

## I. EINLEITUNG

*„Der quantitativ bedeutendste Anteil der Gesamtretraktion der Lunge beruht auf der Retraktion infolge der Oberflächenspannung an der Grenzfläche Alveolarepithel – Alveolarluft. ... Die Ausschaltung der Oberflächenspannung geschieht durch vollständige Füllung der Lungen... mit einer physiologischen... Elektrolytlösung.“ [210]*

Mit diesen zusammenfassenden Sätzen legte v. Neergard vor mehr als 70 Jahren die Grundlage für das Verständnis und die Therapie respiratorischer Probleme. Basierend auf diesen bahnbrechenden Erkenntnissen konnten die Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz besser untersucht und verstanden, sowie adäquate Therapiestrategien entwickelt werden. Höhepunkte der nachfolgenden Arbeiten waren die Entdeckung des pulmonalen Surfactantsystems [4, 31], die Einführung der Surfactantsubstitution in die Behandlung des neonatalen und adulten Atemnotsyndroms [57, 66, 106, 155] und später auch die Entwicklung der Flüssigkeitsbeatmung [63, 157].

Trotz großer Fortschritte in der Neonatologie sind mit den derzeit verfügbaren Methoden noch nicht alle respiratorischen Erkrankungen des Neugeborenen zufriedenstellend therapierbar. Die Perfluorocarbon (PFC) -assoziierte Beatmung schaltet, wie von v. Neergard gefordert, die Oberflächenspannung in der Lunge aus und stellt eine vielversprechende Therapiealternative dar.

In der vorliegenden Arbeit werden potentielle Nebenwirkungen und Methoden der PFC-Applikation untersucht, um so einen klinischen Einsatz in der Neonatologie vorzubereiten.

## I.1 Pulmonale Probleme in der Neonatologie

Erkrankungen der Atemorgane bestimmen die neonatale *Morbidität* maßgeblich. Ungefähr 1,8% aller Neugeborenen weisen eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz auf [1, 211]. Diese 80.000 Neugeborene pro Jahr (USA) übertreffen die Anzahl Erwachsener, welche in dem gleichen Zeitraum mit einem akuten Atemnotsyndrom behandelt werden [199, 208].

Viele pulmonale Erkrankungen des Neugeborenen sind mit den derzeit verfügbaren Verfahren gut therapierbar, allerdings sterben noch immer etwa 11% der beatmungspflichtigen Neugeborenen [1]. Außerdem ist die akute respiratorische Insuffizienz häufig mit chronischen Lungenschäden assoziiert.

Im folgenden Kapitel werden die Inzidenz einzelner neonataler Lungenerkrankungen, die derzeitige Behandlungsstrategie, sowie der Bedarf an neuen Therapieformen betrachtet.

### I.1.1 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen – ANS

Wenngleich die respiratorische Insuffizienz ein klinisch relevantes Problem der gesamten Neonatalperiode darstellt, so sind doch insbesondere Frühgeborene betroffen. Während nur 0,7% aller reifen Neugeborenen beatmet werden, sind 50% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g beatmungspflichtig [1]. Bei diesen Kindern führt der unreifebedingte Surfactantmangel zu dem klinischen Bild des Atemnotsyndroms (ANS) [4, 31]. Die Inzidenz des ANS schwankt sehr stark zwischen verschiedenen Einrichtungen [49, 105] und liegt bei etwa 70% der, im Rahmen des Oxford-Vermont Neonatal Network erfaßten, Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht [84].

Pränatale Lungenreifeinduktion und Surfactanttherapie konnten die Letalität des ANS senken, so daß heute lediglich sehr kleine Frühgeborene bzw. „Therapieversager“ (*non-responder*) ein klinisch relevantes Problem darstellen. Für die fehlende Surfactantwirkung sind verschiedene Ursachen verantwortlich [91], die Häufigkeit der Surfactant *non-responder* liegt bei etwa 20% aller Frühgeborenen mit ANS [45]. Charakteristisch für diese Patienten ist eine dystelektatische Lunge, sowie die, für eine suffiziente Oxygenierung notwendigen, hohen Beatmungsdrücke.

Eine alternative Therapie muß die Rekrutierung atelektatischer Lungenareale ermöglichen, um mit geringeren Beatmungsdrücken eine suffiziente Ventilation und Oxygenierung zu erreichen. Gleichzeitig darf diese Therapie die körpereigene Regeneration, d.h. die endogene Surfactantsynthese und –sekretion, nicht beeinträchtigen.

### I.1.2 Bronchopulmonale Dysplasie – BPD

Trotz Senkung der ANS-bedingten Mortalität extrem unreifer Frühgeborener blieb die Inzidenz chronischer Lungenerkrankungen nahezu unverändert [112]. Die BPD-Inzidenz korreliert mit dem Geburtsgewicht und liegt – je nach Datenquelle – bei 20-30% der Frühgeborenen unter 1500g [105, 114, 138].

Die pulmonale „Unreife“ des Frühgeborenen ist ursächlich für die Vulnerabilität der Lunge gegenüber verschiedenen Noxen. Ausgelöst wird die „klassische BPD“ insbesondere durch „Sauerstoff plus Druck plus Zeit“ [143]. In den letzten 10 Jahren haben sich Ätiologie und klinisches Bild der BPD geändert, so daß heute auch Frühgeborene ohne schwere respiratorische Insuffizienz bereits frühzeitig ein BPD-typisches Röntgenbild aufweisen [151]. Ähnlich der „klassischen BPD“ haben diese Kinder einen steigenden Sauerstoff- bzw. Beatmungsbedarf [46, 140, 151] und sind nur schwer vom Respirator zu entwöhnen [27]. Diese „neue BPD“ ist als Unterbrechung der physiologischen Lungenentwicklung zu verstehen, die durch eine – pränatal beginnende – pulmonale Inflammation getriggert wird [64, 90, 212, 224].

Kann eine vorzeitige Geburt nicht verhindert werden, steht die Prävention der BPD im Mittelpunkt der Bemühungen. Neue, BPD präventive, Therapieansätze sollten sowohl Beatmungstrauma und oxidative Belastung minimieren („klassische BPD“), als auch die pulmonale Inflammation unterdrücken („neue BPD“).

### I.1.3 Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS

Die schwere, beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz geht mit einer relativ hohen *Letalität* einher, es versterben etwa 25 von 100.000 Lebendgeborenen [86]. Diese Zahl entspricht 4% aller Todesfälle während der Säuglingszeit. Das – bei Neugeborenen zwar relativ seltene – schwere ARDS hat eine *Letalität* zwischen 25 und 80% [40, 54, 127, 141].

Das ARDS kann verschiedene Ursachen haben, allerdings ist bei Neugeborenen die konnatale Pneumonie einer der häufigsten Gründe der respiratorischen Insuffizienz [144]. Im Gegensatz zum ANS (Surfactantmangel) beruht die respiratorische Insuffizienz des ARDS auf einer sekundären Inhibition der Surfactantaktivität [142, 155, 161]. Die erhöhte intra-alveoläre Oberflächenspannung führt zu Alveolarkollaps, Atelektasenbildung und damit zu einer inhomogenen Belüftung der Lungen. Bisherige Therapiestrategien versuchen eine Eröffnung der atelektatischen Bereiche durch konventionelle bzw. Hochfrequenz-Beatmung [148]. Die pathophysiologisch begründete Surfactantsubstitution ist teilweise erfolgreich, jedoch wird

eine gleichmäßige Surfactantverteilung in den dystelektatischen Lungen größerer Kinder nicht immer erreicht [66, 70, 142, 150].

