

III. KUMMULATIVE DARSTELLUNG DER STUDIENERGEBNISSE UND DISKUSSION

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Studien zusammenfassend dargestellt, wobei – ausgehend vom aktuellen Wissensstand – die wichtigsten Ergebnisse präsentiert, deren klinische Relevanz diskutiert und ein möglicher Ausblick auf weitere Forschungsschwerpunkte gegeben wird.

Für eine detaillierte Präsentation der Ergebnisse und ausführliche Diskussion sei auf die jeweilige Originalpublikation verwiesen.

III-A PERFLUOROCARBONE UND POTENTIELLE NEBENWIRKUNGEN

III-A.1 Beeinflussung des pulmonalen Surfactantsystems durch Perfluorocarbone

Zusammenfassung:

Perfluorocarbone erhöhen die Surfactantsekretion und reduzieren die Surfactantsynthese in isolierten Typ II Pneumozyten.

An surfactantdepletierten Ratten sind nach einstündiger PLV ähnliche Effekte nicht nachweisbar.

Eigene Arbeiten:

Rüdiger M, Wissel H, Ochs M, Burkhardt W, Proquitté H, Wauer RR, Stevens P, Rüstow B:

Perfluorocarbons are taken up by isolated type II pneumocytes and influence its lipid synthesis and secretion. Crit Care Med 2003;31:1190-1196.

Rüdiger M, Wendt S, Köthe L, Burkhardt W, Wauer RR, Rüstow B, Ochs M:

Effect of perfluorocarbon on pulmonary surfactant. An electron microscopical and stereological study. Crit Care Med; eingereicht Jan. 2004.

Eingesetzt zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz verbessert die intra-tracheale PFC-Applikation die systemische Oxygenierung, jedoch wird – im Gegensatz zur Surfactantsubstitution – die ursächliche Surfactantstörung nicht beseitigt. Da ein intaktes Surfactantsystem die Voraussetzung zur Beendigung der Flüssigkeitsbeatmung ist, dürfen Perfluorocarbone die Regeneration des gestörten Surfactant nicht beeinträchtigen.

Die Aussagen zur Beeinflussung von Surfactantsynthese und -sekretion durch PFC sind widersprüchlich (Tab. 3). Es finden sich sowohl Daten, welche für eine Zunahme [188], eine Reduktion [121] oder aber eine fehlende Beeinflussung [156] der pulmonalen Surfactantkonzentration unter PFC-Einfluß sprechen. Verschiedene Erklärungsmodelle für diese widersprüchlichen Befunde wurden vorgeschlagen [62], wahrscheinlich sind jedoch methodische Probleme verantwortlich für die diskrepanten *in vivo* Daten [124].

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die PFC-Wirkung auf die Surfactantsynthese und -sekretion an isolierten Typ II Pneumozyten untersucht [169]. Anschließend wurden die *in vitro* Ergebnisse in einem Rattenmodell überprüft [168].

III-A.1.1 *In vitro* Untersuchungen an isolierten Typ II Pneumozyten [169]

Typ II Pneumozyten wurden aus Rattenlungen frisch isoliert und mit verschiedenen PFC-Präparaten inkubiert.

→ PFC-Aufnahme

Fluoreszenzmarkiertes PFC wird innerhalb von 10 Minuten von Typ II Pneumozyten aufgenommen und ist in Lammellarkörperchen – dem intra-zellulären Surfactantspeicher – lokalisierbar.

→ Surfactantsekretion

Die PFC-Inkubation führt zu einer – elektronenmikroskopisch nachweisbaren – Vermehrung des extrazellulären Surfactant und zur Leerung intra-zellulärer Surfactantspeicher. Um diesen Befund zu quantifizieren, wurden isolierte Typ II Pneumozyten nach radioaktiver Markierung der intra-zellulären Surfactantlipide untersucht. Die Inkubation der Zellen mit PFC erhöht die Surfactantsekretion signifikant, ein Effekt, der nicht durch eine Beeinflussung der zellulären Adhärenz oder Vitalität erklärbar ist.

