

D. Walmrath  
A. Günther  
F. Grimminger  
W. Seeger

## Das alveoläre Surfactantsystem, seine pathogenetische Bedeutung für das akute Lungenversagen (ARDS) und therapeutische Perspektiven

### The alveolar surfactant system, its pathogenetic significance in acute lung failure (ARDS) and therapeutic perspectives

**Summary** Adult respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by extended inflammatory processes in the lung microvascular, interstitial and alveolar compartments, resulting in vasomotor disturbances, plasma leakage, cell injury and complex gas exchange disturbances. Abnormalities of the alveolar surfactant system have since long been implicated in the pathogenetic sequelae of this life-threatening syndrome. This hypothesis is supported by similarities in pulmonary failure between patients with ARDS and preterm babies with infant respiratory distress syndrome (IRDS), which is known to be triggered primarily by a lack of surfactant material. Mechanisms of surfactant alterations

in ARDS include: lack of surface-active compounds, changes in the relative composition of the surfactant constituents, alteration of the extracellular surfactant subtype distribution, inhibition of surfactant function by plasma protein leakage, and damage/inhibition of surfactant compounds by inflammatory mediators.

Alterations in alveolar surfactant function may well contribute to a variety of pathophysiological key events encountered in ARDS. These include decrease in compliance, ventilation-perfusion mismatch including shunt-flow due to altered gas flow distribution (atelectasis, partial alveolar collapse, small airway collapse) and lung edema formation. Persistent atelectasis of surfactant-deficient and, in particular, fibrin-loaded alveoli may represent a key event to trigger fibroblast proliferation and fibrosis in late ARDS (collapse induration).

Overall, the presently available data on surfactant abnormalities in ARDS lend credit to therapeutic trials with transbronchial surfactant application. Accordingly, acute improvement of gas exchange was encountered in two recently performed pilot studies addressing the safety and efficacy of a transbronchial application of large quantities of exogenous surfactant material. In parallel to a far reaching, but yet not complete restoration of „physiologi-

cal“ surfactant properties in BALF, re-opening of formerly collapsed lung regions with concomitant reduction of intrapulmonary shunt flow was noticed. Although not the primarily goal in these pilot studies, a tendency towards lower mortality in the surfactant treatment groups was noted. At present, a controlled study enrolling higher patient numbers is being performed to probe the impact of a transbronchial surfactant administration on the outcome of ARDS patients.

**Key words** Adult respiratory distress syndrome (ARDS) – alveolar surfactant – hyaline membranes – surfactant phospholipids – surfactant apoproteins surfactant inhibition

**Zusammenfassung** Das akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist durch ausgedehnte inflammatorische Prozesse im mikrovaskulären, interstiellen und alveolären Kompartiment der Lunge charakterisiert. Dies führt zu vasomotorischen Veränderungen der pulmonalen Strombahn, Extravasation von Plasmaproteinen, Zellschädigung und schweren Gasaustauschstörungen. Ursächlich werden seit langem auch Veränderungen des alveolären Surfactant-Systems in der pathogenetischen Sequenz dieses lebensbedrohlichen Syndroms diskutiert. Diese Hypothese wird nicht

Eingegangen: 9. März 2000  
Akzeptiert: 30. März 2000

PD Dr. D. Walmrath (✉) · Dr. A. Günther  
Prof. Dr. F. Grimminger  
Prof. Dr. W. Seeger  
Medizinische Klinik II  
des Zentrums für Innere Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
D-35423 Gießen

zuletzt durch den ähnlichen Verlauf der respiratorischen Insuffizienz beim ARDS und bei Frühgeborenen (Infant Respiratory Distress Syndrome [IRDS]), bei denen ein primärer Surfactant-Mangel zugrunde liegt, unterstützt. Die Surfactant-Veränderungen beim ARDS umfassen: Mangel an oberflächenaktiven Substanzen, Veränderungen in der Surfactant-Komposition, Veränderungen in der relativen Surfactant-Subtypenverteilung, Inhibition der Surfactant-Funktion durch extravadierte Plasmaproteine sowie Inhibition oder Veränderung der Surfactant-Komponenten durch inflammatorische Mediatoren.

Diese Veränderungen der alveolären Surfactant-Funktion tragen zu den verschiedenen pathophysiologischen Merkmalen beim ARDS bei. Zentrale Bedeutung nehmen dabei der Verlust der Lungencompliance, Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen einschließlich intrapulmonalem Shunt-Fluß aufgrund einer gestörten Venti-

lationsverteilung (Atelektasen, partieller Alveolarkollaps, Kollaps der kleinen Atemwege) und Lungenödembildung ein. Darüber hinaus scheinen persistierende Atelektasen, begünstigt durch Surfactant-Mangel und eine alveoläre Fibrinbeladung, Schlüsselreize für die Fibroblastenproliferation und die Ausbildung der Fibrose in der späten Phase der ARDS (Kollaps-Induration) zu sein.

Zusammenfassend scheinen die gegenwärtig verfügbaren Daten zu den Störungen der alveolären Surfactant-Funktion beim ARDS therapeutische Studien zur transbronchialen Surfactant-Applikation zu rechtfertigen. In zwei klinischen Untersuchungen, deren Ziel die Überprüfung der sicheren und effizienten Anwendbarkeit einer hohen Dosis transbronchial applizierten Surfactants bei ARDS Patienten war, konnte eine akute Verbesserung des Gasaustausches nachgewiesen werden. Begleitend zur Oxygenierungsver-

besserung kam es zu einer weitgehenden, jedoch nicht vollständigen, Wiederherstellung der „physiologischen“ Surfactant-Merkmale in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) und zur Wiedereröffnung atelektatischer Lungenbezirke mit konsekutiver Reduktion des intrapulmonalen Shunt-Flusses. Darüber hinaus wurde tendenziell in der Therapiegruppe eine niedrigere Letalität beobachtet. Eine kontrollierte Studie prüft derzeit an einem größeren Patientenkollektiv mit ARDS den Einfluß einer transbronchialen Surfactant-Applikation auf die Mortalität dieses Erkrankungsbildes.

**Schlüsselwörter** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Alveolärer Surfactant – Hyaline Membranen Surfactant Phospholipide – Surfactant Apoproteine – Surfactant Inhibition

## Einleitung

Das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) ist durch eine akute Funktionsstörung der Gasaustauschstrecke der Lunge (Kapillare – Interstitium – Alveole) charakterisiert, welches nach unterschiedlichen Auslösern bei vorbestehend Lungengesunden ohne spezielle Prädisposition auftreten kann. Die Entwicklung eines ARDS ist unabhängig von Störungen des zentralen Atemantriebes, des Gasflusses in den großen und kleinen Atemwegen, des Blutflusses in den großen pulmonalen Gefäßen und der linksventrikulären Funktion. Die zugrundeliegenden Auslöser können direkt das Lungenparenchym schädigen (Aspiration von Mageninhalt, Rauchgasinhalation) oder klassisch auf indirekte Weise die pulmonale Gefäßbahn durch aktivierte humorale und zelluläre Mediatoren unter den Bedingungen eines systemisch inflammatorischen Geschehens (Sepsis, Polytrauma) beeinträchtigen. Die initiale exsudative Phase des ARDS ist pathophysiologisch durch folgende Veränderungen gekennzeichnet:

- endo- und epitheliale Schrankenstörung
- Übertritt von proteinreichem Ödem in das interstitielle und alveoläre Kompartiment
- Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes und ausgeprägte Perfusions-Verteilungsstörungen

- alveoläre Instabilität mit Ausbildung von Atelektasen und Ventilations-Verteilungsstörungen
- schwere Gasaustauschstörungen, verursacht durch Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten sowie ausgeprägtem intrapulmonalem Shunt-Fluß

Diese Frühphase des ARDS kann über Tage und Wochen anhalten, es ist aber prinzipiell eine völlige Erholung der Lungenfunktion möglich. Komplizieren wiederholte infektiöse Ereignisse den Verlauf (Sepsis, nosokomiale Pneumonie), so können eine zunehmende Verschlechterung der Lungenfunktion und proliferative Prozesse resultieren, die schließlich in eine schnell fortschreitende Lungenfibrose münden. In dieser späten proliferativen Phase des ARDS ist die Prognose schlecht und nur noch eine partielle Erholung der Lungenfunktion zu erwarten.