Zukünftige Therapieansätze sollten eine homogene Belüftung der Lunge durch Eröffnung atelektatischer Bereiche, ein Auswaschen der Surfactantinhibitoren, sowie die Regeneration des endogenen Surfactantsystems zum Ziel haben. Bei Notwendigkeit einer exogenen Surfactantsubstitution muß eine homogene Verteilung gewährleistet sein.

#### I.1.4 Mekoniumaspirationssyndrom - MAS

Nach der 34. Schwangerschaftswoche findet sich bei etwa 13% aller Geburten mekoniumhaltiges Fruchtwasser, wobei etwa 11% der Kinder auch Mekonium unterhalb der Stimmritzen haben [30]. Ab der 42. Schwangerschaftswoche sind ungefähr 30% der Geburten betroffen. Die Mortalitätsrate des MAS ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und liegt bei guter perinataler Versorgung unter 5%. Allerdings müssen 30% der Kinder mit MAS beatmet werden, bei 10% entwickelt sich ein Pneumothorax [218]. Die effektivste „Therapie“ des MAS ist die Prävention [158].

Bei ineffektiver Prophylaxe führt die Aspiration von Mekonium zum Verschuß der Atemwege mit Atelektasenbildung und zur chemischen Pneumonitis mit Gefahr der bakteriellen Superinfektion. Neben verschiedenen Beatmungsstrategien scheint die bronchoalveoläre Lavage (BAL) und anschließende Surfactantsubstitution aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll, allerdings ist die Effektivität dieser Therapie noch nicht in großen, kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen [191].

Alternative Therapiestrategien sollten die Oxygenierung durch Rekrutierung atelektatischer Bereiche verbessern. Die zur BAL verwendete Flüssigkeit sollte eine ausreichende Oxygenierung gewährleisten und die mekoniumbedingte Inflammation durch lokale Immunsuppression unterdrücken.

#### I.1.5 Kongenitale Zwerchfellhernie – CDH

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist mit einer Inzidenz von 1:3000 Neugeborene zwar relativ selten, geht jedoch mit einer hohen Mortalität einher. Ein besonderes Problem – insbesondere für den Langzeitverlauf – stellt die CDH-bedingte Lungenhypoplasie dar [13].

Die bisherige Behandlungsstrategie besteht aus postnataler Stabilisierung des Zustandes und anschließendem operativem Verschuß des Zwerchfelldefektes. Die hypoplastische Lunge macht häufig eine langdauernde konventionelle Beatmung bzw. Atemunterstützung erforderlich.

Durch einen pränatalen Verschluss der Trachea wird zwar die Lungenhypoplasie minimiert, jedoch ist diese Intervention mit zahlreichen Komplikationen verbunden und daher derzeit noch nicht für die klinische Routine geeignet [193].

Therapeutische Alternativen sollten den intra-pulmonalen Gasaustausch durch Rekrutierung von Alveolen und Verbesserung des Perfusions-Ventilationss-Verhältnisses optimieren, und dabei gleichzeitig das Lungenwachstum stimulieren.

#### 1.1.6 Zusammenfassung: Anforderungen an eine neue Beatmungsstrategie

Trotz konventioneller mechanischer Beatmung und Surfactantsubstitution finden sich noch immer pulmonale Erkrankungen, die mit den verfügbaren Therapien nicht adäquat behandelt werden können und zum Versterben des Patienten bzw. zu chronischen Problemen führen.

Diesen Erkrankungen liegt häufig eine Störung des endogenen Surfactantsystems zugrunde, die zu dystelektatischen Lungenarealen führt. Die inhomogene Belüftung der Lunge wird durch konventionelle Therapien nur partiell beseitigt, bzw. sogar mit den oben beschriebenen Folgen noch verstärkt. Um diese Formen der respiratorischen Insuffizienz behandeln und eine Schädigung verhindern zu können, ist eine neue Therapie erforderlich.

Eine neue, alternative Beatmungsform sollte folgende Anforderungen erfüllen:

- homogene Entfaltung dystelektatischer Lungenareale,
- anti-inflammatorische Wirkung,
- Lavageeffekt.

Eine neue, alternative Beatmungsform sollte *nicht*:

- das pulmonale Surfactantsystem stören,
- zu systemischen Nebenwirkungen führen,
- die anti-bakterielle Abwehr beeinträchtigen.

## I.2 Perfluorocarbone – Eine Therapiealternative

Unter I.1 wurde gezeigt, daß in der Neonatologie der Bedarf an einer neuen Therapie der schweren respiratorischen Insuffizienz besteht und ein Anforderungsprofil definiert. Perfluorocarbone erfüllen viele der geforderten Voraussetzungen. Im folgenden Kapitel wird das breite Anwendungsgebiet dieser Substanzgruppe dargestellt.

### I.2.1 Perfluorocarbone

Perfluorocarbone (PFC's) sind stabile Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen, bestehend aus 6-14, in einer zyklischen bzw. aliphatischen Struktur angeordneten und überwiegend von Fluoratomen umgebenden, Kohlenstoffatomen [173].

Zur Produktion dieser Flüssigkeiten sind drei Verfahren möglich – die direkte Dampfphasen Fluorination, die Cobalt Trifluorid Methode und die elektrochemische Fluorination – wobei überwiegend die letzte Methode zur Anwendung kommt [43].

PFC's weisen, neben der Unlöslichkeit in Wasser, eine hohe Dichte und niedrige Oberflächenspannung auf (Tab. 1), sind chemisch stabil, nicht toxisch, farb- und geruchlos und wurden als biologisch inert beschrieben [173].

Herausragendes Merkmal der Perfluorocarbone ist die physikalische Löslichkeit und Bioverfügbarkeit für Gase, wobei die Menge an gelöstem Gas von der molekularen Struktur des PFC abhängt und proportional zum Partialdruck des jeweiligen Gases ist [173].

---

**Tabelle 1: Eigenschaften verschiedener Perfluorocarbone**  
(Herstellerangaben und [147, 173])

	<b>Wasser</b>	<b>RM101</b>	<b>PFOB</b>	<b>PF5080</b>	<b>FC77</b>
<b>Oberflächenspannung [mN/m]</b>	72	15	18	12	15
<b>Dichte [g/ml; 25°C]</b>	1	1,77	1,93	1,77	1,78
<b>Dampfdruck [mmHg; 37°C]</b>	47	64	11	51	85
<b>Siedepunkt [°C]</b>	100	101	143	102	97
<b>O<sub>2</sub>-Löslichkeit [ml/dl]</b>	3	52	53	40	50
<b>CO<sub>2</sub>-Löslichkeit [ml/dl]</b>	57	160	210	176	198

**Abkürzungen:** FC 77 – 3M, Deutschland; PFOB – Perfluorooctylbromide; PF 5080 – 3M, Deutschland; RM101 – Rimar 1001, Miteni, Italien