→ Surfactantsynthese

Durch *pulse labelling* der adhärennten Typ II Pneumozyten und anschließender Inkubation mit PFC konnte der Einbau von ³H-Palmitat in die Phospholipid- und Triglyceridfraktion untersucht werden. Unter PF 5080-Einfluß war die Phospholipidsynthese signifikant reduziert.

III-A.1.2 In vivo Untersuchungen am Rattenmodell [168]

In einer anschließenden *in vivo* Studie an surfactantdepletierten Ratten wurde der Einfluß der Flüssigkeitsbeatmung auf das intra-alveoläre und intra-zelluläre Surfactantsystem elektronenmikroskopisch – stereologisch quantifiziert.

→ Quantifizierung der Surfactantdepletion

Die Wirkung der bronchoalveolären Lavage (BAL) – ein vielfach genutztes Tiermodell zur Surfactantdepletion – auf das Surfactantsystem konnte erstmals quantifiziert werden. Die BAL reduziert sowohl die absolute Menge an intra-alveolärem Surfactant als auch die mit Surfactant bedeckte Alveolaroberfläche und stimuliert die Surfactantsekretion aus Typ II Pneumozyten. Gleichzeitig wird die Zusammensetzung des intra-alveolären Surfactant beeinflusst, nach Lavage findet sich nahezu kein tubuläres Myelin mehr.

→ Effekt der PLV

Die einstündige PLV verändert bei surfactantdepletierten Ratten weder die Menge noch die Zusammensetzung des intra-zellulären bzw. -alveolären Surfactant.

III-A.1.3 Diskussion

Derzeit verfügbare Daten legen nahe, daß PFC die Surfactantsekretion stimuliert [169, 188], ein Effekt der nach einstündiger PLV an surfactantdepletierten Ratten nicht reproduzierbar ist [168]. Ursache für diese diskrepanten Ergebnisse ist wahrscheinlich die maximal stimulierte Surfactantsekretion in dem von uns gewählten Tiermodell. Erste elektronenmikroskopisch-stereologische Daten aus eigenen Untersuchungen an gesunden Ratten zeigen eine stimulierte Surfactantsekretion unter PLV.

Perfluorocarbone reduzieren *in vitro* die Surfactantsynthese [169], ein Effekt der in verschiedenen Tiermodellen nicht nachvollziehbar war. Zu diskutieren ist, ob nur ein direkter PFC-Kontakt den Metabolismus der Typ II Pneumozyten beeinflusst [14]. Dieser PFC-Zell-Kontakt wird intra-alveolär durch das Vorhandensein einer PFC-Surfactant Emulsion [7] verhindert.

III-A.1.4 Ausblick

Die exogene Surfactantsubstitution beseitigt – im Gegensatz zur PLV – die Surfactantstörung, rekrutiert jedoch nicht immer alle atelektatischen Lungenareale. Die Vorteile der Surfactantsubstitution und der PFC-assoziierten Therapie (Rekrutierung atelektatischer Bereiche) könnten durch eine gemeinsame Applikation von PFC und Surfactant kombiniert

werden [128, 129, 194, 195, 222]. Entsprechend tierexperimenteller Daten bringt die Surfactantsubstitution mit nachfolgender PLV im Vergleich zur alleinigen Surfactanttherapie bzw. PLV bessere Ergebnisse bezüglich Gasaustausch und histologischer Parameter [65, 128]. Allerdings fanden Leach et al. nach nur 5 mg/kg Surfactant und nachfolgender PLV keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen PLV [103]. Etwas kontrovers sind auch die Daten von Wolf und Mitarbeiter, die durch alleinige Surfactantsubstitution (50 mg/kg Curosurf®) bessere Ergebnisse erzielen konnten, als nach Surfactantsubstitution und anschließender PLV [219]. Durch PFC-Applikation mit *nachfolgender* Surfactantsubstitution wird ebenfalls kein Vorteil erzielt [10, 129].