Ein komplex aufgebautes Surfactantsystem kleidet den Alveolarraum aller Säugetiere aus und ist essentiell für die alveoläre Ventilation und damit für den Gasaustausch unter atmosphärischen Bedingungen. Dieses besteht zu 90% aus Lipiden und zu 10% aus Proteinen (1, 27, 50, 63). Der Lipidanteil seinerseits besteht zu 80–90% aus Phospholipiden (PL). Diese PL setzen sich wiederum zu 70–80% aus Phosphatidylcholin (PC), das zu einem hohen Anteil (~50%) Palmitinsäure enthält, zu 10% aus Phosphatidylglycerol (PG) mit einem hohen Anteil

an ungesättigten Fettsäuren und der Rest aus Phosphatidylethanolamin (PE), Phosphatidylserin (PS), Phosphatidylinositol (PI) und Sphingomyelin (Sph) zusammen (1). Ungefähr die Hälfte des Proteinanteils besteht aus den Surfactant-spezifischen Apoproteinen SP-A, SP-B, SP-C und SP-D (27, 50, 63). Bildungsort der verschiedenen Surfactantkomponenten ist in erster Linie der Pneumozyt Typ II. Das komplexe und noch nicht voll verstandene Zusammenspiel von Phospholipiden und Apoproteinen ermöglicht eine endexpiratorische Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung gegen Null (mN/m) und eine Begrenzung des Anstiegs der Oberflächenspannung während der inspiratorischen Dehnung (15). Wie detaillierte Untersuchungen zeigen konnten, kommt vor allem dem Dipalmitoyl-PC, dem ungesättigten PG sowie den hydrophoben Apoproteinen SP-B und SP-C besondere Bedeutung für die dynamischen Oberflächenspannungsreduzierenden Eigenschaften zu (51, 54, 65). Der sezernierte Surfactant unterliegt im Alveolarraum einem metabolischen Kreislauf. Untersucht man via broncho-alveolärer Lavage (BAL) gewonnenes Material, so kann man in der Gradienten- oder Hochgeschwindigkeitszentrifugation zwei Fraktionen trennen, die „small“ und die „large surfactant aggregates“. Die Fraktion der „large aggregates“ ist durch eine hohe Oberflächenaktivität gekennzeichnet und besteht aus Lamellarkörperchen, tubulärem Myelin und den multilamellaren Vesikeln und stellt wahrscheinlich die Vorläuferfraktion des alveolären Grenzflächenfilmes dar. Die Fraktion der „small aggregates“ besteht vorwiegend aus unilamellären Vesikeln, ist durch eine niedrige Oberflächenaktivität charakterisiert und könnte als Degradationsprodukt des lining layer angesehen werden (18). Die Konversion von den „large“ zu den „small aggregates“ wird durch die periodischen Oberflächenänderungen und durch ein Enzym vermittelt, das als Surfactant-Convertase bezeichnet wird und vermutlich zur Gruppe der Serin-aktiven Carboxyl-Esterasen gehört. Dieses Enzym ist durch Serinproteasen-Inhibitoren blockbar (19).

Neben kooperativen Effekten des SP-A mit den hydrophoben Apoproteinen SP-B und SP-C auf die Oberflächenspannung (11), liegt die dominierende Funktion des SP-A und vermutlich auch des SP-D in der Regulation der alveolären Surfactant-Homöostase. SP-A steuert in dieser Funktion Rezeptor-vermittelt einerseits die Aufnahme der Phospholipide in die Typ II Zelle und kann andererseits die Surfactant-Freisetzung durch diese Zelle inhibieren (38, 64). Darüber hinaus scheinen SP-A und SP-D eine bedeutende Rolle für die alveolären Abwehrmechanismen zu spielen, da sie als bakterielle und virale Opsonine die Phagozytose der alveolären Makrophagen beeinflussen (32, 33, 59).

Surfactant-Mangel ist die Ursache des Lungenversagens beim Frühgeborenen (IRDS, infant respiratory distress syndrome) und durch transbronchiale Surfactant-Applikation konnte dieses Krankheitsbild prog-

nostisch verbessert werden (12). Störungen der alveolären Surfactant-Funktion könnten auch Bedeutung für die Pathogenese des akuten Lungenversagens nach unterschiedlichsten Auslösern haben. Vor diesem Hintergrund sollen folgende Aspekte betrachtet werden:

- Welche Hinweise gibt es für Störungen der alveolären Surfactant-Funktion bei Patienten mit ARDS?
- Welche pathophysiologischen Veränderungen können im Verlaufe eines ARDS auf Veränderungen der Surfactant-Funktion zurückgeführt werden?
- Welche akuten Effekte können nach transbronchialer Surfactant-Applikation am Gasaustausch und der Compliance bei ARDS Patienten beobachtet werden?

Die Betrachtung dieser Aspekte soll prüfen, ob es überhaupt eine rationale Grundlage für eine exogene Surfactant-Therapie beim ARDS gibt.

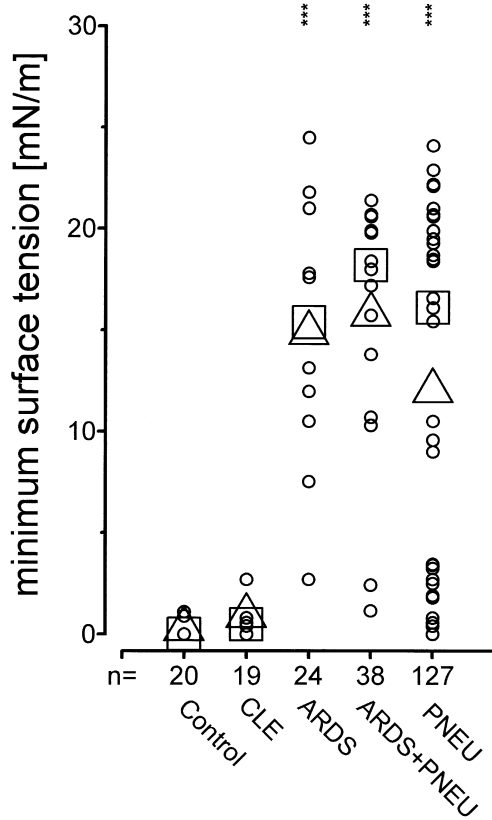
---

### Störungen der alveolären Surfactant-Funktion beim ARDS

Schon vor 20 Jahren hatte Petty (47, 48) schwere Veränderungen der alveolären Surfactant-Funktion bei verstorbenen ARDS Patienten beschrieben. Biophysikalische Untersuchungen (17, 23, 25, 49) der Lavageproben von ARDS Patienten zeigten im Vergleich zu den Proben gesunder Kontrollpersonen eine deutlich erhöhte minimale Oberflächenspannung (Abb. 1). Gleiche Veränderungen wurden auch in Proben von Patienten mit drohender Entwicklung eines ARDS beobachtet (17). Verschiedene Ursachen können einem solch kritischen Verlust der Oberflächenaktivität zugrunde liegen.