---

### I.2.2 Flüssigkeitsbeatmung

Nach v.Neergard's Untersuchungen zur Verbesserung der pulmonalen Compliance durch intra-tracheale Applikation physiologischer Kochsalzlösung, war der Weg für die Flüssigkeitsbeatmung geebnet [210]. 1966 gelang es, durch hyperbare Oxygenierung der applizierten Kochsalzlösung, einen ausreichenden intrapulmonalen Sauerstofftransport zu gewährleisten [100, 102]. Wenige Jahre später zeigten Clark und Golan, daß in PFC getauchte, spontan atmende Mäuse gut oxygeniert sind und ohne Probleme zur Luftatmung zurückkehren können [28, 63]. Diese initialen Arbeiten zum PFC-vermittelten Gasaustausch wurden in den folgenden Jahren an verschiedenen Tierspezies fortgesetzt [23, 170]. Durch totale Immersion der Tiere in PFC oder gravitationsabhängige intra-tracheale PFC-Applikation [102] wurde eine suffiziente systemische Oxygenierung erreicht, jedoch stellte erst der Einsatz eines speziellen Beatmungsgerätes [126, 181] die ausreichende Eliminierung von Kohlendioxid sicher [101, 125, 173].

#### → *Totale versus Partielle Flüssigkeitsbeatmung*

Heute wird die partielle (PLV) von der totalen (TLV) Flüssigkeitsbeatmung unterschieden. Während der TLV ist die Lunge komplett mit PFC gefüllt und ein spezielles Beatmungsgerät appliziert PFC-Tidalvolumina mit Beatmungsfrequenzen zwischen 5-8/min [181]. Die Oxygenierung des PFC erfolgt außerhalb des Körpers über einen Membrandiffusions-Oxygenator. Obwohl tierexperimentelle Daten zeigen, daß die TLV der partiellen Flüssigkeitsbeatmung bezüglich verschiedener Parameter überlegen ist [220], kommt – bedingt durch die einfache Handhabbarkeit – vor allem die PLV zur Anwendung.

Unter PLV – Anfang der 90er Jahre erstmals vorgestellt [56] – wird die Lunge bis maximal zur funktionellen Residualkapazität (FRC) mit PFC gefüllt und anschließend mit einem herkömmlichen Respirator beatmet [25, 222]. Aus dem intra-alveolären Raum wird PFC in Abhängigkeit vom jeweiligen Dampfdruck durch Exhalation eliminiert [179], so daß eine kontinuierliche PFC-Substitution die evaporativen Verluste kompensieren muß [184].

Die Wirkung der Flüssigkeitsbeatmung ist überwiegend mit den physikalischen Eigenschaften der PFC's zu erklären [147]. In erkrankten Lungen führen die hohe Dichte, der positive Spreitungskoeffizient, sowie die Lavagewirkung des PFC zu einer Verringerung intra-alveolären Debris und Ödemflüssigkeit sowie einem verbesserten alveolären Recruitment [80]. Im Ergebnis kommt es zur signifikanten Verbesserung der Oxygenierung, Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses [109], Reduktion der pulmonalen Inflammation und einer Verminderung histologisch nachweisbarer Schäden [33, 34, 79, 82, 206, 225].

### → *Klinische Studien zur Flüssigkeitsbeatmung*

Nach umfangreichen Tierversuchen erfolgte 1989 erstmals der klinische Einsatz der PFC-assozierten Beatmung an drei Frühgeborenen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz [67], der die Praktikabilität dieser Methode in der klinischen Praxis bewies [41, 68].

Anschließend wurden – ausschließlich von Alliance Pharmaceutical finanzierte – Phase I/II Studien an Erwachsenen mit respiratorischer Insuffizienz durchgeführt [77]. Auch Neugeborene und Kindern mit respiratorischer Insuffizienz unterschiedlicher Genese wurden in Phase I/II Studien untersucht, um die Sicherheit und Effektivität dieser Methode zu überprüfen [58, 81, 104, 146, 201].

Da die Flüssigkeitsbeatmung bezüglich verschiedener Kurzzeitparameter Vorteile aufwies, wurden größere klinische Studien mit dem Endpunkt „Mortalität“ geplant. Nach Einschluß von 182 Patienten mußte eine große Studie an Kindern mit ARDS gestoppt werden. Die Zwischenanalyse der Daten ergab, daß bei der geringen Mortalität des ARDS mehr als 1000 Patienten erforderlich wären, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen [55]. Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie an Erwachsenen mit ARDS zeigte im Vergleich der beatmungsfreien Tage keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Beatmung [78]. Allerdings fanden sich auch keine Nachteile für die PLV-Gruppe, vielmehr ergab eine *post hoc* Analyse einen Vorteil der PLV für Patienten unter 55 Jahren. Im Mai 2001 berichtete Alliance Pharmaceutical, daß eine Phase II/III Studie keine Unterschiede in der Mortalität zwischen PLV und konventioneller Beatmung bei Erwachsenen mit ARDS zeigen konnte – in beiden Gruppen war die Mortalität unerwartet niedrig [55].

### → *Aktueller Stand der Flüssigkeitsbeatmung*

Trotz der vielversprechenden klinischen und tierexperimentellen Daten stellte Alliance Pharmaceutical sowohl die Forschung, als auch die kommerziellen Bestrebungen auf dem Gebiet der Flüssigkeitsbeatmung ein, so daß aktuell kein industrielles Interesse an dem klinischen Einsatz der PFC-assozierten Beatmung besteht.

Diese Situation ist unter verschiedenen Aspekten als Chance für die Perfluorocarbone zu verstehen. Die klinischen Daten zeigen, daß die PLV eine sichere Methode und daher klinisch anwendbar ist. Der routinemäßige Einsatz der PFC-assozierten Beatmung zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz bietet wahrscheinlich keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie. Der Vorteil der PLV kommt nur zum Tragen, wenn der gezielte Einsatz bei entsprechender Indikation gewährleistet ist. In den bisherigen Studien wurde die PLV, wahrscheinlich unter dem Druck des kommerziellen Interesse, bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz unterschiedlichster Genese eingesetzt. In künftigen Studien sollte



diese Therapie nur bei adäquater Indikationsstellung zum Einsatz kommen, ein besseres Verständnis von Wirkung und Nebenwirkungen ist dafür die Voraussetzung [55].

Neben den bisher beschriebenen Eigenschaften, welche PFC als Beatmungsmedium prädestinieren, besitzt diese Flüssigkeit noch ein großes Potential für eine weitreichende klinische Anwendung [29], welches in den folgenden Abschnitten vorgestellt wird.

### 1.2.3 Anti-inflammatorische Therapie

Die PFC-assoziierte Therapie reduziert die pulmonale Inflammation und Schädigung, eine Übersicht ausgewählter Studien zu diesem Thema gibt die Tabelle 2.

Als Erklärung dieser anti-inflammatorischen Wirkung werden derzeit 3 verschiedene Modelle diskutiert [165]. Zunächst wurde ausschließlich die lungenprotektive Beatmung mit Vermeidung von Volu- und Barotrauma für die anti-inflammatorische Wirkung verantwortlich gemacht [33]. Allerdings beeinflusst PFC auch an isolierten Zellen Entzündungsprozesse [186, 198], ein Effekt der durch eine reine Barrierefunktion [6], die den Mediator-Zell-Kontakt verhindert [207], erklärbar ist. Die lipophilen PFC's könnten aber auch – z.B. durch Einlagerung in die Zellwand – eine direkte zelluläre Wirkung haben [97], und so membranabhängige Signalwege [137] oder energieabhängige zelluläre Prozesse [186] beeinflussen. Eine genaue Erklärung des Wirkmechanismus steht noch aus, wahrscheinlich wird die pulmonale Inflammation durch ein Interaktion der drei Faktoren unterdrückt.

