die Kombination der Verfahren auch denkbar (8).

■ Stickstoffmonoxid (NO)

Eine Verbesserung des Gasaustausches als Folge einer Umverteilung des pulmonalen Blutflusses durch selektive Vasodilatation der ventilerten Lungenanteile unter NO-Inhalation wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt. Die Kombination dieses Verfahrens mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung geschah unter der Vorstellung, eine Verstärkung der unter PLV angenommenen Blutflussumverteilung hin zu den nicht-abhängigen, belüfteten Lungenanteilen zu erreichen (96). Die bisher vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich eines additiven Effekts der beiden Therapieansätze sind uneinheitlich (5, 43, 65), Vorteile hinsichtlich einer möglichen Lungenprotektion sind bisher nicht bekannt. Eine mögliche Bedeutung könnte der Kombination bei der Behandlung eines gleichzeitig vorliegenden pulmonalerteriellen Hypertonus zukommen (107), wobei vor einem Einsatz am Menschen die Frage einer Entstehung toxischer Metabolite geklärt werden sollte (43).

Risiken

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten scheinen die Risiken der partiellen Flüssigkeitsbeatmung relativ gering. Eine der wesentlichen Gefahren ist aber die Entstehung eines Barotraumas durch inadäquat hohe Perfluorokarbon- und Tidalvolumina (13, 40). Dieses Risiko wird durch die Schwierigkeit einen Liquothorax aufgrund der Röntgendichte der Perfluorokarbone mit den herkömmlichen radiologischen Mitteln zu diagnostizieren erhöht. Eine Reduktion der Gefahr kann durch Wahl eines adäquaten PEEP-Wertes, der zu einer Reduktion der häufig unter PLV auftretenden inspiratorischen Druckspitze

führt, erreicht werden (36). Zusätzlich spielt die Menge des applizierten Perfluorokarbons und die Größe des eingesetzten Tidalvolumens eine wichtige Rolle (13).

Wenig Aufmerksamkeit wurde bisher der Frage einer möglichen O₂-Toxizität aufgrund der unter PLV notwendigen hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen geschenkt. So konnten Hernan et al. an gesunden Tieren zeigen, dass eine F_IO₂ unter 0,5 während PLV zu keiner ausreichenden Oxygenierung mehr führt (38). Wie groß die von der hohen F_IO₂ ausgehende Gefahr allerdings tatsächlich ist und welche Sauerstoffpartialdrücke in den permanent flüssigkeitsgefüllten Alveolen vorliegen, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Neue Entwicklungen

Eine wesentliche Weiterentwicklung der Beatmung mit Perfluorokarbonen ist die Verdampfung von Perfluorhexan mittels geeigneter Vaporen (7). In einem Tiermodell des ölsäureinduzierten Lungenschadens konnten mit diesem Verfahren signifikante, die Applikationszeit deutlich überdauernde Verbesserungen der Oxygenierung und Lungenmechanik erzielt werden, die denen der klassischen PLV in mancher Hinsicht vergleichbar sind. Dennoch stellt sich die Frage nach weiteren Gemeinsamkeiten dieser Verfahren.

Durch den Einsatz eines Perfluorokarbons mit deutlich höherem Dampfdruck wird die Entstehung einer echten Flüssigkeitsphase wahrscheinlich vermieden. Dadurch können auch für die PLV angenommene Wirkmechanismen wie das Auswaschen der Alveolen, die Umverteilung des pulmonalen Blutflusses und der *liquid* PEEP bei diesem Verfahren nicht zum Tragen kommen. Vielmehr wird eine surfactant-ähnliche Wirkung durch Bildung eines dünnen Perfluorhexanfilms in der Lunge angenommen, die zumindest mit vielen der tierexperimentell beobachteten Veränderungen in Einklang zu bringen wäre. Daneben scheint Perfluorhexan ähnlich wie andere Perfluorokarbonate eine immunmodulatorische Funktion zu besitzen (50). Insgesamt müssen aber weitere Studien noch offene Fragen wie den Effekt dieses interessanten Verfahrens in anderen Schädigungsmodellen, sowie mögliche Wirkmechanismen und Nebenwirkungen klären (101).