Verlust von oberflächenaktiven Substanzen, Veränderungen der Phospholipid-, Fettsäure- und Apoprotein-Profile

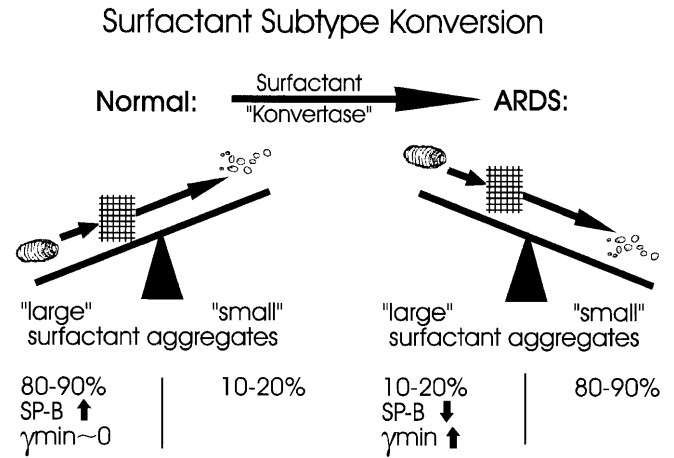
In Untersuchungen (13, 17, 23, 25, 49) der Lavageproben von ARDS Patienten wurden im wesentlichen folgende Veränderungen des Phospholipid-Profils beobachtet. 1) In Korrelation zum Schweregrad des ARDS war der Gesamtgehalt an Phospholipiden deutlich reduziert. 2) Vor allem der Gehalt an den funktionell bedeutsamen Phospholipiden Phosphatidylcholin und Phosphatidylglycerol war in den Proben deutlich erniedrigt, der Schwerpunkt lag dabei beim Phosphatidylglycerol, das lediglich einen Anteil von 20% der Normalwerte aufwies. Darüber hinaus war der relative Gehalt an dipalmitoyliertem Phosphatidylcholin bei allen ARDS Patienten sehr stark reduziert. 3) In allen Untersuchungen konnte weiterhin eine Zunahme des relativen Gehaltes an Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol und Sphingomyelin demonstriert werden.



**Abb. 1** Die biophysikalischen Surfactant-Merkmale der isolierten „large surfactant aggregates“ von Kontrollen und verschiedenen Patientengruppen, Einzelwerte (○), Mittelwerte (△), Median (□) sind abgebildet. Die Oberflächenspannung (mN/m) im Bubblesurfactometer wurde bei minimalem Blasenradius nach 5 minütiger Filmoszillation ( $\gamma_{min}$ ) gemessen. Alle Gruppen wurden mit den Kontrollen verglichen \* ( $p < 0,05$ ); \*\* ( $p < 0,01$ ); \*\*\* ( $p < 0,001$ ). CLE-Kardiogenes Lungenödem; ARDS-akutes Lungenversagen, PNEU-schwere Pneumonie; ARDS+PNEU-akutes Lungenversagen plus Pneumonie

Im Vergleich zu Kontrollen war auch eine signifikante Reduktion des relativen Gehaltes der Apoproteine SP-A, SP-B und SP-C in den „large surfactant aggregates“ von ARDS Patienten nachweisbar (23).

Diese Veränderungen im Phospholipid- und Apoprotein-Bestand beim ARDS decken sich überwiegend mit denen, die für das IRDS beschrieben (1) wurden. Dies könnte auf eine Schädigung der Typ II-Zelle mit verändertem Lipid- und Apoprotein-Metabolismus und/oder eine gestörte Sekretionsleistung dieser Zellen hinweisen. Alternativ könnte der erhöhte Gehalt an Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol und Sphingomyelin in den Lavageproben der ARDS Patienten über eine Verschleppung von Membranphospholipiden aus anderen geschädigten Zellen oder durch einen Übertritt von Serumphospholipiden unter den Bedingungen einer gestörten endo- und epithelialen Schranke erklärt werden. Diese Annahme wird aber durch das Fettsäureprofil dieser Phospholipide nicht unterstützt. Schließlich könnte



**Abb. 2** Veränderungen der Surfactant-Subtypen-Verteilung, der biophysikalischen Aktivität und des SP-B-Gehaltes der large surfactant aggregates bei Entwicklung eines ARDS. (Details im Text)

auch ein Einbau der Phospholipide und Apoproteine in die hyalinen Membranen zu diesen Profilveränderungen beitragen (s. u.).

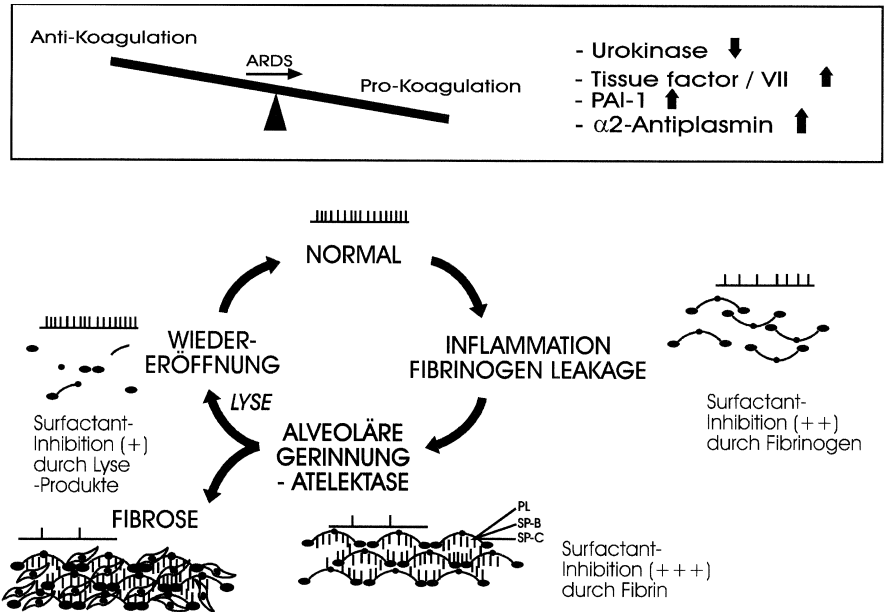
#### Veränderungen der Surfactant-Subtypen Verteilung

Unter normalen Bedingungen besteht der extrazelluläre Surfactant zu 80 bis 90% aus den Komponenten der „large surfactant aggregates“ Fraktion mit einem hohen Gehalt an SP-B und einer ausgezeichneten Oberflächenaktivität; der Anteil der „small surfactant aggregates“ liegt bei 10 bis 20%. Beim ARDS dagegen kehrt sich dieses Verhältnis um, die Fraktion der „small surfactant aggregates“ steigt auf 80 bis 90%, verbunden mit einem hohen Verlust an SP-B und niedriger Oberflächenaktivität (Abb. 2).