Zukünftige Arbeiten müssen den genauen Pathomechanismus der anti-inflammatorischen Wirkung klären und potentielle Nebenwirkungen, wie Immunsuppression, gestörte bakterielle Abwehr, Unterdrückung regenerativer Prozesse, aufdecken. Sollte sich dabei eine anti-inflammatorische Wirkung der Perfluorocarbone ohne signifikante Nebenwirkungen bestätigen, eröffnet sich das weite Feld pulmonaler – mit einer Entzündung einhergehender – Erkrankungen für eine PFC-assoziierte Therapie. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die inhalative Applikation von Interesse, welche die pulmonale Inflammation effektiv supprimiert [209].

### 1.2.4 Inhalative PFC-Applikation

Die erste Beschreibung einer inhalativen Applikation von vernebeltem PFC erfolgte durch Thomas et al. [196]. Die Inhalation von verdampftem PFC verbessert in einem ARDS-Tiermodell die pulmonale Compliance und Oxygenierung [12]. Auch vernebeltes PFC führt, bereits in geringen Mengen, zu einer anhaltenden Verbesserung der Oxygenierung [93] und signifikanten Reduktion der pulmonalen Inflammation [209].

Sollten sich die Daten bestätigen, wäre die PFC-Inhalation insbesondere für spontan atmende Patienten eine Alternative zur bisherigen Therapie der respiratorischen Insuffizienz.

**Tabelle 2: Zusammenfassung einiger Studien zu anti-inflammatorischen Eigenschaften von PFC**

**A.) PFC beeinflusst die Permeabilität der alveolo-kapillären Schranke geschädigter Lungen**

<b>Autor</b>	<b>PFC-Menge</b>	<b>Schädigungsart / Tierspezies</b>	<b>Untersuchte Parameter</b>	<b>Ausmaß der Permeabilität in verschiedenen Gruppen</b>
<i>Colton, 1998 [35]</i>	10 ml/KG	Cobra Venom Faktor / Ratten	<sup>125</sup> I-Albumin im Lungenparenchym	CMV > PLV
<i>Croce, 1998 [37]</i>	23 ml/KG	ARDS / klinische Studie an Erwachsenen	Albumin in der BAL	CMV > PLV
<i>Hartog, 1999 [75]</i>	15 ml/KG	Surfactantdepletion / Ratten	Albumin in der BAL	CMV > PLV > Surfactant = hoher PEEP = Kontrolle
<i>Loer, 2001 [107]</i>	5 ml/KG	HCl-induziertes Ödem / isolierte Lunge	Filtrationkoeffizient	CMV > PLV
<i>Tütüncü, 1996 [204]</i>	12 ml/KG	Gesunde Kaninchen	<sup>99m</sup> Tc-DTPA Clearance	PLV > CMV
<i>Younger, 1997 [225]</i>	5 ml/KG	Schockmodell / Ratte	<sup>125</sup> I-Albumin in der BAL	Keine signifikanten Unterschiede

**B.) PFC beeinflusst die inflammatorische Aktivität isolierter Zellen**

<b>Author</b>	<b>PFC-Präparat</b>	<b>Zellen</b>	<b>Untersuchte Parameter</b>	<b>Ergebnis unter PFC-Einfluß</b>
<i>Baba, 2000 [6]</i>	PFOB	Typ II Pneumozyten (A549)	TNF- $\alpha$ induzierte IL-8 Produktion	Reduktion (Barrierewirkung)
<i>Bucala, 1983 [17]</i>	Blutersatz	Blutmakrophagen	LDH-Aktivität	Reduktion der Vitalität
<i>Koch, 2001 [97]</i>	Perfluorohexane	PMN, Alveolarmakrophagen	Expression von IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TF nach LPS Stimulation	Reduziert
<i>Obratsov, 2000 [73]</i>	Variabel	Erythrozytenmembran	Stabilität der Zellmembran	Steigt (mit zunehmender PFC-Lipidlöslichkeit)
<i>Rossmann, 1996 [152]</i>	PFOB	Blutneutrophile	Chemotaxis Aktivierungsassay	→ Reduziert
<i>Smith, 1995 [186]</i>	PFOB	Alveolarmakrophagen	Hydrogen Peroxid Produktion; NADPH-oxidase	→ Reduziert
<i>Thomassen, 1997 [198]</i>	PFOB	Alveolarmakrophagen	Sekretion von TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 nach LPS Stimulation	Reduziert
<i>Younger, 1997 [225]</i>	PFOB	BAL-Zellen von ARDS Patienten	Superoxid-Anionen-Produktion (spontan & stimuliert)	PLV = CMV
	PFOB	PMN	Produktion von Superoxid- & Hydrogenperoxid	Nicht beeinflusst