Perfluorocarbone sind inerte Flüssigkeiten, so daß eine *gemeinsame* Applikation von PFC und Surfactant nur in Form einer Emulsion möglich ist. Diese Emulsionen müssen stabil genug sein, um in die Lunge eingebracht zu werden. Intra-alveolär sollten sie sich wieder auftrennen, so daß PFC evaporiert und Surfactant in der Lunge verbleibt. Theoretisch denkbar wären PFC-in-Surfactant oder Surfactant-in-PFC Emulsionen, eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß letztere Emulsion signifikant stabiler ist [98]. In Pilotversuchen an surfactantdepletierten Ratten verbesserte die intra-tracheale Applikation von Surfactant-in-PFC-Emulsionen die Oxygenierung signifikant [159].

Damit eröffnet sich neben der herkömmlichen PLV ein weiteres Einsatzgebiet – die PFC-assoziierte Surfactantapplikation – welches den pathophysiologischen Anforderungen verschiedener pulmonaler Erkrankungen noch näher kommt.

III-A.2 Beeinflussung der pulmonalen Infektabwehr durch PFC-Applikation

Zusammenfassung:

Perfluorocarbone beeinflussen *in vitro* die Proliferation von Gruppe B-Streptokokken und E.coli nicht.

Im Kaninchenmodell der konnatalen B-Streptokokken Pneumonie unterdrückt PLV sowohl das bakterielle Wachstum als auch die pulmonale Inflammation.

Eigene Arbeiten:

Rüdiger M, Köpke U, Prösch S, Rauprich P, Wauer RR, Herting E:

Effects of perfluorocarbons and perfluorocarbons/surfactant-emulsions on growth and viability of group B streptococci and Escherichia coli. Crit Care Med 2001;29:1786-91.

Rüdiger M, Some M, Jarstrand C, Calkovska A, Linderholm B, Robertson B, Herting E:

Influence of partial liquid ventilation on bacterial growth and alveolar expansion in newborn rabbits with group B-streptococcal pneumonia. Pediatr Res 2003; 54:808-813.

Die anti-inflammatorische Wirkung der Perfluorocarbone ist bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen des Neugeborenen von therapeutischem Interesse. Allerdings kann die Suppression der pulmonalen Inflammation gleichzeitig die Fähigkeit der Lunge zur Abwehr bakterieller Infektionen beeinträchtigen.

Vorliegende Daten belegen, daß unter PFC-Einfluß die bakterielle Besiedelung der Lunge nicht erhöht [171] und das Überleben von Streptococcus pneumoniae infizierten Ratten verlängert ist [42]. Allerdings wirken Perfluorocarbone im Rahmen industrieller Prozesse stimulierend auf die bakterielle Proliferation [110, 2], ein Befund der bei abwehrgeschwächten Frühgeborenen fatale Folgen hätte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Beeinflussung der bakteriellen Proliferation durch verschiedene Perfluorocarbone *in vitro* untersucht [166]. Anschließend kam die PLV bei frühgeborenen Kaninchen mit konnataler Pneumonie zum Einsatz [167].

III-A.2.1 In vitro Untersuchungen an Gruppe B Streptokokken und Escherichia coli [166]

Gruppe B Streptokokken (GBS) bzw. Escherichia coli (E.coli) – zwei Erreger, die für einen Großteil der neonatologischen Infektionen verantwortlich sind – wurden mit unterschiedlichen PFC's sowie PFC-Surfactantmischungen unter verschiedenen Bedingungen inkubiert. Gemessen wurde die Anzahl der Bakterien nach variierender Inkubationszeit.

