

IV. INTEGRATIVE BETRACHTUNG UND AUSBLICK

Bisher unzureichend behandelbare Formen der respiratorischen Insuffizienz des Neugeborenen erfordern eine alternative Therapie, die PFC-assoziierte Beatmung könnte diese Alternative darstellen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt potentielle Nebenwirkungen der Perfluorocarbone und Möglichkeiten zur Optimierung der PFC-Applikation. Trotz, oder vielmehr wegen, der Komplexität der behandelten Aspekte, wurden nur einzelne Schwerpunkte der skizzierten Probleme bearbeitet. Einige interessante und wichtige Fragestellungen konnten nicht im Detail betrachtet werden und bleiben daher zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

Im abschließenden Kapitel wird die Zukunft der klinischen Anwendung der PFC-assoziierten Therapie in der Neonatologie kritisch evaluiert. In diesem Kontext werden zukünftige Schwerpunkte der Forschung und die Relevanz der vorgelegten eigenen Ergebnisse diskutiert.

IV.1 Perspektiven einer Anwendung der PFC-assoziierten Therapie in der Neonatologie

Dank der Fortschritte in der Perinatalogie überleben heute immer mehr Frühgeborene. Trotzdem versagen bei einigen Früh- und reifen Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz die konventionellen Therapien. Außerdem ist das Überleben extremer Frühgeborener unter Umständen mit einer – nicht unerheblichen – chronischen Schädigung assoziiert. Aus diesen Gründen wird sich die neonatologische Forschung in Zukunft einerseits auf die Vermeidung chronischer Schäden und andererseits auf alternative Behandlungsstrategien der schweren – bisher schlecht therapierbaren – respiratorischen Insuffizienz fokussieren.

Unter diesen Prämissen ist die Zukunft der PFC-assoziierten Therapie wie folgt zu sehen:

→ *Therapieoption der schwersten respiratorischen Insuffizienz*

Die guten Erfolge der Surfactanttherapie machen einen generellen Einsatz der PLV zur Therapie des ANS unwahrscheinlich, allerdings könnten die gelegentlichen „non-responder“ von der PLV profitieren.

Ein größeres Einsatzgebiet wäre im Rahmen des Mekonium-Aspirations-Syndrom, des ARDS und der kongenitalen Zwerchfellhernie zu sehen, da einerseits die bisherige Therapie wenig erfolgreich und andererseits die PFC-assoziierte Beatmung pathophysiologisch sinnvoll ist.

→ *Kombinierte Applikation von PFC und Surfactant*

Für viele Formen der respiratorischen Insuffizienz ist die Surfactantsubstitution die pathophysiologisch adäquate Therapie, jedoch ist die Surfactantapplikation insbesondere bei sehr inhomogen belüfteten Lungen und größeren Patienten nicht immer effektiv. Die PFC-Applikation ermöglicht die Entfaltung atelektatischer Bereiche, ohne jedoch die Surfactantstörung zu beheben.

Eine PFC-assoziierte Surfactantapplikation ermöglicht eine homogene Surfactantverteilung in allen Lungenareale ohne Beeinträchtigung der Oxygenierung während der Applikation. Nach Abatmung des PFC verbleibt Surfactant in den Alveolen und beseitigt so die Surfactantstörung.

→ *Inhalative PFC-Applikation*

Nachteil der bisherigen PFC-Applikation ist die Notwendigkeit der Intubation und mechanischen Beatmung. Die Inhalation von vernebeltem PFC könnte die Therapie spontan atmender, nicht intubierter Patienten verbessern. Mögliche Einsatzgebiete für die PFC-Inhalation wären leichtere Formen der respiratorischen Insuffizienz und pulmonale Erkrankungen, die mit einer Inflammation einhergehen.

→ *PFC als anti-inflammatorisches Medikament*

Von besonderem Interesse, aber auch klinischer Relevanz, sind die anti-inflammatorischen Eigenschaften der PFC, die einen Einsatz bei verschiedenen inflammatorischen Lungenerkrankungen ermöglichen. Allerdings gilt hier in besonderem Maße, daß vor dem klinischen Einsatz der Wirkmechanismus geklärt sein muß, um eventuelle Nebenwirkungen aufzudecken. Sollten sich die anti-inflammatorischen Eigenschaften bestätigen und Nebenwirkungen unwahrscheinlich sein, wäre auch die intra-peritoneale PFC-Applikation von klinischem Interesse [18].

→ *Weitere Einsatzgebiete*

Im Gegensatz zu den beschriebenen Anwendungen, haben die folgenden möglichen Einsatzgebiete eher eine geringe Aussicht auf einen erfolgreichen klinischen Einsatz.