### C.) PLV reduziert die Schädigung des Lungenparenchym

Autor	PFC-Menge	Tierspezies / Schädigung / Interventionsdauer	Untersuchte Parameter	Ergebnis: Ausmaß der Schädigung
Calderwood, 1975 [24]	TLV, Caroxin-F	Hund / Gesund / 1 h	Lungenbiopsie & Blutbild (3-36 Monate)	<i>Biopsie:</i> reichlich Macrophagen mit Vakuolen, <i>Blut:</i> Anstieg der PMN (1-7.d)
Croce, 1998 [37]	23 ml/KG	Klinische Studie an Erwachsenen ARDS	Zellzahl in BAL	CMV>PLV
Colton, 1998 [34]	10 ml/KG	Ratte / Cobra Venom Faktor (CVF) / 1h	MPO; Histologie: Neutrophilenzahl	<i>Neutrophile:</i> CMV>CVF-PEEP>CVF-PLV>PEEP-CVF>PLV-CVF <i>MPO:</i> CMV=CVF-PLV=CVF-PEEP>PLV-CVF=PEEP-CVF
Hartog, 1999 [75]	15 ml/KG	Ratte / Surfactant-depletion / 4 h	Pulmonaler „Injury score“ (Histologie)	CMV > highPEEP > PLV > Surfactant = Kontrolle
Haerberle, 2002 [72]	50 µl/Maus	Maus / RSV-Infektion / 18 h	Pulmonaler „Injury score“ <i>NF-κB Aktivierung;</i> <i>Chemokin-Expression</i> <i>Virusreplikation</i>	→ Kontrolle > PFC > Gesund → Kontrolle > PFC = Gesund → Kontrolle > PFC > Gesund → Kontrolle = PFC
Mantell, 2002 [113]	TLV	Preterm Lämmer / 4 h	Apoptose (TUNEL)	<i>TLV:</i> Apoptose homogen verteilt im Lungenparenchym, <i>CMV:</i> Apoptose-Cluster besonders im Epithel
Merz, 2002 [122]	30 ml/KG (FC-77)	Ferkel / Surfactant-depletion / 1 h PLV & 23 h CMV	IL-6, Leukotriene B <sub>4</sub> , TNF-α, Zellzahl in BAL	CMV>PLV; <i>TNF-α:</i> keine Unterschiede
Nader, 2000 [130]	FC-77 15 ml/kg i.p.	Ratte / HCl bzw. HCl & Hyperoxie / 5h	Histologie, Morphometrie MPO	CMV>FC-77 Injury score ~ MPO Aktivität
Rotta, 1998 [154]	18 ml/KG	Kaninchen / E.coli Toxin / 4 h	Pulmonaler „Injury score“ (Histologie)	CMV>PLV>HFOV=Kontrolle
Rotta, 1999 [153]	18 ml/KG	Kaninchen / E.coli Toxin / 4 h	Pulmonaler „Injury score“ (Histologie)	<i>total Score:</i> CMV>PLV>Kontrolle <i>abhängige Lungenareale:</i> CMV=PLV>Kontrolle <i>nicht-abh. Lungenareale:</i> CMV>PLV=Kontrolle
Rotta, 1998 [154]	18 ml/KG	Kaninchen / E.coli Toxin / 4 h	MPO; Histologie: Neutrophilenzahl	CMV>PLV=HFOV>Kontrolle
Steinhorn, 1999 [189]	30 ml/KG	Ferkel / Ölsäure / 3h	<i>Lipidoxidation:</i> <i>Proteinoxidation:</i>	→ 32% reduziert (p<0.05), → 14% reduziert (p=0.061)
Wolfson, 1998 [222]	10 vs. 30 ml/KG	Preterm Lämmer / nach Surfactant / 4h	Pulmonaler „Injury score“ (Histologie)	CMV > PLV(10ml/KG) > PLV(30ml/KG)
Wolfson, 1992 [220]	TLV	Preterm Lämmer / 3 h	Histologie Morphometrie	CMV > TLV, TLV: größere Gasaustauschfläche, dünnere Wände
Younger, 1997 [225]	5 ml/KG	Ratte / Schock / 1 h	MPO/totale Lunge	CMV>PLV
Williams, 2001 [217]	20 ml/Kg	Ferkel / Cardiopulmonaler Bypass / 90 min	Lungenhistologie: Neutrophilenzahl	<i>Neutrophile:</i> CMV >> Prävention (PLV vor Schädigung) >> Therapie (PLV nach Schädigung)

**Abkürzungen:** ARDS – Adult Respiratory Distress Syndrome; BAL – Bronchoalveoläre Lavage; CMV – konventionelle mechanische Beatmung; MPO – Myeloperoxidase; n.s. – nicht signifikant; PEEP – Positiv Endexpiratorischer Druck; PFOB – Perfluorooctylbromid; PMN – Polymorphkernige Neutrophile; PLV – Partielle Flüssigkeitsbeatmung; TF – tissue factor; TLV – Totale Flüssigkeitsbeatmung;

### I.2.5 Brain cooling

Selektive Gehirnkühlung minimiert die asphyxiebedingte cerebrale Schädigung bei Neugeborenen [5, 8, 9, 36]. Nachteil der bisher verwendeten externen Gehirnkühlung ist der große intra-cerebrale Temperaturgradient.

Die Lunge wird nahezu vom kompletten Herzminutenvolumen durchflossen, so daß gekühltes, intra-tracheal appliziertes PFC die Blut- und damit Gehirntemperatur senkt. Die Effektivität dieser Kühlung wurde für die TLV [178] und kürzlich auch für die PLV demonstriert [83], wobei – im Gegensatz zur konventionellen externen Kühlung – kein intra-cerebraler Temperaturgradient entsteht. Allerdings erfordert die PFC-assozierte Gehirnkühlung ein schnelles Füllen und Leeren der Lunge [74].

### I.2.6 Weitere Anwendungsgebiete

Neben den skizzierten Anwendungsgebieten wurden Perfluorocarbone auch aus anderer Indikation eingesetzt [29], einige Beispiele verdeutlichen das große Potential dieser Substanz.

#### *→ Blutersatzstoff*

Bereits seit mehr als 30 Jahren wird die Verwendung von stabilen PFC-Emulsionen [185] als Blutersatzstoff untersucht [59, 60]. Durch den größeren Partialdruck-Gradienten zum Gewebe und die geringe Partikelgröße (etwa 1/70 der Erythrozytengröße) ermöglichen PFC-Emulsionen eine bessere Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie [203] und werden erfolgreich für die Therapie ischämischer Prozesse mit reduzierter Gewebepерfusion [192] und bei myokardialer Ischämie eingesetzt [52].

Die bei der klinischen Anwendung der ersten Generation von Blutersatzstoffen (Fluosol-DA 20®) [123] beschriebenen allergischen Reaktionen sind nicht durch das PFC [202, 203], sondern durch den verwendeten Emulgator [145] bzw. die Mizellen-Struktur der Emulsion [88] verursacht. Neuere Präparate weisen diese Nebenwirkungen nicht mehr auf und sind besser verträglich, so daß der PFC-assozierte Blutersatz im Zeitalter von HIV und Knappheit an Spenderblut eine interessante Alternative zur konventionellen Erythrozytentransfusion darstellt [213].

#### *→ Bildgebung*

Bromhaltige Perfluorocarbone eignen sich als Röntgen-Kontrastmittel [108, 223] und ermöglichen – intra-tracheal appliziert – mittels hochauflösender Computertomographie die Darstellung anatomischer Veränderungen der kleinen Luftwege [190]. Als PFC-Emulsionen kommen sie – intravenös appliziert – bei der Gefäßdarstellung zum Einsatz [16, 32].

In PFC gelöster Sauerstoff weist paramagnetische Eigenschaften auf und ist mit Hilfe der F-19 NMR Technik visualisier- und quantifizierbar [139]. Auf diesem Wege können Sauerstofftransport und -verteilung nichtinvasiv untersucht werden [197].

Da die Abschwächung von Ultraschallwellen in PFC geringer als im Gewebe ist, sind PFC-gefüllte Lungen gut mittels Ultraschalltechnik zu untersuchen [118], wobei wegen der niedrigen Schallgeschwindigkeit der PFC's eine relativ hohe Eindringtiefe erreicht wird [43].

→ *Drug carrier*

Die PFC-assoziierte intra-tracheale Applikation verschiedener Medikamente – wie z.B. Antibiotika [53, 226], vasoaktive Substanzen [221] und inhalatives NO [85] – gewährleistet eine homogene Verteilung in der Lunge. Gleichzeitig werden, im Vergleich zur intravenösen Gabe, höhere Gewebsspiegel (bei gleichzeitig niedrigem Plasmaspiegel) des intra-tracheal applizierten Medikamentes erreicht [53, 226].

Ein vollkommen neues und für die Zukunft interessantes Feld eröffnet der Gentransfer durch die PFC-assoziierte intra-tracheale Applikation transgener Adenoviren [214, 215].

### 1.2.7 Zusammenfassung: PFC – eine Substanz mit großem therapeutischen Potential

Die PFC-assoziierte Beatmung ist eine *sichere* Methode, um den pulmonalen Gasaustausch zu verbessern. Obwohl klinische Studien bisher keinen *Vorteil* gegenüber der konventionellen Beatmung zeigten, legen tierexperimentelle und klinische Daten nahe, daß diese Methode eine Alternative zur konventionellen Therapie der *schweren* respiratorischen Insuffizienz ist. Neue, bisher noch unzureichend untersuchte, PFC-Eigenschaften erweitern das potentielle Einsatzspektrum dieser Substanz erheblich.