Ein anderer, neuerer Ansatz zur Nutzung der PLV ist die intrapulmonale Applikation von verschiedenen Medikamenten unter Nutzung des Perfluorokarbons als Trägerflüssigkeit. Berichte liegen für Prostaglandin E₁ (76), verschiedene vasoaktive Substanzen (104) und einige Antibiotika (15, 22, 105) vor. Ob dieser Applikationsweg wirkliche Vorteile gegenüber der intravenösen Gabe hat, bleibt allerdings abzuwarten.

Literatur

1. Arnold JH (1999) Partial liquid breathing: more questions than answers. *Crit Care Med* 27:2058-2060
2. Arnold JH (2000) High-frequency oscillatory ventilation and partial liquid ventilation: liquid breathing to another beat (frequency). *Crit Care Med* 28:2660-2662
3. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22:1530-1539
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. Barrington KJ, Singh AJ, Etches PC, Finer NN (1999) Partial liquid ventilation with and without inhaled nitric oxide in a newborn piglet model of meconium aspiration. *Am J Resp Crit Care Med* 160:1922-1927
6. Bartlett RH, Croce M, Hirschl RB, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger JB (1997) A phase II randomized, controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). *Crit Care Med* 25:A35
7. Bleyl JU, Ragaller M, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Hübler 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
8. Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ (2000) Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 28:295-303
9. Cindrick LL, Gore DC, Herndon DN, Traber LD, Traber DL (1999) Bronchoscopic lavage with perfluorocarbon decreases postprocedure hypoxemia in an ovine model of smoke inhalation. *J Trauma* 46:129-135
10. Clark LC Jr, Gollan F (1966) Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 152:1755-1756
11. Colton DM, Taqi AS, Till GO, Hirschl RB (1998) Partial liquid ventilation-decreases albumin leak in the setting of acute lung injury. *J Crit Care* 13:136-139