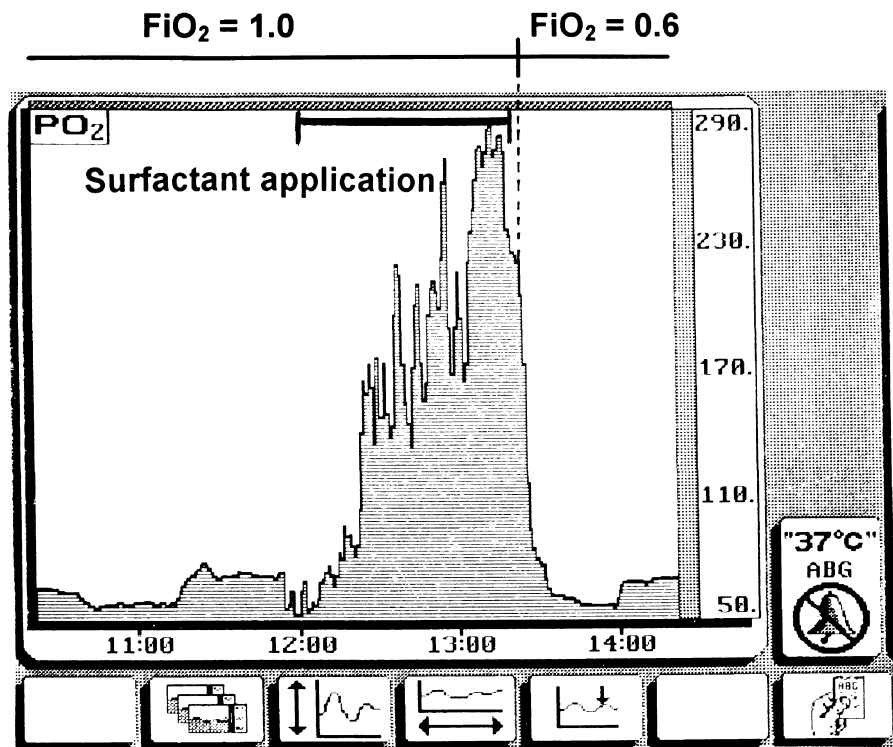
#### Inhibition der Surfactant-Funktion durch Plasma-Proteine

Eine Extravasation von Plasma-Proteinen in das interstielle und schließlich auch alveoläre Kompartiment im Rahmen der gestörten endo- und epithelialen Schrankenfunktion kann zu den schweren Störungen des alveolären Surfactant-Systems beim ARDS beitragen. Ein Übertritt von Proteinen tritt schon früh in der pathogenetischen Sequenz des ARDS auf und sein Ausmaß geht mit der Schwere des Krankheitsbildes parallel. Bestimmungen des Proteingehaltes in Lavageproben von ARDS Patienten zeigten deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu normalen Proben (23). In vitro und in vivo Studien konnten belegen, daß die Zugabe von Blut, Serum oder Plasma oder die gewonnene Lavageflüssigkeit im Stadium des Proteinübertrittes mit einer schweren Beeinträchtigung der biophysikalischen Eigenschaften des Surfactants ein-

**Abb. 3** Anstieg der prokoagulatorischen und Abfall der fibrinolytischen Aktivität im Alveolarraum unter den Bedingungen eines ARDS. Mögliche Beteiligung der Surfactant-Inhibition und der alveolären Fibrindepotion in der Pathogenese der Fibrose und des Honey combing in der späten Verlaufsphase des ARDS



**Abb. 4** On-line Monitoring des arteriellen  $pO_2$  während Surfactant-Applikation bei einem Patienten mit ARDS aufgrund einer Sepsis. Unter bronchoskopischer Surfactant-Applikation (300 mg/kg KG) konnte eine deutliche Verbesserung der arteriellen Oxygenierung erzielt werden



hergehen (14, 36, 60). Surfactant – inhibitorische Eigenschaften wurden für Albumin (11, 14, 56), Hämoglobin (28) und besonders für Fibrinogen und Fibrinmonomere (11, 14, 50, 56, 57) nachgewiesen. Für das Fibrinogen konnte zusätzlich gezeigt werden, daß die inhibitorische Kapazität sehr stark vom Apoproteinprofil abhängig ist. Surfactant-Präparationen mit einem geringen Anteil an

hydrophoben Apoproteinen sind besonders anfällig und Präparationen mit physiologischen SP-B- und SP-C-Konzentrationen sind relativ unempfindlich für die Inhibition durch Fibrinogen (57). Darüber hinaus können die Präparationen auf Phospholipid- und SP-B/SP-C-Basis durch das Apoprotein SP-A gegenüber der Inhibition durch Fibrinogen noch weiter stabilisiert werden (11).

## Einbau des Surfactant in Fibrin/hyaline Membranen

Eine Bildung hyaliner Membranen als Ausdruck einer Akkumulation von Gerinnungsprodukten im Alveolarraum findet sich regelhaft beim ARDS, aber auch bei anderen akuten und chronischen inflammatorischen Prozessen der Lunge (3, 8). Die Gerinnungskaskade wird alveolär in erster Linie extrinsisch über die Expression von Tissuefaktor und Faktor VII (9, 44) ausgelöst; die gesteigerte prokoagulatorische Aktivität unter den Prämissen eines ARDS wird vor allem dem Alveolarepithel und den Alveolarmakrophagen zugeschrieben. So konnte ein Anstieg der prokoagulatorischen Aktivität möglicherweise durch lokale Aktivierung der Makrophagen sowohl in experimentellen Untersuchungen als auch in klinischen Untersuchungen bei ARDS Patienten nachgewiesen werden (30, 55, 22). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß der urokinasespezifische Plasminogenaktivator, der die fibrinolytische Aktivität des Alveolarraumes repräsentiert (6), in der Lavage von Patienten mit ARDS deutlich reduziert ist, bei gleichzeitig erhöhten Spiegeln von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor und  $\alpha 2$ -Antiplasmin (6, 22, 30, 43). Weiterhin sind Surfactant-Phospholipid-Gemische in der Lage die Plasmin-, Trypsin- oder Elastase-induzierte Fibrinolyse zu hemmen, dieser Effekt ist in Gegenwart der Apoproteine SP-B und SP-C (20, 21) noch weiter verstärkt. Zusammenhängend belegen diese Beobachtungen die Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes zur prokoagulatorischen und antifibrinolytischen Seite bei akuten und chronischen inflammatorischen Lungenerkrankungen, insbesondere beim ARDS. Es konnte zudem gezeigt werden, daß im Verlauf der Fibrinpolymerisation in Gegenwart von Surfactant, Phospholipide an die entstehenden Fibrinstränge gebunden werden bzw. in sie eingebaut werden (53). Begleitend dazu ist ein totaler Verlust der Oberflächenaktivität zu beobachten, wobei die erforderlichen Fibrindosen zwei Größenordnungen unter den Dosen von löslichem Fibrinogen lagen. Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß die Phospholipide und möglicherweise auch die hydrophoben Apoproteine in die entstehenden Fibrinstränge „inkorporiert“ werden. Dies führt in den Bereichen alveolärer Fibrinbildung und hyaliner Membranen zu einem ausgeprägtem Verlust an funktionell wichtigen Surfactant-Komponenten. Interessanterweise kann die Oberflächenaktivität in vitro (21) nach Applikation fibrinolytischer Agenzien durch Freisetzung der „inkorporierten“ Surfactant-Bestandteile wieder hergestellt werden.