Die untersuchten Perfluorocarbone beeinflussen *in vitro* weder die Vermehrung noch das Überleben von GBS und E.coli. Bei Inkubation mit einem toxischen PFC reichen bereits geringe Mengen aus, um das bakterielle Wachstum zu unterdrücken. Dieser Effekt wird durch Bildung einer PFC-in-Surfactant Emulsion – die den direkten PFC-Zell-Kontakt verhindert – aufgehoben.

III-A.2.2 In vivo Untersuchungen an Kaninchen mit konnataler GBS-Pneumonie [167]

Frühgeborene Kaninchen mit konnataler GBS-Pneumonie sind für 6 Stunden mit PLV bzw. konventioneller Beatmung behandelt worden. Anschließend wurden die Zahl der GBS im Lungengewebe quantifiziert und histologische Veränderungen der Lunge beurteilt.

In den flüssigkeitsbeatmeten Lungen fand sich eine geringere GBS-Menge als in den konventionell beatmeten Tieren. Gleichzeitig waren die histologischen Scores bezüglich Inflammation und Homogenität der Belüftung unter PLV signifikant besser. Diese Befunde sind am ehesten durch eine Rekrutierung atelektatischer Lungenareale und damit assoziierten Verbesserung der pulmonalen Abwehr zu erklären.

III-A.2.3 Diskussion

Zusammenfassend scheinen Perfluorocarbone weder die bakterielle Proliferation [166] noch die bakterielle Besiedlung der Lungen [171] zu beeinflussen. Außerdem verlängert PFC das Überleben *Streptococcus pneumoniae* infizierter Ratten [42] und unterdrückt die Proliferation von GBS im Modell einer konnatalen GBS Pneumonie [167].

Im Widerspruch dazu stehen aktuelle Daten, die eine beeinträchtigte Clearance von *Pseudomonas aeruginosa* aus der Lunge von Ratten beschreiben, die mit PLV (PEEP von 8 cmH₂O) beatmet werden [149]. Der Vergleich von konventioneller und Flüssigkeitsbeatmung mit einem PEEP von 3 cmH₂O erbrachte keinen Unterschied in der Zahl der Bakterien im Lungengewebe. Die Autoren fanden unter PLV keine Verbesserung der Oxygenierung und erklären diese Diskrepanz durch eine zu geringe PFC-Menge (6 ml/kg).

III-A.2.4 Ausblick

Der Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten muß sein, den Pathomechanismus der anti-inflammatorischen Wirkung besser zu verstehen. Erst dann kann abgeschätzt werden, welche Risiken mit der PFC-assoziierten Therapie verbunden sind, und ob die Anwendung auch bei schwersten viralen bzw. bakteriellen Infektionen und abwehrgeschwächten Frühgeborenen gerechtfertigt ist.

Zwei Aspekte sollten besondere Beachtung finden. Einerseits wurden unter PLV immer wieder – häufig als Nebenbefund – morphologische und funktionelle Veränderungen der Alveolarmakrophagen beschrieben [24, 149, 176, 225], die von klinischer Relevanz sein könnten und in zukünftigen Studien zu untersuchen sind. Andererseits zeigen eigene Untersuchungen, daß sowohl intra-tracheal als auch –peritoneal appliziertes PFC eine systemisch ausgelöste Inflammation unterdrückt [18, 19, 160]. Da unter PFC-Einfluß die pulmonale TNF- α , ICAM-1 und VEGF mRNA bzw. Protein Expression signifikant reduziert ist [20], unterdrückt PFC wahrscheinlich unspezifisch zelluläre Prozesse, so daß eventuell auch regenerative Prozesse beeinflußt werden – ein Aspekt der weiterer Untersuchungen bedarf.

III-B BESONDERHEITEN DER PFC-APPLIKATION

III-B.1 Einfluß der PFC-Applikation auf die cerebrale Oxygenierung

Zusammenfassung:

Die schnelle und komplette Füllung gesunder Lungen mit PFC führt zu einer Beeinträchtigung der cerebralen Konzentration an oxygeniertem und totalem Hämoglobin. Gesunde Lungen sollten nicht komplett mit PFC gefüllt, aber mit einem FiO_2 von 1.0 beatmet werden, um eine Verschlechterung der cerebralen Oxygenierung zu vermeiden.