Der adäquate und erfolgreiche klinische Einsatz von Perfluorocarbonen setzt jedoch ein detailliertes Verständnis von Wirkung und Nebenwirkung voraus.

### **I.3 Perfluorocarbone – Potentielle Anwendungsmöglichkeiten in der Neonatologie**

Unter I.1 wurde gezeigt, daß bei verschiedenen neonatalen Lungenerkrankungen bisherige Behandlungsstrategien nicht immer erfolgreich und daher Therapiealternativen erforderlich sind. Im folgenden Kapitel werden diese Probleme aufgegriffen und geprüft, ob nach derzeitiger Datenlage, der klinische Einsatz der PFC-assoziierten Beatmung eine erfolgversprechende Therapieoption darstellt.

#### I.3.1 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen – ANS

Das ANS ist mit der konventionellen Therapie – mechanische Beatmung und Surfactantgabe – derzeit gut zu behandeln, vereinzelt finden sich trotzdem Therapieversager [45], die von einer PFC-assoziierten Therapie profitieren könnten.

Tierexperimentelle Daten zeigen:

1. PLV verbessert die systemische Oxygenierung effektiver als die Surfactanttherapie [65];
2. TLV ist der konventionellen Therapie bezüglich histologischer Parameter der Lungenschädigung überlegen [182, 205, 220];
3. PLV und TLV ermöglichen eine homogene Belüftung der Lungen [41, 200];
4. die inhalative PFC-Applikation führt zu einer Verbesserung der Oxygenierung [93].

Entsprechend klinischer Daten ist die PLV der konventionellen Therapie zumindest „ebenbürtig“. Ein Einsatz bei Surfactant „*non-respondern*“ hätte gute Aussichten auf Erfolg.

Die inhalative PFC-Applikation bei spontanatmenden Frühgeborenen mit ANS könnte die Oxygenierung verbessern und so den Beatmungsbedarf minimieren.

Diese Therapieansätze des ANS basieren auf tierexperimentellen Studien, die durch vereinzelte klinische Daten unterstützt werden [41, 67, 68, 104, 131]. Kontrollierte klinische Studien zur PFC-Applikation bei ANS fehlen derzeit noch.

#### I.3.2 Bronchopulmonale Dysplasie – BPD

Die chronische Lungenerkrankung der Frühgeborenen, die in den unreifen Lungen durch Beatmungstrauma, Sauerstofftoxizität und pulmonale Inflammation verursacht wird, ist noch immer ein Hauptproblem der Therapie extremer Frühgeborener.

Tierexperimentelle Daten zeigen, daß die Flüssigkeitsbeatmung sowohl Beatmungstrauma [41, 182] und oxidative Belastung [115] reduziert, als auch die pulmonale Inflammation supprimiert [153, 154]. Die PFC-Inhalation könnte, u.a. durch Unterdrückung der pulmonalen Inflammation, die Auslösung einer BPD verhindern.

Die PFC-Applikation bei Frühgeborenen mit ANS hätte damit nicht nur einen kurzzeitigen Effekt auf die Oxygenierung, sondern würde gleichzeitig viele – für die BPD-Entstehung verantwortliche – Noxen ausschalten. Allerdings liegen derzeit nur indirekte Hinweise vor, daß PLV die BPD-Inzidenz reduziert, der klinische Beweis steht noch aus [41, 182-184].

### I.3.3 Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS

Das ARDS ist eine, mit konventionellen Verfahren schwer zu behandelnde respiratorische Insuffizienz, die mit einer hohen Letalität einhergeht.

Perfluorocarbone würden im Rahmen der ARDS-Therapie dystelektatische Lungenareale homogen entfalten [58], die Oxygenierung verbessern [201], die pulmonale Inflammation (die in der Pathogenese des ARDS eine entscheidende Rolle spielt) unterdrücken und – als PFC-Surfactant-Emulsion – die Verteilung exogenen Surfactants optimieren.

Die meisten klinischen Studien zur Flüssigkeitsbeatmung wurden an Patienten mit ARDS durchgeführt [77, 81, 104, 201] und erbrachten eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung, sowie eine Unterdrückung der pulmonalen Entzündung, ohne dabei die Mortalität zu beeinflussen.

### I.3.4 Mekoniumaspirationssyndrom – MAS

Die inhomogene Belüftung der Lungen, durch mechanische Verlegung der kleinen Atemwege mit Mekonium, kann durch konventionelle Beatmung nicht beseitigt werden. Ziel einer alternativen Therapie muß es sein, das Mekonium zu entfernen (Lavageeffekt), die atelektatischen Bereiche zu rekrutieren und die – durch Mekonium ausgelöste – pulmonale Inflammation zu unterdrücken.

Diese Wirkung erzielt die Flüssigkeitsbeatmung: Die intra-tracheale PFC-Applikation führt zu einer homogenen Entfaltung atelektatischer Lungenareale mit gleichzeitiger Verbesserung der Oxygenierung, ein Effekt, der auch nach Beendigung der Flüssigkeitsbeatmung anhält [180]. Allerdings zeigte sich im Ferkelmodell, daß mit Surfactantlavage tendentiell bessere Effekte (Oxygenierung und histologische Veränderungen) erzielt werden, als mit PLV [174].

Somit hat die PFC-assoziierte Therapie des MAS theoretische Vorteile – die teilweise in klinischen Fallbeschreibungen nachgewiesen wurden [81, 131] – der endgültige klinische Beweis steht jedoch noch aus.

### I.3.5 Kongenitale Zwerchfellhernie – CDH

Die Therapie der kongenitalen Zwerchfellhernie stellt noch immer ein bedeutendes neonatologisches Problem dar, selbst bei erfolgreicher Operation leiden die Kinder unter der hypoplastischen Lunge, die oft eine langdauernde Beatmung erforderlich macht.

Tierexperimentelle Studien zur CDH zeigen eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung unter PLV [111]. Außerdem wirkt sich der Dehnungsreiz der PFC-gefüllten Lunge positiv auf das Wachstum der hypoplastischen Lunge aus [135, 216].

Erste klinische Fallbeschreibungen von Patienten mit kongenitaler Zwerchfellhernie konnten die tierexperimentellen Daten teilweise reproduzieren [146].

### I.3.6 Weitere – neonatologisch relevante – Anwendungsgebiete

Weitere interessante Anwendungsgebiete für die Perfluorocarbone wurden unter 1.2. kurz aufgezählt. Besonders zu erwähnen – da von neonatologischer Relevanz – sind die Möglichkeit der PFC-assoziierten intra-pulmonalen Applikation von Medikamenten [15, 214, 221, 226], die PFC-induzierte cerebrale Hypothermie [74, 83] sowie die Bildgebung zur Erkennung angeborener Veränderungen der Luftwege [118, 197].

Bei diesen Einsatzgebieten ist zu beachten, daß – im Gegensatz zu Patienten mit respiratorischer Insuffizienz – PFC in gesunde Lungen gefüllt wird. Für gesunde Neugeborene fehlen klinische Daten zu Nebenwirkungen der intra-trachealen PFC-Applikation vollständig.