## Veränderungen der Surfactant-Komponenten durch inflammatorische Mediatoren

Ausgedehnte inflammatorische Prozesse werden als Ursache für die schweren mikrozirkulatorischen Verän-

derungen beim ARDS vermutet, und eine Vielzahl von inflammatorischen Mediatoren können im alveolären Kompartiment nachgewiesen werden. So wurden erhöhte Spiegel an Elastase und Kollagenase in der Lavage von ARDS Patienten gefunden (10, 40), es kommt unter den Bedingungen des ARDS weiterhin zu einer oxidativen Hemmung des alveolären  $\alpha 1$ -Proteinaseinhibitors mit konsekutiver Sauerstoffradikalbildung sowie zu vermehrter Bildung von Lysophospholipiden (25) mit erhöhter phospholipolytischer Aktivität. Eine Vielzahl von experimentellen Untersuchungen legen direkte inhibitorische Effekte inflammatorischer Mediatoren auf die biophysikalischen Eigenschaften des Surfactant nahe, dies wurde vor allem für Phospholipasen, Proteasen, Sauerstoffradikale (auch von aktivierten Granulozyten freigesetzt) und freie Fettsäuren gezeigt. Zur Zeit kann jedoch noch nichts über den Stellenwert und das Ausmaß dieser inhibitorischen Effekte für die Surfactant-Veränderungen beim ARDS ausgesagt werden.

## Relevanz der Surfactant-Veränderungen für die pathophysiologischen Charakteristika beim ARDS

Aus dem bisher Dargestelltem wird die deutliche Beeinträchtigung des alveolären Surfactant-Systems im Verlaufe eines ARDS unschwer augenscheinlich, doch bleibt die Frage bisher unbeantwortet, welche Relevanz diese Veränderungen überhaupt für die pathophysiologischen Abläufe beim ARDS haben. Nachfolgend soll versucht werden den Einfluß und das Ausmaß der Surfactant-Veränderungen auf die unterschiedlichen pathophysiologischen Merkmale des ARDS zu charakterisieren.

## Veränderungen der Lungenmechanik

Aus einem Verlust der alveolären Oberflächenaktivität resultiert ein Anstieg der Oberflächenspannung mit alveolärer Instabilität und Atelektasenbildung, die sich klinisch als ein Abfall der Lungencompliance äußern müßte. In der Tat gehört ein solcher Abfall der Compliance zu den seit langem bekannten, typischen Veränderungen eines ARDS, die schon sehr früh an den Lungen verstorbener ARDS Patienten beschrieben wurden (47). Darüber hinaus konnte in experimentellen Modellen des ARDS eine signifikante Abnahme der Compliance beobachtet werden (5, 39, 41). Diese Veränderungen der Lungenmechanik waren in einigen dieser Modelle durch transbronchiale Surfactant-Applikation partiell oder voll reversibel (5, 39, 41, 66). Klinisch ist bei Patienten mit schwerem ARDS die Messung der Lungencompliance schwierig, dies wird einerseits durch die Unsicherheit bei der Bestimmung der Lungenvolumina verursacht (wo befindet man sich aktuell auf der Druck-Volumen-Kurve?) und andererseits durch die aufwendi-

ge Messung der transpulmonalen Drücke. Weiterhin besitzen wir keine in-vivo Technik, die eine anteilmäßige Differenzierung des Beitrags der reduzierten Oberflächenspannung bzw. der interstitiellen Stauung und Fibrosierung an der verminderten Lungencompliance erlaubt. Dennoch existiert ein Konsens dahingehend, daß in der frühen Phase des ARDS die Surfactant-Veränderungen dominieren und in der späten Phase fibrosierende Prozesse an Bedeutung gewinnen.

#### Beeinträchtigung des Gasaustausches – Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen und Shunt-Fluß

Beim IRDS führt der Surfactant-Mangel zu schwersten Gasaustauschstörungen und die transbronchiale Surfactant-Applikation war bei diesen Patienten mit einer beeindruckenden Verbesserung der arteriellen Oxygenierung verbunden (12). Vergleichbare Effekte konnten in Tiermodellen mit repetitiver Lavage zur Entfernung des Surfactants und anschließender transbronchialer Reaplikation (52) auf den Gasaustausch erzielt werden. Diese Untersuchungen unterstreichen die grundlegende Bedeutung des Surfactants für die Ventilations-Perfusions-Verteilung. In experimentellen Modellen mit mikrovaskulärer oder alveolärer Induktion eines ARDS fanden sich einerseits ein erhöhter intrapulmonaler Shunt-Fluß (Perfusion atelektatischer Bezirke) und andererseits eine vermehrte Perfusion von Arealen mit niedrigem Ventilations-Perfusions-Quotienten (Arealen mit partiellem Verschluss der Alveolen oder der kleinen Atemwege) als Ursache für die schwere arterielle Hypoxämie. Eine transbronchiale Surfactant-Applikation war in diesen ARDS-Modellen (Aspiration, Pneumonie, hyperoxische Lungenschädigung, Ölsäure) mit einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung verbunden (29, 39, 61, 66). Die Effizienz der transbronchialen Surfactant-Applikation erwies sich in diesen inflammatorischen Modellen als nicht so ausgeprägt wie bei den Untersuchungen mit Surfactant-Depletion durch repetitive Lavage, dies könnte durch die hohe inhibitorische Kapazität der extravadierten Plasmaproteine und inflammatorischen Mediatoren in diesen Modellen erklärt werden. Dies würde aber auch bedeuten, daß größere Mengen von Surfactant notwendig sind, um diese inhibitorische Kapazität zu überwinden.

#### Ausbildung des Lungenödems

Die interstitielle und alveoläre Ödembildung, verursacht durch die endotheliale und epitheliale Schrankenstörung, sind kennzeichnend für das ARDS. Veränderungen des alveolären Surfactant-Systems können zu diesen Störungen der pulmonalen Flüssigkeitsbilanz beitragen. Aus einem Anstieg der Oberflächenspannung resultiert ein Abfall des interstitiellen und perivaskulären Druckes und

entsprechend dem Starlingschen Gesetz führt dies zu einem vermehrten transendothelialen Flüssigkeitsaustritt in die septalen und interstitiellen Räume. In gleicher Weise fördert ein Anstieg der Oberflächenspannung den transepithelialen Flüssigkeitsübertritt in den Alveolarraum. Diese Bedeutung des Surfactants für die pulmonale Flüssigkeitsregulation wurde durch experimentelle Inhibition der Surfactant-Funktion mit nachfolgender Ödembildung durch transbronchial applizierte Detergenzien (45) oder Plasmalavage (46) belegt. Darüber hinaus beeinflussen Surfactant-Veränderungen auch die Charakteristik der epithelialen Permeabilität. Die transepitheliale Passage von  $^{99m}\text{Tc}$ -DPTA vom Alveolarraum in den intravaskulären Raum und von markiertem Albumin vom intravaskulären Raum in den Alveolarraum wird durch experimentelle Schädigung des Surfactant-Systems deutlich erhöht und kann durch eine Surfactant-Therapie wieder rückläufig gestaltet werden (31). Diese gestörte epitheliale Schrankenfunktion ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPTA) ließ sich auch für Patienten mit IRDS belegen (34). Für Patienten mit ARDS liegen dagegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Daten zum Einfluß des Surfactants auf die pulmonale Ödembildung und die epitheliale Schrankenfunktion vor.