Literatur:

Burkhardt W, Proquitté H, Krause S, Wauer RR, Rüdiger M:

Cerebral oxygenation is affected by filling mode and perfluorochemical volume in partial liquid ventilation of healthy piglets. Biol Neonate 2002;82:250-256.

Burkhardt W, Proquitté H, Krause S, Wauer RR, Rüdiger M:

Changes in FiO_2 affect PaO_2 with minor alterations in cerebral concentration of oxygenated hemoglobin during liquid ventilation in healthy piglets. Intensive Care Med 2004;30:315-320.

Die intra-tracheale Perfluorocarbon-Applikation wurde nicht nur als Therapieoption der schweren respiratorischen Insuffizienz vorgeschlagen, sondern zur Bildgebung [16, 118, 197], Medikamentenapplikation [53, 85, 221] bzw. Hirnkühlung [74, 83]. Bei diesen Anwendungsgebieten wird PFC in gesunde Lungen gefüllt und beeinflusst damit sowohl die Oxygenierung [116, 117] als auch die systemische Perfusion [109, 115, 177, 182]

Frühgeborene, aber auch reife Neugeborene, zeichnen sich durch eine besondere cerebrale Vulnerabilität gegenüber Schwankungen der Perfusion und Oxygenierung aus, so daß neue Therapiestrategien bezüglich cerebraler Nebenwirkungen zu beurteilen sind [11, 71].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Beeinflussung der cerebralen Oxygenierung und Perfusion durch PLV unter verschiedenen Bedingungen mittels *Near Infrared Spectroscopy* (NIRS) untersucht.

III-B.1.1 PFC-Applikationsform [21]

Der Einfluß zwei verschiedener PFC-Einfüllgeschwindigkeiten bzw. –mengen auf die cerebrale Konzentration an oxygeniertem und totalem Hämoglobin (Hb) wurde an neugeborenen, gesunden Ferkeln mittels NIRS untersucht.

→ Geschwindigkeit der intra-pulmonalen PFC-Applikation

Wird die Lunge komplett mit PFC gefüllt (30 ml/kg), führt die schnelle Applikation (45 s) zu einem signifikanten Abfall der cerebralen Konzentration an totalem Hämoglobin. Dieser Abfall kann durch eine langsame Einfüllung (1,5 ml/min) vermieden werden.

→ Menge des intra-pulmonalen PFC

Die langsame PFC-Füllung der Lungen verhindert den initialen Abfall der cerebralen Hb Konzentration. Allerdings hat das Füllungsvolumen – auch bei langsamer Füllung – einen Einfluß auf die cerebrale Hb Konzentration. Bei kompletter Füllung (30 ml/kg) ist die cerebrale Hb Konzentrationen signifikant niedriger als bei partieller Füllung (10 ml/kg).

III-B.1.2 Einfluß der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration [22]

Die neugeborenen Ferkel wurden zunächst konventionell und dann unter PLV mit verschiedenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (FiO_2) beatmet und die Wirkung auf die systemische Oxygenierung und die cerebrale Hb-Konzentration untersucht.

In Übereinstimmung mit den Erwartungen war bei gleichem FiO_2 der PaO_2 in der PLV-Gruppe signifikant niedriger als in konventionell beatmeten Tieren. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen Tieren mit 10 bzw. 30 ml PFC/kg.

Die cerebrale Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin war in der PLV Gruppe bei einem FiO_2 von 0.5 reduziert. Die komplette Füllung der Lunge mit PFC führte zu einer Reduktion der cerebralen Konzentration an totalem Hämoglobin.