Die totale Flüssigkeitsbeatmung zeigt zwar bessere Ergebnisse, allerdings erfordert der klinische Einsatz deutlich mehr Aufwand und Erfahrung als die PLV. Der PFC-assoziierte Gentransfer erfordert Vorarbeiten auf dem Gebiet der Gentherapie und ein besseres Verständnis der zellulären Interaktionen mit PFC. Die PFC-assoziierte Gehirnkühlung wird – insbesondere durch die im Rahmen dieser Arbeit vorgelegten Daten – wahrscheinlich nicht zum klinischen Einsatz kommen. PFC-assoziierte Bildgebung und PFC-assoziiertes Blutersatz sind bereits im klinischen Einsatz, die Anwendung in der Neonatologie wird gering bleiben.

IV.2 Voraussetzungen für klinische Studien zur PFC-assozierten Therapie

Die fehlenden positiven Ergebnisse klinischer Studien zur PLV und das derzeit fehlende Interesse der Industrie an der PFC-assozierten Therapie, sollten nicht dazu führen, sich von dieser Technik zu verabschieden. Vielmehr muß daraus gelernt werden, daß vor einem klinischen Einsatz eine umfangreiche experimentelle Testung erforderlich ist, um sowohl das Verständnis dieser Therapieform zu erweitern, als auch genügend Erfahrung im Umgang mit dieser Therapie zu sammeln. Erst dann kann eine adäquate klinische Anwendung die gewünschten Erfolge bringen [92].

Bei der Planung und Durchführung klinischer Studien zur PFC-assozierten Therapie sind folgende Aspekte zu beachten:

- (1) Um starke, klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen, muß eine Erkrankung untersucht werden, welche mit einer hohen Mortalität einhergeht. Die möglichen neonatologischen Einsatzgebiete wurden umfangreich diskutiert. Da die Inzidenz der schweren, bisher unzureichend behandelbaren, respiratorischen Insuffizienz des Neugeborenen glücklicherweise gering ist, werden Multizenterstudien erforderlich, um in einem realistischen Zeitraum ein Ergebnis zu erzielen.
- (2) Mit der Flüssigkeitsbeatmung wird nicht nur ein neues Medikament – PFC – sondern eine neue Technik eingeführt. Vor dem Beginn klinischer Studien benötigen die beteiligten Kliniken für einen adäquaten Einsatz dieser neuen Beatmungstechnik umfangreiche Erfahrungen auf dem Gebiet der Flüssigkeitsbeatmung.
- (3) Perfluorocarbone unterscheiden sich erheblich voneinander. Die meisten tierexperimentellen Untersuchungen wurden zwar, wie die klinischen Studien, mit Perflubron (Liquivent®, Alliance Pharmaceutical, USA) durchgeführt. Allerdings könnten andere verfügbare Perfluorocarbone bessere Eigenschaften für eine klinische Anwendung aufweisen [89, 137], entsprechende Untersuchungen stehen noch aus.
- (4) Der erfolgreiche Einsatz einer neuen Therapie hängt immer von dem Zusammenspiel mit anderen therapeutischen Interventionen ab. Der klinische Einsatz der PFC-assozierten Therapie könnte Veränderungen z.B. bezüglich Beatmungsstrategie, Trachealtoilette, antibiotisches Regime, etc. erforderlich machen.

IV.3 Klinische und wissenschaftliche Relevanz der vorgelegten Daten

Wie bereits ausgeführt, konnten in der vorliegenden Arbeit nur einige ausgewählte Aspekte der bearbeiteten Themen untersucht werden. Der letzte Abschnitt evaluiert die Relevanz der vorgelegten Daten in einem klinischen und wissenschaftlichen Kontext in Form von 4 Thesen:

- (1) Die PFC-assoziierte Therapie kommt bei Störungen des endogenen Surfactantsystems zum Einsatz. Die vorgelegten Daten zeigen, daß die Sekretion des endogenen Surfactantsystems durch PFC eher stimuliert wird. Zukünftige Arbeiten müssen die Beeinflussung der Surfactantsynthese durch PFC und die Optimierung der PFC-assoziierten Surfactantapplikation zum Schwerpunkt haben.
- (2) Perfluorocarbone wirken anti-inflammatorisch. Die vorgelegten Daten zeigen, daß unter PLV keine Exazerbation einer bakteriellen Infektion zu erwarten ist. Zukünftigen Arbeiten bleibt die Aufklärung der anti-inflammatorischen Wirkung vorbehalten.
- (3) Die PFC-Applikation wurde auch in gesunde Lungen vorgeschlagen. Die vorgelegten Daten zeigen eine Beeinträchtigung der cerebralen Oxygenierung und Perfusion, so daß die vorgeschlagene PFC-assoziierte Gehirnkühlung nicht zu empfehlen ist. Zukünftige Arbeiten müssen die Wirkung der PLV in kranken Lungen auf die cerebrale Oxygenierung und Perfusion untersuchen.
- (4) Die PFC-Inhalation ist eine alternative Applikationsform. Die vorgelegten Daten zeigen, daß PFC-Art, Vernebelertyp und Beatmungsparameter die Applikationsrate und Partikelgröße beeinflussen. Zukünftige Arbeiten sollten eine Standard für die PFC-Aerosolapplikation definieren, der eine optimale Applikation ermöglicht und den Vergleich der Daten verschiedener Arbeitsgruppen gewährleistet.