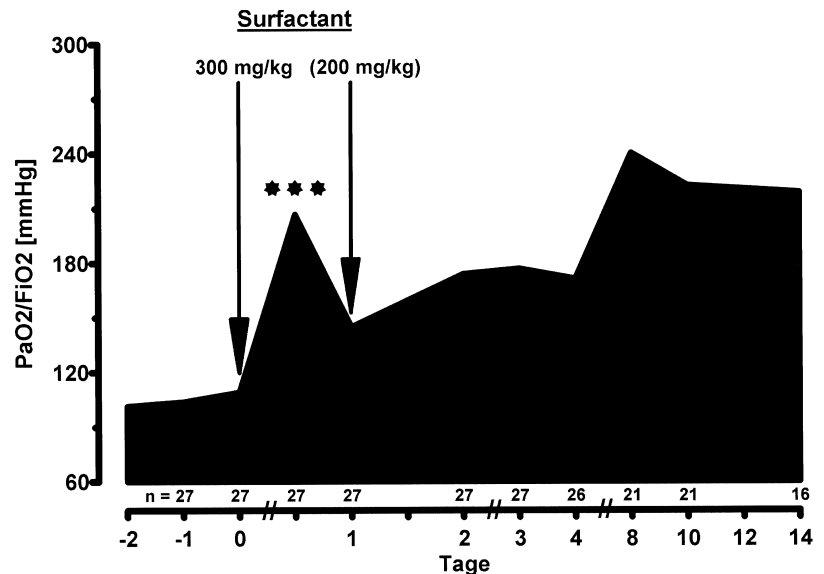
#### Bedeutung für die alveolären Host-Defense-Mechanismen?

Neben seiner biophysikalischen Bedeutung scheint das Surfactant-System auch eine wichtige Rolle für alveoläre Abwehrmechanismen zu spielen. Im Detail sind diese Mechanismen noch nicht verstanden, doch als gesichert kann gelten, daß die hydrophilen Apoproteine SP-A und SP-D sehr wirksame Oponine darstellen, mit verstärkender Wirkung auf die bakterielle und virale Phagozytose. Im Gegensatz dazu wirken die Lipidanteile des Surfactants hemmend auf die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten, Granulozyten und Alveolarmakrophagen. Wie schon erwähnt sind die komplexen Bestandteile der alveolären Abwehr nur bruchstückhaft bekannt, doch könnte ein ausgeprägter SP-A-Mangel, wie er für ARDS-Patienten beschrieben wird, mit einer eingeschränkten Oponierungsfähigkeit einhergehen, die ihrerseits zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber nosokomialen Infektionen führen könnte.

#### Kollaps-Induration, Mesenchymzell-Proliferation und Fibrose

Die proliferative Spätphase des ARDS ist gekennzeichnet durch eine progressive Mesenchymzellaktivierung und -proliferation. Vorwiegend in den atelektatischen Bezirken ablaufend, resultiert hieraus eine ausgeprägte Fibrose, die innerhalb weniger Wochen in das Stadium des Honeycombing münden kann. Eine wichtige Rolle in

**Abb. 5** Zeitlicher Verlauf des Oxygenierungsindex ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ) nach bronchoskopischer Surfactant-Applikation von 300 mg/kg KG bei 27 Patienten mit schwerem ARDS und Sepsis. Bei 7 Patienten wurde nach 18 bis 24 Stunden bei partiellem Verlust der initialen Oxygenierungsverbesserung eine zweite Applikation mit 200 mg/kg KG durchgeführt. Über die ersten beiden Tage der Applikation ist der  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  alle 12 Stunden wiedergegeben. Die Anzahl der überlebenden Patienten ist über der x-Achse eingetragen.  
(\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Vergleich des  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  vor und nach der ersten Surfactant-Gabe)



der Pathogenese der fibrosierenden Prozesse spielen dabei das alveoläre Surfactant-System und die schon erwähnte Fibrindeposition. Die pathogenetische Sequenz der Fibrosierung, die von Burkhardt als Kollaps-Induration bezeichnet wurde, startet mit der Ausbildung von persistierenden Atelektasen an den Stellen, die besonders von Surfactant-Veränderungen und Fibrindeposition betroffen sind. Die durch die Surfactantfehlfunktion kollapsierten und die Fibrinverklebung dauerhaft atelektatisch verbleibenden Lungenbezirke stellen einen bevorzugten Reiz für die Fibroblastenaktivierung dar. Im weiteren Verlauf geht der verbleibende Alveolarraum durch weitere Bildung von kollagenhaltiger Extrazellulärmatrix endgültig verloren. Morphologisch finden sich im Endstadium neben verdickten und indurierten Alveolarsepten überblähte Alveolarbereiche das typische Erscheinungsbild der Fibrose und des Honeycombing (3). Außer der Bevorzugung der Fibroseentwicklung an den Stellen der persistierenden Atelektasenbildung und Fibrindepositon sind außerdem noch inflammatorische Mediatoren wie Tumornekrosefaktor und verschiedene Wachstumsfaktoren, die ebenfalls zur Fibroblastenaktivierung führen, für die Veränderungen in der späten Phase des ARDS verantwortlich.

#### Exogene Surfactant-Therapie beim ARDS – gegenwärtiger Kenntnisstand

Vor dem geschilderten Hintergrund der ausgeprägten Surfactant-Veränderungen beim ARDS erscheint es naheliegend, über eine Verbesserung der alveolären Surfactant-Funktion auch eine Stabilisierung des Gasaustausches bei diesen Patienten anzustreben. Die Realisation eines solchen Vorhabens ist auf zwei Wegen vorstellbar. Einerseits könnte durch pharmakologische Stimulation der

Pneumozyten Typ II versucht werden die Surfactant-Sekretion zu steigern. Bislang liegen jedoch noch keine klinischen Daten zu einem solchen Therapieansatz vor. Andererseits könnte man versuchen durch exogene Applikation natürlicher Surfactant-Präparationen, wie für das IRDS bereits etabliert, die gestörte alveoläre Surfactant-Funktion zu unterstützen. Für einen solchen Therapieansatz werden jedoch deutlich höhere Mengen als beim IRDS benötigt, um die inhibitorische Kapazität des Alveolarraumes unter den Bedingungen eines ARDS zu überspielen. Zu diesem therapeutischen Konzept liegen zur Zeit zwei Untersuchungen vor. So konnte Gregory durch repetitive, intratracheale Applikation von Survanta in einer kumulativen Dosis von 300 bis 800 mg/kg Körpergewicht eine Verbesserung des Gasaustausches und tendenziell auch eine Verbesserung der Überlebensrate bei Patienten mit ARDS zeigen (16). Von der eigenen Arbeitsgruppe wurde zunächst bei 10 Patienten (62) die Effizienz und Sicherheit einer bronchoskopischen Applikation einer bovinen Surfactant-Präparation bei Patienten mit schwerem ARDS und Sepsis untersucht. Mittlerweile konnten die Erfahrungen in einem multizentrischen Ansatz auf 27 Patienten erweitert werden (submitted). Alle Patienten erfüllten ECMO-Kriterien mit einem mittleren Murray-Score von 3,3, die Behandlung erfolgte in allen Fällen innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen der Erkrankung. Bronchoskopisch wurden 300 mg/kg KG Alveofact auf alle Segmente beider Lungen verteilt, die mittlere Gesamtdosis lag bei 22,5 g in 375 ml physiologischer Kochsalzlösung. Diese initiale Applikation konnte durch eine zweite Gabe von 200 mg/kg KG innerhalb 18–24 Stunden augmentiert werden. Messungen des Gasaustausches inklusive der Ventilations-Perfusions-Verteilung mittels multiple inert gas elimination technique (MIGET), der Hämodynamik und eine BAL wurden vor und nach der