III-B.1.3 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, daß die Applikation von PFC in gesunde Lungen mit Besonderheiten verbunden ist, die bei der klinischen Anwendung zu beachten sind. Lungengesunde Tiere benötigen unter PLV einen höheren FiO_2 als unter konventioneller Beatmung, um eine ausreichende systemische Oxygenierung zu erreichen [56, 76, 79, 116]. Gleichzeitig beeinflusst die komplette PFC-Füllung gesunder Lungen die cerebrale Hb-Konzentration.

Im Gegensatz dazu führt die PLV bei kranken Tieren zu einer Verbesserung der systemischen Oxygenierung. Bei surfactantdepletierten Ferkeln ist die cerebrale Perfusion unter PLV nicht beeinträchtigt [120], jedoch erkennt die verwendete Mikrosphären-Technik weder kleinere Schwankungen der Perfusion, noch Veränderungen der cerebralen Oxygenierung.

III-B.1.4 Ausblick

Wenngleich die klinische Relevanz der mittels NIRS gemessenen Schwankungen diskutiert wird [47, 48], sollte eine gesunde Lunge möglichst nicht komplett mit PFC gefüllt werden. Bei Notwendigkeit einer kompletten Füllung ist eine langsame Füllung anzustreben. Aus diesen Gründen ist die vorgeschlagene Gehirnkühlung durch schnelles Füllen und Leeren der Lungen mit kaltem PFC [74, 83] bei Neugeborenen nicht zu empfehlen. Die Gefahr von Nebenwirkungen ist größer einzuschätzen, als der zu erwartende protektive Effekt.

Im Analogieschluß wäre auch für Frühgeborene mit respiratorischer Insuffizienz eine langsame partielle Füllung der Lungen zu empfehlen, allerdings fehlen derzeit noch entsprechende Daten.

III-B.2 Vernebelung von PFC – *in vitro* Untersuchungen zu Einflußgrößen

Zusammenfassung:

Vernebelungsrate und Partikelgröße des PFC-Aerosols sind abhängig von der PFC-Dichte und dem Gasfluß des Vernebelers.

Unter konventioneller mechanischer Beatmung ist die Menge des applizierten PFC-Aerosols sehr gering und von der PFC-Art, Beatmungsparametern und Tubusgröße abhängig.

Eigene Arbeiten:

Rüdiger M, Gregor T, Burkhardt W, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G:

Perfluorocarbon (PFC) species and nebulizer type influence aerosolization rate and particle size of PFC aerosol. J Crit Care 2003 akzeptiert, im Druck befindlich.

Gregor T, Schmalisch G, Burkhardt W, Proquitté H, Wauer RR, Rüdiger M:

Aerosolization of perfluorocarbons during mechanical ventilation: an in vitro study. Intensive Care Med 2003;29:1354-60.

Die inhalative PFC-Applikation ist eine effektive Methode, um sowohl die Oxygenierung zu verbessern, als auch die pulmonale Inflammation zu unterdrücken [12, 93, 209]. Prinzipiell besteht die Möglichkeit PFC als Aerosol [93, 94] bzw. Dampf [87] zu applizieren.

Für eine effektive Inhalation müssen Aerosole bestimmte Anforderungen erfüllen, welche die pulmonale Deposition determinieren [44]. Für andere Flüssigkeiten sind die Aerosol-Produktionsrate und Partikelgröße abhängig vom Vernebelertyp [132], dem Gasfluß im Vernebler [134] und den Eigenschaften (Oberflächenspannung, Viskosität, Dichte) der vernebelten Flüssigkeiten [119, 133].

Der Versuch einer effektiven PFC-Inhalation bei spontan atmenden Tieren mißlang [196], so daß die weiteren Untersuchungen an intubierten und beatmeten Tieren erfolgten. Unter Beatmung beeinflussen weniger die PFC- oder Vernebelereigenschaften, sondern vielmehr die Beatmungsparameter die Aerosolapplikation [50, 51, 95].