### I.3.7 Zusammenfassung: Der PFC-Einsatz in der Neonatologie wäre vielversprechend

Die PFC-assoziierte Beatmung ist aus pathophysiologischer Sicht eine sinnvolle Therapiealternative der – bisher unzureichend therapierbaren – schweren respiratorischen Insuffizienz. Klinische Studien zeigten jedoch – bezüglich der gewählten Parameter und in der untersuchten Patientenpopulation – keine Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie. Trotzdem bestätigen tierexperimentelle Daten die Effektivität und klinische Studien die Sicherheit dieser Therapieform, so daß der klinische Einsatz die bisher verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten der respiratorischen Insuffizienz effektiv ergänzen würde.

Allerdings setzt die adäquate klinische Anwendung der PFC-assoziierten Therapie ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Wirkung, Erfahrungen im Umgang und das Wissen um potentielle Risiken und Nebenwirkungen voraus.



## **I.4 Perfluorocarbone – Neonatologisch relevante Probleme**

Die vorhergehenden Kapitel zeigen, daß die PFC-assozierte Therapie eine therapeutische Alternative schwerer respiratorischer Erkrankungen in der Neonatologie ist.

Trotz tierexperimenteller Daten, die den Vorteil dieser Intervention belegen, und vielversprechender klinischer Pilotstudien, müssen vor dem klinischen Einsatz sowohl die Wirkung, aber insbesondere auch die Nebenwirkungen von PFC besser verstanden werden. Obwohl sich bereits viele Arbeitsgruppen diesem Problem gewidmet haben, sind noch unterschiedliche Fragen zu beantworten, wobei neben den allgemeinen Problemen des PFC-assozierten Gasaustausches auch neonatologiespezifische Nebenwirkungen – wie z.B. die besondere Vulnerabilität der extremen Frühgeborenen – Berücksichtigung finden müssen.

Im folgenden Kapitel werden potentielle Nebenwirkungen und Probleme der PFC-Applikation diskutiert.

### I.4.1 Potentielle Nebenwirkungen durch intra-alveoläres PFC

PFC wurden als inerte Flüssigkeiten beschrieben; eine Aussage, die insbesondere auf Daten zum PFC-basierten Blutersatz beruht und in letzter Zeit in Frage gestellt wird [97].

→ *PFC – eine oberflächenaktive Substanz: Beeinflussung von endogenem Surfactant?*

In der Neonatologie käme die PFC-assozierte Beatmung insbesondere bei Patienten mit fehlendem (ANS) bzw. inhibiertem (ARDS, MAS) Surfactantsystem zum Einsatz und würde die systemische Oxygenierung verbessern, ohne die pathophysiologisch zugrunde liegende Surfactantstörung zu beseitigen. Um Patienten erfolgreich von der PLV zu entwöhnen, darf PFC das endogene Surfactantsystem nicht negativ beeinflussen.

Die wichtigsten bisher vorliegenden Daten zum PFC-Einfluß auf das pulmonale Surfactantsystem sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Während diese Daten nahe legen, daß PFC die Oberflächenaktivität von Surfactant nur temporär beeinflusst (Tab. 3A), besteht derzeit noch Unklarheit bezüglich der Wirkung auf Surfactantsynthese und –sekretion (Tab. 3B). Bedingt sind die differierenden Aussagen zum Surfactantmetabolismus wahrscheinlich durch methodische Differenzen [62], wobei insbesondere die häufig praktizierte bronchoalveoläre Lavage keine zuverlässigen Aussagen zur intra-alveolären Surfactantmenge erlaubt [124].

**Tabelle 3: Zusammenfassung von Studien zur Interaktion von PFC und Surfactantsystem****A.) Beeinflussung der Oberflächenaktivität des Surfactant**

Author	Modell	Meßgröße	Ergebnis
Gladstone, 1990 [61]	Bestimmung von Oberflächenspannung	Interfaciale Spannung (IFS) zwischen Surfactant und PFC	Unabhängig von OFS des PFC
Mercurio, 1989 [121]	Frühgeborene Kaninchen, 1 h PLV	Statische pulmonale Compliance	Unterschiedlicher Einfluß für verschiedene PFC
Modell, 1970 [124]	Neugeborene Hunde, TLV mit FC-75, dann BAL	OFS des (aus der BAL) extrahierten Surfactant	OFS des extrahierten Surfactant nicht beeinträchtigt nach TLV
Modell, 1970 [124]	Mischung von Surfactant & FX 80	OFS des Surfactant	Nicht beeinträchtigt
Rüdiger, 1997 [162]	„Surface Area Cycling“; Surfactantlösung mit PFC bzw. Luft (Kontrolle)	Messung OFS und Gehalt an großen & kleinen Surfactant-aggregaten	Keine Unterschiede zwischen Kontrolle und PFC
Ruefer, 1970 [156]	Ratte, Spontanatmung nach 3 h Submersion in PFC	Druck-Volumen Kurven	Zunächst gesteigerter Atemdruck, nach 24 h keine Beeinträchtigung
Saga, 1973 [170]	Hunde, Spontanatmung nach 1 h TLV	Pulmonale Compliance und Resistance	Nach Beendigung der TLV zunächst verschlechtert
Salman, 1995 [172]	Gesunde Ferkel, PLV, gefolgt von CMV	Pulmonale Compliance	Verschlechterung beim Übergang von PLV zu CMV
Schürch, 1999 [175]	Pulsating Bubble Surfactometer	IFS zwischen Surfactant und PFC	PFC-Dampfdruck <10 Torr erforderlich für IFS nahe 0 mN/m.
Tarczy-Hornoch, 1998 [195]	Isolierte Lungen frühgeborener Lämmer; Survanta, PFOB	Messung von pulmonaler Compliance, interfacialer Spannung (IFS)	PFC-Dampfdruck und OFS des Surfactant beeinflussen IFS

**B.) Beeinflussung des Surfactantmetabolismus**

Author	Modell	Meßgröße	Ergebnis
Gladstone, 1990 [61]	Frühgeborene Lämmer, PLV	Menge an PC in BAL	Unterschiedlicher Einfluß für verschiedene PFC
Mercurio, 1989 [121]	Frühgeborene Kaninchen, 1 h PLV	Menge an gesättigtem Phosphatidylcholine in BAL	Unterschiedlicher Einfluß für verschiedene PFC
Modell, 1970 [124]	Neugeborene Hunde / Lavage mit FC-75	Oberflächenspannung und Surfactantgehalt in BAL	Kein „Auswaschen“ von pulmonalem Surfactant
Ruefer, 1970 [156]	Ratten für 3 h in FC-75	Phospholipidgehalt der Lunge	Keine Unterschiede zu Luftatmung
Ruefer, 1974 [157]	Frühgeborene Minipigs, TLV mit FC-75	Menge an <sup>14</sup> C -Acetat und <sup>3</sup> H-Choline in Lungenparenchym,	Keine Unterschiede zwischen TLV und Gasatmung
Steinhorn, 1996 [188]	Kaninchen, 5,5 h PLV	Menge an <sup>3</sup> H-Cholin in PL der Lunge und BAL	Größerer Anteil an Radioaktivität in PL des Lungenparenchym und Lavage in PLV Gruppe.