Surfactant-Applikation durchgeführt. Der Oxygenierungsindex ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ) der Patienten konnte durch die Surfactant-Applikation im Mittel von 85 mmHg auf 200 mgHg angehoben werden (Abb. 5). Diese Oxygenierungsverbesserung wurde in erster Linie durch eine Reduktion des intrapulmonalen Shunt-Flusses verursacht, der von 42 auf 20% des Herzminutenvolumens gesenkt werden konnte. Über 2/3 der Patienten reagierten mit einem Anstieg des  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  um 25%. Dieser Effekt ging bei 7 Patienten im Verlauf der folgenden Stunden verloren, konnte jedoch durch eine zweite Applikation von 200 mg/kg KG dauerhaft abgefangen werden. Die initial durchgeführte BAL zeigte schwere Veränderungen der Surfactant-Komposition und der biophysikalischen Eigenschaften. Nach Durchführung der exogenen Surfactant-Therapie konnte eine deutliche Verbesserung, aber keine Normalisierung, des Phospholipid-Protein-Quotienten, des relativen Gehaltes an „large Surfactant aggregates“, des relativen Gehaltes an Phosphatidylcholin und der minimalen Oberflächenspannung in Abwesenheit und Anwesenheit der inhibitorischen BAL-Proteine beobachtet werden. Die Analysen der Ventilations-Perfusions-Verteilung belegten, daß durch die bronchoskopische Surfactant-Gabe atelektatische Bezirke wieder eröffnet wurden, der intrapulmonale Shunt-Fluß somit reduziert wurde und ein Anstieg der Bezirke mit niedrigem oder normalem Ventilations-Perfusions-Quotienten resultierte.

## Perspektiven

Zusammenfassend finden sich schwerste Veränderungen der alveolären Surfactant-Funktion beim ARDS, die zu den ausgeprägten Gasaustauschstörungen bei den betroffenen Patienten beitragen. Die transbronchiale Surfactant-Applikation könnte eine vielversprechende, sicher durchführbare und effektive Therapieoption für die exsudative Frühphase des ARDS darstellen. Ein hohes und/oder repetitives Dosisregime scheint aber erforderlich, um die inhibitorische Kapazität des Alveolarraumes unter den Bedingungen eines ARDS überwinden zu können.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde eine europäisch/amerikanische Multizenterstudie zur Überprüfung der Effektivität einer trachealen Applikation eines gentechnologisch hergestellten, SP-C-basierten, Surfactants abgeschlossen. Diese Studie ist noch nicht endgültig ausgewertet, doch scheint sich erneut die Effizienz einer exogenen Surfactant-Applikation zu bestätigen. Darüber hinaus wird zur Zeit der Einfluß dieser Surfactant-Präparation auf die Morbidität und Letalität beim ARDS in Europa und den USA multizentrisch in einer kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Phase III-Studie überprüft.

## Literatur

1. Akino T (1992) Lipid components of the surfactant system. In: Pulmonary Surfactant (Robertson B, van Golde LMG, Batenburg JJ, eds), pp 19–32, Elsevier Science Publishers Amsterdam
2. Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, Kirk W (1979) Increased surface tension favours pulmonary edema formation in anaesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest* 63:1015–1018
3. Bachofen M, Weibel EF (1982) Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3:35–56
4. Berggren P, Lachmann B, Curstedt T, Grossmann G, Robertson B (1986) Gas exchange and lung morphology after surfactant replacement in experimental adult respiratory distress syndrome induced by repeated lung lavage. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:321–328
5. Berry D, Ikegami M, Jobe A (1986) Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits. *J Appl Physiol* 61(5):1741–1748
6. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, Lynch K, LeMaire F, Zapol W, Chapman H (1990) Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 322:890–897
7. Bredenberg CE, Paskanik AM, Nieman GF (1983) High surface tension pulmonary edema. *J Surg Res* 34:515–523
8. Burkhardt A (1989) Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 140:513–524
9. Chapman HA, Reilly JJ, Kobzik L (1988) Role of plasminogen activator in degradation of extracellular matrix protein by live human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 137:412–419
10. Christner P, Fein A, Goldberg S, Lippmann M, Abrams W, Weinbaum G (1985) Collagenase in the lower respiratory tract of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 131:690–695
11. Cockshutt AM, Weitz J, Possmayer F (1990) Pulmonary surfactant-associated protein A enhances the surface activity of lipid extract surfactant and reverses inhibition by blood proteins in vitro. *Biochemistry* 29(36):8424–8429
12. Collaborative European Multicenter Study Group (1988) Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82:683–691
13. Evander E, Wollmer P, Jonson B, Lachmann B (1987) Pulmonary clearance of inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA: effects of surfactant depletion by lung lavage. *J Appl Physiol* 62(4):1611–1614
14. Fuchimukai T, Fuchiwara T, Takahashi A, Enhorning G (1987) Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *J Appl Physiol* 62(2):429–437
15. Goerke J, Clements JA (1986) Alveolar surface tension and lung surfactant. In: Handbook of physiology (Macklem PT, Mead J, eds.), pp 247–261 American Physiological Society, Bethesda
16. Gregory TJ, Gadek JE, Weiland JE, Hyers TM, Crim C, Hudson LD, Steinberg KP, Maunder RA, Spragg RG, Smith RM, Tierney DF, Gipe B, Longmore WJ, Moxley MA (1994) Survanta supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Abstract, *Am J Respir Crit Care Med* 149:A567
17. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whittsett JA, Reed CR, Fowler AA, Hudson LD, Maunder RJ, Crim C, Hyers TM (1991) Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 88:1976–1981