12. 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
13. Cox PN, Frndova H, Tan PS, Nakamura T, Miyasaka K, Sakurai Y, Middleton W, Mazer D, Bryan AC (1997) Concealed air leak associated with large tidal volumes in partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 156:992-997
14. Curtis SE, Fuhrman BP, Howland DF, DeFrancis M, Motoyama EK (1991) Cardiac output during liquid (perfluorocarbon) breathing in newborn piglets. *Crit Care Med* 19:225-230
15. Dickson EW, Heard SO, Chu B, Fraire A, Brueggemann AB, Doern GV (1998) Partial liquid ventilation with perfluorocarbon in the treatment of rats with lethal pneumococcal pneumonia. *Anesthesiology* 88:218-223
16. 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
17. Doctor A, Mazzoni MC, DelBalzo U, DiCanzio J, Arnold JH (1999) High-frequency oscillatory ventilation of the perfluorocarbon-filled lung: preliminary results in an animal model of acute lung injury. *Crit Care Med* 27:2500-2507
18. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 137:1159-1164
19. Enrione MA, Papo MC, Leach CL, Holm BA, Hernan LJ, Fuhrman BP, Dowhy MS, Rath MG, Frisicaro PE (1999) Regional pulmonary blood flow during partial liquid ventilation in normal and acute oleic acid-induced lung-injured piglets. *Crit Care Med* 27:2716-2723
20. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315-2323
21. Fessler HE, Pearse D (2000) Accuracy of hemodynamic measurements during partial liquid ventilation with Perflubron. *Am J Resp Crit Care Med* 162:1372-1376
22. Fox WW, Weis CM, Cox C, Farina C, Drott H, Wolfson MR, Shaffer TH (1997) Pulmonary administration of gentamicin during liquid ventilation in a newborn lamb lung injury model. *Pediatrics* 100:E5
23. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M (1991) Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 19:712-722
24. Fujino Y, Goddon S, Chiche JD, Hromi J, Kacmarek RM (2000) Partial liquid ventilation ventilates better than gas ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 162:650-657
25. 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
26. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M (1994) Lung Structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 271:1772-1779
27. Gauger PG, Overbeck MC, Chamber SD, Wise C, Cailipan CI, Hirschl RB (1995) Perfluorocarbon partial liquid ventilation improves gas exchange while augmenting decreased functional residual capacity in an animal model of acute lung injury. *Surgery Forum* 46:669-671
28. Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD, Cailipan CI, Hirschl RB (1998) Partial liquid ventilation improves gas exchange and increases EELV in acute lung injury. *J Appl Physiol* 84:1566-1572
29. 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
30. Gauger PG, Overbeck MC, Koeppe 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
31. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB (1996) Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24:16-22
32. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A, Clark RH (1996) The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 98:1044-1057
33. Greenspan JS, Fox WW, Rubenstein SD, Wolfson MR, Spinner SS, Shaffer TH (1997) Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. Philadelphia Liquid Ventilation Consortium. *Pediatrics* 99:E2
34. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH (1990) Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 117:106-111
35. Hartog A, Vazquez de Anda GF, Gommers D, Kaisers U, Verbrugge SJC, Schnabel R, Lachmann B (1999) Comparison of exogenous surfactant therapy, mechanical ventilation with high end-expiratory pressure and partial liquid ventilation in a model of acute lung injury. *Brit J Anaesth* 81:82-86
36. Hernan LJ, Fuhrman BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC, Leach CL (1996) Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit Care Med* 24:475-481
37. Hernan LJ, Fuhrman BP, Papo MC, Leach CL, Thompson AE, Nesti FD, Salman DM, Novotny W, Paczan P et al. (1994) Oxygenation during perfluorocarbon associated gas exchange in normal and abnormal lungs. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22:1377-1380
38. Hernan LJ, Fuhrman BP, Papo MC, Steinhorn DM, Leach CL, Salman N, Paczan PR, Kahn B (1995) Cardiopulmonary effects of perfluorocarbon-associated gas exchange at reduced oxygen concentrations. *Crit Care Med* 23:553-559
39. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Booth F, Cardenas VJ (1998) Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group. *Ann Surg* 228:692-700
40. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger PG, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH (1995) Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 346:1201-1202
41. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger PG, 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
42. Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, 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
43. Houmes RJ, Hartog A, Verbrugge SJ, Bohm 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
44. Houmes RJ, Verbrugge SJ, Hendrik ER, Lachmann B (1995) Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury. *Intensive Care Med* 21:966-972