**Abkürzungen:** BAL – Bronchoalveoläre Lavage; IFS – Interfaciale Spannung; OFS – Oberflächenspannung; PC – Phosphatidylcholine; PFOB – Perfluorooctylbromid; PL – Phospholipide; PLV – Partielle Flüssigkeitsbeatmung; TLV – Totale Flüssigkeitsbeatmung;

→ PFC – eine anti-inflammatorische Substanz: Beeinträchtigung der pulmonalen Abwehr?

Die anti-inflammatorische Wirkung von Perfluorocarbonen wird durch umfangreiche Untersuchungen belegt, allerdings ist der Mechanismus der Wirkung noch nicht komplett verstanden (s. I.2.3). Wenig Berücksichtigung fand bisher die Tatsache, daß eine potentiell anti-inflammatorische – damit lokal immunsuppressive – Therapie die pulmonale Abwehr bakterieller und viraler Infektionen beeinträchtigen könnte.

Während PFC genutzt wird, um die Vermehrung von Bakterien zu fördern [110, 26, 96], ist nach vorliegenden tierexperimentellen Daten unter Flüssigkeitsbeatmung das Überleben bei letaler Pneumokokken-Pneumonie verlängert [42] und die Gefahr nosokomialer Infektionen nicht gesteigert [171].

Da die PLV bei Frühgeborenen (mit einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Infektionen) und bei Neugeborenen mit konnataler Pneumonie bzw. MAS (mit potentieller Gefahr einer bakteriellen Superinfektion) zum Einsatz käme, muß vor dem klinischen Einsatz bekannt sein, welchen Einfluß Perfluorocarbone auf das Wachstum pathogener Bakterien und die anti-bakterielle Abwehr haben.

#### I.4.2 Besonderheiten im Applikationsmodus

Die Menge des applizierten PFC variiert bei der PFC-assoziierten Beatmung (zwischen kompletter Füllung der Lunge und Inhalation). Während die komplette Füllung der (insbesondere gesunden) Lungen mit PFC eher zu einer Beeinträchtigung des Patienten führt, sind bei inhalativer PFC-Applikation apparativ-technische Probleme zu erwarten.

→ PFC – eine Substanz mit hoher Dichte: Effekt auf die cerebrale Perfusion?

Die Füllung der Lungen mit einer Flüssigkeit (Dichte ~ 1,8 g/ml!) führt zu einer erheblichen Beeinflussung der pulmonalen und damit auch systemischen Perfusion [38, 39, 76]. Die hämodynamischen Auswirkungen der PFC-Applikation bei respiratorischer Insuffizienz sind ausführlich untersucht, derzeit liegen jedoch nur wenige Daten zu systemischen Nebenwirkungen der PFC-Applikation in gesunde Lungen vor [3].

Hämodynamische Veränderungen beeinflussen die cerebrale Perfusion und Oxygenierung, allerdings wurde die Beeinflussung dieser Parameter bisher nur an surfactantdepletierten Ferkeln untersucht [120], für die Füllung gesunder Lungen liegen keine Aussagen vor.

Da Neugeborene sensibel auf Schwankungen der cerebralen Perfusion und Oxygenierung reagieren [11, 71], müssen vor dem klinischen Einsatz von PFC bei lungengesunden Neugeborenen mögliche cerebrale Nebenwirkungen bekannt sein. Das gilt insbesondere für

die PFC-assoziierte Gehirnkühlung – eine potentiell neuroprotektive Strategie – welche die schnelle intra-tracheale Applikation und Entfernung von gekühltem PFC erfordert [74].

→ *PFC – eine Substanz mit niedrigem Dampfdruck: optimale Vernebelungsstrategien?*

Eine Alternative zur konventionellen Applikation stellt die Inhalation von PFC dar [12, 93]. Schwerkraftabhängige Beeinträchtigungen der pulmonalen Perfusion sind bei dieser Applikationsart nicht zu erwarten [87]. Bisherige Studien zeigten, daß durch PFC-Inhalation die pulmonale Inflammation unterdrückt und sowohl Oxygenierung als auch pulmonale Compliance verbessert werden [12, 209]. Allerdings konnten Kelly et al. an surfactantdepletierten Kaninchen keine Verbesserung der Oxygenierung durch Inhalation von PFC finden [94]. Die Ursache dieser diskrepanten Ergebnisse ist bisher noch unklar.

Für eine erfolgreiche Inhalationstherapie muß bekannt sein, wie sich vernebelte Flüssigkeiten verhalten, um deren intra-pulmonale Applikation steuern zu können [95, 99, 119, 136]. Für die Perfluorocarbone fehlen derzeit noch entsprechende *in vitro* Untersuchungen.

#### I.4.3 Zusammenfassung: Potentielle Nebenwirkungen & Optimierung der PFC-Applikation

Trotz umfangreicher Vorarbeiten sind noch immer verschiedene Aspekte der PFC-assoziierten Therapie unzureichend verstanden.

Mögliche Nebenwirkungen der Perfluorocarbone sind durch eine Interaktion mit dem endogenen Surfactantsystem und durch eine Beeinträchtigung der pulmonalen Abwehr zu erwarten.

Unklarheiten bestehen außerdem bezüglich der optimalen Applikation von PFC, insbesondere wenn gesunde Lungen gefüllt werden sollen.

## **II. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT**

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zu potentiellen PFC-Nebenwirkungen und zur Optimierung der PFC-Applikation mit folgenden Fragestellungen durchgeführt:

### **II.1. Perfluorocarbone und potentielle Nebenwirkungen**

#### *1. Beeinflussung des pulmonalen Surfactantsystems durch Perfluorocarbone*

Hat die Inkubation isolierter Typ II Pneumozyten mit PFC einen Einfluß auf die Surfactantsynthese und –sekretion?

Unterscheidet sich intrazelluläres bzw. –alveoläres Surfactant qualitativ und quantitativ, wenn surfactantdepletierte Ratten mit PFC oder konventionell beatmet werden?

#### *2. Beeinflussung der pulmonalen Infektabwehr durch PFC-Applikation*

Haben verschiedene PFC-Präparate bzw. PFC-Surfactant-Emulsionen *in vitro* einen Einfluß auf die Proliferation von Escherichia coli bzw. Gruppe B-Streptokokken?

Wird durch PLV in einem Kaninchenmodell der konnatalen Gruppe B-Streptokokken Pneumonie das bakterielle Wachstum stimuliert?

### **II.2 Besonderheiten der Perfluorocarbon-Applikation**

#### *1. Einfluß der PFC-Applikation auf die cerebrale Oxygenierung*

Wie beeinflussen die Menge und Geschwindigkeit der intra-trachealen PFC-Applikation in gesunde Lungen die cerebrale Konzentration an oxygeniertem und totalem Hämoglobin?

Wie wirken sich Veränderungen der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration in unterschiedlich PFC-gefüllten Lungen auf die systemische Oxygenierung sowie die cerebrale Konzentration an oxygeniertem und totalem Hämoglobin aus?

#### *2. Vernebelung von PFC – in vitro Untersuchungen zu Einflußgrößen*

Welche Faktoren beeinflussen Partikelgröße und Vernebelungsgeschwindigkeit von PFC-Aerosolen?

Wie kann die Applikation von PFC-Aerosol unter mechanischer Beatmung optimiert werden?