18. Gross NJ, Bublys V, D'Anza J, Brown C (1995) The role of  $\alpha$ 1-antitrypsin in the control of extracellular surfactant metabolism. *Am J Physiol* 268:L438–L445
19. Gross NJ, Schultz RM (1992) Requirements for extracellular metabolism of pulmonary surfactant: tentative identification of serine protease. *Am J Physiol* 262:L446–L453
20. Günther A, Bleyl H, Seeger W (1993) Apoprotein-based synthetic surfactants inhibit plasmic cleavage of fibrinogen in vitro. *Am J Physiol* 265:L186–L192
21. Günther A, Kalinowski M, Ellsner A, Seeger W (1994) Clot-embedded natural surfactant: kinetics of fibrinolysis and surface activity. *Am J Physiol* 267:L618–L624
22. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, Grimminger F, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Seeger W (2000) Alveolar fibrin formation due to enhanced procoagulant and antifibrinolytic capacities in severe pneumonia – comparison to ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 161:454–462
23. Günther AG, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, Temmesfeld B, Walmrath D, Morr H, Seeger W (1996) Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 153:176–184
24. Hall SB, Venkataraman AR, Whitsett JA, Holm BA, Notter RH (1992) Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants. *Am Rev Respir Dis* 145:24–30
25. Hallman M, Spragg R, Harrell JH, Moser KM, Gluck L (1982) Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 70:673–683
26. Hasleton PS (1983) Adult respiratory distress syndrome: a review. *Histopathology* 7:337–332
27. Hawgood S (1989) Pulmonary surfactant apoproteins: a review of protein and genomic structure. *Am J Physiol* 257 (Lung Cell Mol Physiol 1):L13–L22
28. Holm BA, Notter RH (1987) Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J Appl Physiol* 63(4):1434–1442
29. Huang YC, Fawcett TA, Moon RE, Fracia PJ, Simonson SG, Sane AC, Piantadosi CA, Young SL (1992) Exogenous surfactant treatment improves  $V_A/Q$  abnormalities in hyperoxic lung injury. *Am Rev Respir Dis* 145:A609
30. Idell S, Gonzalez KK, Bradford H, MacArthur CK, Fein AM, Maunder RJ, Garcia JGN, Griffith DE, Weiland J, Martin TR, McLarty J, Fair DS, Walsh PN, Colman RW (1987) Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136: 1466–1474
31. Ikegami M, Jobe AH, Tabor BL, Rider ED, Lewis JF (1992) Lung albumin recovery in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *Am Rev Respir Dis* 145:1005–1008
32. Iwaarden JF van, Shimizu H, van Golde PHM, Voelker DR, van Golde LMG (1992) Rat surfactant protein D enhances the production of oxygen radicals by rat alveolar macrophages. *Biochem J* 286:5–8
33. Iwaarden JF van, Welmers B, Verhoef J, Haagsman HP, Golde van LMG (1990) Pulmonary surfactant protein A enhances the host-defense mechanism of rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2:91–98
34. Jefferies AL, Coates G, O'Brodivich H (1984) Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 311:1075–1080
35. Kaneko T, Sato T, Katsuya H, Miyauchi Y (1990) Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid. *Crit Care Med* 18:77–83
36. Kobayashi T, Ganzuka M, Taniguchi J, Nitta K, Murakami S (1990) Lung lavage and surfactant replacement for hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:216–221
37. Kobayashi T, Nitta K, Ganzuka M, Inui S, Grossmann G, Robertson B (1991) Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid. *Pediatric Research* 29(4):353–356
38. Kuroki Y, Mason R, Voelker D (1988) Pulmonary surfactant apoprotein A structure and modulation of surfactant secretion by rat alveolar type II cells. *J Biol Chem* 263(7):3388–3394
39. Lamm WJE, Albert RK (1990) Surfactant replacement improves lung recoil in rabbit lungs after acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 142:1279–1283
40. Lee CT, Fein AM, Lippmann M, Holtzman H, Kimbel, Weinbaum G (1981) Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 304:192–196
41. Lewis JF, Ikegami M, Higuchi R, Jobe A, Absolom D (1991) Nebulized vs. instilled exogenous surfactant in an adult injury model. *J Appl Physiol* 71(4): 1270–1276
42. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH (1992) Metabolism of exogenously administered surfactant in the acutely injured lungs of adult rabbits. *Am Rev Respir Dis* 145:19–23
43. Nakstad B, Lydberg T, Skjonsberg OH, Boye NP (1990) Local activation of the coagulation and fibrinolysis systems in lung disease. *Thromb Res* 57:827–838
44. Nakstad B, Boye NP, Lydberg T (1987) Procoagulant activities in human alveolar macrophages. *Eur J Respir Dis* 71: 459–471
45. Nieman GF, Bredenberg CE (1985) High surface tension pulmonary edema induced by detergent aerosol. *J Appl Physiol* 58(1):129–136
46. Nieman GF, Goyette D, Paskanik A, Brendenberg C (1990) Surfactant displacement by plasma lavage results in pulmonary edema. *Surgery* 107:677–683
47. Petty TL, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE (1979) Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 75(5):571–576
48. Petty TL, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE (1979) Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 75(5):571–578
49. Pison U, Seeger W, Buchhorn R, Joka T, Brand M, Obertacke U, Neuhof H, Schmit-Neuerburg KP (1989) Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am Rev Respir Dis* 140:1033–1039
50. Possmayer F (1988) A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis* 138:990–996
51. Revak SD, Merritt TA, Degryse E, Stefani L, Courtney M, Hallman M, Cochrane CG (1988) Use of human surfactant low molecular apoproteins in the reconstitution of surfactant biologic activity. *J Clin Invest* 81:826–833
52. Robertson B, Lachmann B (1988) Experimental evaluation of surfactants for replacement therapy. *Exp Lung Res* 14:279–310
53. Seeger W, Ellsner A, Günther A, Kraemer H-J, Kalinowski HO (1993) Lung surfactant phospholipids associate with polymerizing fibrin: loss of surface activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9: 213–220
54. Seeger W, Günther A, Thede C (1992) Differential sensitivity to fibrinogen-inhibition of SP-C versus SP-B based surfactants. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol 5):L286–L291*
55. Seeger W, Hübel J, Klapettek K, Pison U, Obertacke U, Joka T, Roka L (1991) Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage of severely traumatized patients – relation to the development of acute respiratory distress. *Thromb Res* 61:53–64
56. Seeger W, Stöhr G, Wolf HRD, Neuhof H (1985) Alteration of Surfactant function due to protein leakage: Special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 58(2):326–338
57. Seeger W, Thede C, Günther A, Grube C (1991) Surface properties and sensitivity to protein-inhibition of a recombinant apoprotein C-based phospholipid mixture in vitro – comparison to natural surfactant. *Biochim Biophys Acta* 1081: 45–52

58. Strohmaier W, Redl H, Schlag G (1990) Studies of the potential role of a semi-synthetic surfactant preparation in an experimental aspiration trauma in rabbits. *Exp Lung Res* 16:101–110
59. Tenner AJ, Robinson SL, Borchelt J, Wright JR (1989) Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to C1q, can enhance FcR- and CR1-mediated phagocytosis. *J Biol Chem* 264(23):13923–13928
60. Tierney DF, Johnson RP (1965) Altered surface tension of lung extracts and lung mechanics. *J Appl Physiol* 20(6):1253–1260
61. van Daal GJ, So KL, Gommers D, Eijking EP, Fizez RB, Sprenger MJ, van Dam DW, Lachman B (1991) Intratracheal surfactant administration restores gas exchange in experimental adult respiratory distress syndrome associated with viral pneumonia. *Anesth Analg* 72:589–595
62. Walmrath D, Günther A, Ghofrani AG, Schermuly R, Schneider T, Grimminger F, Seeger W (1996) Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*:154:57–62
63. Whitsett JA, Baatz JE (1992) Hydrophobic surfactant proteins SP-B and SP-C: molecular biology, structure and function. In: *Pulmonary Surfactant* (Robertson B, van Golde LMG, Batenburg JJ, eds), pp 33–54, Elsevier Science Publishers Amsterdam
64. Wissel H, Looman AC, Fritzsche I, Rüstow B, Stevens PA (1996) SP-A-binding protein BP55 is involved in surfactant endocytosis by type II pneumocytes. *Am J Appl Physiol* 271:L432–L440
65. Yu SH, Possmayer F (1988) Comparative studies on the biophysical activities of the low-molecular-weight hydrophobic proteins purified from bovine pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta* 961:337–350
66. Zelter M, Escudies BJ, Hoeffel JM, Murray JF (1990) Effects of aerosolized artificial surfactant on repeated oleic acid injury in sheep. *Am Rev Respir Dis* 141:1014–1019