45. Kaisers U, Kuhlen R, Keske U, Sommerer A, Mohnhaupt A, Falke KJ, Rossaint R (1998) Superimposing positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in experimental lung injury. *Eur Respir J* 11:1035–1042
46. Kaisers U, Max M, Schnabel R, Böhm S, Hendrik ER, Rossaint R, Lachmann B (1996) Partial liquid ventilation with FC 3280 in experimental lung injury: dose-dependent improvement of gas exchange and lung mechanics. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 6:163–170
47. Kaisers U, Max M, Walter J, Kuhlen R, Pappert D, Falke K, Rossaint R (1997) Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS. *Eur Respir J* 10:1955–1961
48. 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 Resp Crit Care Med* 158:1550–1556
49. Kishioka C, Dorighi MP, Rubin BK (1999) Perfluorooctyl bromide (Perflubron) stimulates mucin secretion in the ferret trachea. *Chest* 115:823–828
50. Koch T, Ragaller M, Haufe D, Hofer A, Grosser M, Albrecht DM, Kotszsch M, Luther T (2001) Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages. *Anesthesiology* 94:101–109
51. Kylstra JA, Tissing MO, van der Maen A (1962) Of mice as fish. *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* 8:378–383
52. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150:184–193
53. Lange NR, Kozlowski JK, Gust R, Shapiro SD, Schuster DP (2000) Effect of partial liquid ventilation on pulmonary vascular permeability and edema after experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 162:271–277
54. Leach C, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, DeLemos R, Fuhrman BP (1996) Partial liquid ventilation with Perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 335:761–767
55. Leach CL, Holm BA, Morin FC, 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
56. Lim C-M, Koh Y, Jung BO, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD (2000) An optimal dose of perfluorocarbon for respiratory mechanics in partial liquid ventilation for dependent lung-dominant acute lung injury. *Chest* 117:199–204
57. Lim C-M, Koh Y, Shim TS, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD (1999) The effect of varying inspiratory to expiratory ratio on gas exchange in partial liquid ventilation. *Chest* 116:1032–1038
58. Loer SA, Schlack W, Ebel D, Tarnow J (2000) Effects of partial liquid ventilation on regional pulmonary blood flow distribution of isolated rabbit lungs. *Crit Care Med* 28:1522–1525
59. Lowe CA, Shaffer TH (1986) Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 60:154–159
60. Luhr OW, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J, The ARF Study Group (1999) Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Resp Crit Care Med* 159:1849–1861
61. Manaligod JL, Bendel-Stenzel EM, Meyers PA, Bing DR, Connett JE, Mammel MC (2000) Variations in end-expiratory pressure during partial liquid ventilation. *Chest* 117:184–190
62. Marraro G, Bonati M, Ferrari A, Bazzagli 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
63. Mates van Löbensels E, Anderson JC, Hildenbrandt J, Hlastala MP (1999) Modeling diffusion limitation of gas exchange in lungs containing perfluorocarbon. *J Appl Physiol* 86:273–284
64. Mates EA, Hildebrandt J, Jackson JC, Tarczy HP, Hlastala MP (1997) Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets. *J Appl Physiol* 82:933–942
65. Max M, Kaisers U, Kuhlen R, Kelly K, Sommerer A, Rossaint R (1999) Inhalation of nitric oxide during partial liquid ventilation with perfluorocarbon (FC3280) in an animal model of acute lung injury. *Clin Int Care* 10:47–54
66. Max M, Kuhlen R, Dembinski R, Rossaint R (2000) Time-dependency of improvements in arterial oxygenation during partial liquid ventilation in experimental acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 4:114–119
67. Max M, Kuhlen R, Falter F, Reyle-Hahn M, Dembinski R, Rossaint R (2000) Effect of PEEP and inhaled nitric oxide on pulmonary gas exchange during gaseous and partial liquid ventilation with small doses of perfluorocarbon. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:383–390
68. Max M, Kuhlen R, López FA, Reyle-Hahn M, Baumert JH, Rossaint R (1999) Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 91:796–803
69. Max M, Nowak B, Dembinski R, Schulz G, Kuhlen R, Buell U, Rossaint R (2000) Changes in pulmonary blood flow during gaseous and partial liquid ventilation in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 93:1437–1445
70. Meinhardt JP, Quintel M, Hirschl RB (2000) Development and application of a double-piston configured, total-liquid ventilatory support device. *Crit Care Med* 28:1483–1488
71. Merz U, Kellinghaus M, Häusler M, Pakrawan N, Klosterhalfen B, Hörnchen H (2000) Partial liquid ventilation with surfactant: effects on gas exchange and lung pathology in surfactant-depleted piglets. *Intensive Care Med* 26:109–116
72. Moomey CB, Fabian TC, Croce MA, Melton SM, Proctor KG (1998) Cardiopulmonary function after pulmonary contusion and partial liquid ventilation. *J Trauma* 45:283–290
73. Morris KP, Cox PN, Mazer CD, Frndova H, McKerlie C, Wolfe R (2000) Distribution of pulmonary blood flow in the perfluoro-carbon-filled lung. *Intensive Care Med* 26:756–763
74. Mrozek JD, Smith KM, Bing DR, Meyers PA, Simonton SC, Connett JE, Mammel MC (1997) Exogenous surfactant and partial liquid ventilation: physiologic and pathologic effects. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1058–1065
75. Mrozek JD, Smith KM, Simonton SC, Bing DR, Meyers PA, Connett JE, Mammel MC (1999) Perfluorocarbon priming and surfactant: physiologic and pathologic effects. *Crit Care Med* 27:1916–1922