Da bisher entsprechende Daten zur Aerosolisierung von PFC fehlten, wurde der Einfluß verschiedener Vernebelertypen und PFC-Spezies auf die Aerosolproduktionsrate und Partikelgröße untersucht [163]. Außerdem sollte *in vitro* eine Beatmungsstrategie gefunden werden, die unter konventioneller Beatmung eine maximale Applikation von PFC-Aerosol ermöglicht [69].

III-B.2.1 Einfluß von PFC- & Vernebelertyp auf Vernebelungsrate und Partikelgröße [163]

Gemessen wurden die Geschwindigkeit der PFC-Vernebelung und die Größe der generierten PFC-Partikel in Abhängigkeit von der PFC-Art und den Vernebelereigenschaften.

→ Vernebelungsgeschwindigkeit

Die niedrigste Vernebelungsrate hatte Perfluorooctylbromid (PFOB), das PFC mit dem im Vergleich niedrigsten Dampfdruck und der höchsten Dichte. Die Vernebelungsrate war abhängig von dem Gasfluß des Verneblers, wobei bei gleichem Fluß die Art der Vernebelung (Jet- vs. Ultraschallvernebelung) die Vernebelungsrate nicht beeinflusst.

→ Partikelgröße

Der untersuchte Ultraschallvernebler produziert ausschließlich Dampf, für die Generierung von Aerosol wäre eine Reduktion der Verneblerfrequenz um 40% erforderlich [136]. Die untersuchten Jet-Vernebler generierten – in Abhängigkeit vom untersuchten PFC – Aerosol in unterschiedlicher Partikelgröße. Lediglich für PFOB lag der mittlere Partikeldurchmesser unter 5 µm, so daß eine alveolare Deposition wahrscheinlich ist [187].

III-B.2.2 Vernebelung unter Beatmung [69]

In einem weiteren Versuchsaufbau wurden verschiedene Einflußfaktoren auf die PFC-Applikationsrate unter Beatmung untersucht.

Die Applikation durch einen in der Neonatologie üblichen Endotrachealtubus reduzierte die applizierte Menge um etwa 35%. Unter simulierten Beatmungsbedingungen gelangte nur etwa 1/10 des erzeugten Aerosols in die Lunge, wobei diese Applikationsrate von Beatmungsparametern wie Tidalvolumen und Inspirationsdruck abhing.

III-B.2.3 Diskussion

Die durchgeführten *in vitro* Messungen zeigen, daß Partikelgröße sowie Vernebelungs- und Applikationsrate in Abhängigkeit von Vernebelertyp, PFC-Spezies und Beatmungsparametern erheblich differieren. Da die Wirkung der PFC-Inhalation von der alveolär applizierten Menge an PFC abhängt, muß zur Interpretation von *in vivo* Daten der verwendete Versuchsaufbau bekannt sein. Wahrscheinlich führt der von Kelly et al. gewählte Aufbau [94] nur zu einer minimalen alveolären PFC-Deposition und erklärt so die fehlende PFC-Wirkung.

III-B.2.4 Ausblick

Die Inhalation von vernebeltem PFC stellt – insbesondere unter Spontanatmung – eine vielversprechende PFC-Applikationsform dar. Voraussetzung für eine erfolgreiche Inhalation unter Spontanatmung ist wahrscheinlich die Umgehung des „Filter“ Nase. In Pilotversuchen konnte an spontan – über einen oropharyngealen Tubus – atmenden Ratten eine LPS induzierte pulmonale Inflammation durch PFC-Inhalation minimiert werden [164]. Ausgehend von diesen Befunden sollte die PFC-Inhalation unter Spontanatmung weiter optimiert werden.

Voraussetzung für die klinische Anwendung ist jedoch – neben einer praktikablen und effektiven Applikation – das Verständnis des pathophysiologischen Mechanismus, der zu einer Supprimierung der pulmonalen Inflammation und Optimierung des pulmonalen Gasaustausches durch PFC-Nebel führt.