76. Nakazawa K, Uchida T, Matsuzawa Y, Yokoyama K, Makita K, Amaha K (1998) Treatment of pulmonary hypertension and hypoxia due to oleic acid induced lung injury with intratracheal prostaglandin E1 during partial liquid ventilation. *Anesthesiology* 89:686-692
77. Overbeck MC, Pranikoff T, Yadao CM, Hirschl RB (1996) Efficacy of perfluorocarbon liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 24:1208-1214
78. 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
79. Pelosi P, D'Andrea L, 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
80. Quintel M, Heine M, Hirschl RB, Tillmanns R, Wessendorf V (1998) Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: a histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med* 26:833-843
81. Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern K (1998) Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 158:249-255
82. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel V, Varnholt V, Schlosser R, von Loewenich V (1998) A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 132:249-254
83. Ricard J-D, Martin-Lefevre L, Dreyfuss D, Saumon G (2000) Alveolar permeability and liquid absorption during partial liquid ventilation of rats with perflubron. *Am J Respir Crit Care Med* 161:44-49
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. Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM (2000) Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids. *Crit Care Med* 28:202-208
86. Shaffer TH, Tran N, Bhutani VK, Sivieri EM (1983) Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation. *Pediatr Res* 17:680-684
87. Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, Fuhrman BP, Dandona P (1995) A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med* 23:1533-1539
88. Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, Holm BA (1996) Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 24:1252-1256
89. Tarczy-Hornoch P, Hildebrandt J, Standaert TA, Jackson JC (1998) Surfactant replacement increases compliance in premature lamb lungs during partial liquid ventilation in situ. *J Appl Physiol* 84:1316-1322
90. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308
91. Thomassen MJ, Buhrow LT, Wiedemann HP (1997) Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit Care Med* 25:2045-2047
92. 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
93. 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
94. Tütüncü AS, Lachmann B, Faithfull NS, Erdmann W (1992) Dose-dependent improvement of gas exchange by intratracheal Perflubron (perfluoro-octylbromide) instillation in adult animals with acute respiratory failure. *Adv Exp Med Biol* 317:397-400
95. Uchida T, Makita K, Nakazawa K, Yokoyama K (2000) Relationship between airway pressure and the distribution of gas-liquid interface during partial liquid ventilation in the oleic acid lung injury model: fluorine-19 magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 28:2904-2908
96. Uchida T, Yokoyama K, Nakazawa K, Makita K (2000) Inhaled nitric oxide during partial liquid ventilation shifts pulmonary blood flow to the non-dependent lung regions. *Intensive Care Med* 26:764-769
97. Urlesberger B, Zobel G, Dacar D, Rödl S, Trafojer U, Trantina A, Knez J (1999) Partial liquid ventilation combined with kinetic therapy in acute respiratory failure in piglets. *Intensive Care Med* 25:496-502
98. Van Eeden SF, Klut ME, Leal MA, Alexander J, Zonis Z, Skippen P (2000) Partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:441-450
99. Verbrugge SJ, Uhlig S, Neggers SJCM, Martin C, Held H-D, Haitisma JJ, Lachmann B (1999) Different ventilation strategies affect lung function but do not increase tumor necrosis factor-alpha and prostacyclin production in lavaged rats. *Anesthesiology* 91:1834-1843
100. von Neergaard 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
101. Warner DO (1999) Vaporized perfluorocarbon - taking the „liquid“ out of liquid ventilation. *Anesthesiology* 91:340-342
102. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Leach CL, 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
103. Winternitz MC, Smith GH (1920) Preliminary studies in intratracheal therapy. pp 144-160
104. Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH (1996) Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics* 97:449-455
105. Zelinka MA, Wolfson MR, Calligaro I, Rubenstein SD, Greenspan JS, Shaffer TH (1997) A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation. *Eur J Pediatr* 156:401-404
106. Zobel G, Rödl S, Urlesberger B, Dacar D, Trafojer U, Trantina A (1999) The effect of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in acute lung injury in pigs. *Crit Care Med* 27:1934-1939
107. 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