

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

In-vitro-Studien zum Einfluss der nicht-invasiven
Atemunterstützung auf die Atemgaskonditionierung
bei Neugeborenen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Ullrich

aus Lich

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch).....	1
Abstract (English).....	2
1. Einführung	3
2. Methodik	5
2.1. Neonatales Modell der Atemgaskonditionierung	5
2.2. Messprotokoll ohne Atemunterstützung und unter nCPAP	5
2.3. Messprotokoll bei der High-Flow-Anwendung	6
2.4. Messprotokoll unter nHFOV.....	6
2.5. Statistische Auswertung	6
3. Ergebnisse.....	7
3.1. Einfluss von Mundöffnung und Atemfrequenz auf die oropharyngeale T und aF während nicht unterstützter Spontanatmung.....	7
3.2. Einfluss von Mundöffnung und Atemgaskonditionierung auf die oropharyngeale T und aF während nCPAP	7
3.3. Einfluss von Flowrate und Mundleck auf die oropharyngeale T und aF während der High-Flow-Anwendung	7
3.4. Einfluss von Frequenz, Amplitude und I:E-Verhältnis auf die oropharyngeale T und aF unter nHFOV.....	8
4. Diskussion.....	9
4.1. Eigenschaften des Modells.....	9
4.2. Oropharyngeale Atemgasbedingungen während nicht-unterstützter Spontanatmung.....	9
4.3. Einfluss des Mundlecks und der Atemgaskonditionierung auf die Atemgasbedingungen unter nCPAP	10
4.4. Einfluss von Flowrate und Mundleck auf die Atemgaskonditionierung bei der High-Flow-Anwendung	11
4.5. Einfluss der Parametereinstellungen auf die Atemgasbedingungen unter nHFOV	12
4.6. Bedeutung für die Klinik	13
4.7. Grenzen des in-vitro Modells	14
5. Schlussfolgerungen.....	15
Literaturverzeichnis	16
Eidesstattliche Versicherung	21
Publikation 1.....	24
Publikation 2.....	25
Publikation 3.....	26
Lebenslauf	27
Publikationsliste	28
Danksagung	30

Abstract (Deutsch)

Einleitung

Die Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases ist bei allen Formen der nicht-invasiven Atemunterstützung von besonderer Bedeutung, da eine inadäquate Atemgaskonditionierung zur Austrocknung der oberen Luftwege führt. Mukoziliäre Dysfunktion, Infektionen und Atemwegsobstruktion durch visköse Sekrete können die Folge sein. Bei Neugeborenen ist bisher nur wenig über den Einfluss von Beatmungseinstellungen und Mundlecks auf die Atemgaskonditionierung bei diesen Beatmungsformen bekannt. Die vorliegenden Arbeiten hatten daher das Ziel, den Einfluss dieser Faktoren auf die oropharyngeale Feuchte und Temperatur während der nicht-invasiven Atemunterstützung zu untersuchen.

Methodik

Es wurde ein neuartiges neonatales in-vitro-Modell entwickelt, das oropharyngeale Gasbedingungen, Spontanatmung und Mundlecks unter nicht-invasiver Atemunterstützung simuliert. Anhand dieses Modells wurden verschiedene klinisch relevante Beatmungsszenarios unter nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)-Therapie, mit einer High-Flow-Nasenbrille und während der nasalen Hochfrequenzoszillation (nasal high-frequency oscillatory ventilation = nHFOV) untersucht. Zur Konditionierung des Atemgases wurde ein beheizter Luftbefeuchter verwendet. Die Messung von Temperatur und Feuchte innerhalb des Oropharynxmodells erfolgte mit einem digitalen Thermo-Hygrosensor.

Ergebnisse

In allen Experimenten konnten im Modelloropharynx stabile Atemgasbedingungen simuliert werden. Ohne Atemunterstützung wurden bei einer Atemfrequenz von 60 min^{-1} physiologische Werte für absolute Feuchte (aF) und Temperatur (T) erreicht ($aF=33,7 \pm 0,6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$, $T=32,1 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$). Unter nCPAP führte ein Mundleck in drei unterschiedlichen Szenarios der Atemgaskonditionierung stets zu einer Reduktion der aF ($p<0,001$). Unter High-Flow-Therapie führte ein Anstieg des Gasflows bis $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ zu einem signifikanten Anstieg von aF und T (je $p<0,001$) ohne Einfluss der Mundöffnung. Bei Erhöhung des Gasflows auf $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ hatte das Mundleck einen negativen Einfluss auf aF und T (jeweils $p=0,001$). Eine Erhöhung der nHFOV-Amplitude und eine Reduktion der Frequenz führte jeweils zu einer Reduktion von aF und T im neonatalen Oropharynxmodell (je $p<0,001$). Unter nHFOV mit einer Amplitude von $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ und einer Frequenz von 7 Hz fiel die aF gegenüber nCPAP von $39,3 \pm 1,3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ auf $34,7 \pm 0,5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ ab. Die Erhöhung des Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration der nHFOV-Oszillationen bewirkte ebenfalls eine Reduktion der aF und T ($p=0,003$).

Schlussfolgerung

Das neue in-vitro-Modell der neonatalen Atemgaskonditionierung ist geeignet, die oropharyngealen Gasbedingungen unter nicht-invasiver Atemgasunterstützung zu simulieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Atemgaskonditionierung unter nCPAP und mit High-Flow-Nasenbrille deutlich eingeschränkt ist, wenn Leckbedingungen herrschen. Unter nHFOV führten alle Einstellungen, die auf eine verbesserte Ventilation abzielen (Hohe Amplituden, niedrige Frequenzen und hohe Inspirations-zu-Expirations-Raten) zu einer schlechteren Befeuchtung. Zukünftige Arbeiten sollten daher die Optimierung der Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases während der nicht-invasiven Atemunterstützung zum Ziel haben.

Abstract (English)

Introduction

Heated humidification of the breathing gas is paramount during all forms of non-invasive respiratory support since inadequate gas conditioning may lead to desiccation of the upper airways. This may result in mucociliary dysfunction, infections or airway obstruction by viscous secretions. To date, little is known about the influence of parameter settings and mouth leaks on gas conditioning during these modes of respiratory support in neonates. Thus, the present work is dedicated to the influence of these factors on oropharyngeal temperature and humidity during non-invasive respiratory support.

Methods

A novel neonatal bench model was developed, able to simulate physiological oropharyngeal gas conditions, spontaneous breathing and mouth leaks during non-invasive respiratory support. Clinically relevant scenarios of neonatal nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), high-flow nasal cannula (HFNC) and nasal high-frequency oscillatory ventilation (nHFOV) application were tested. A heated humidifier was used to condition the breathing gas. Temperature and humidity were measured inside the model oropharynx with a digital thermohygrosensor.

Results

In all experiments, stable oropharyngeal gas conditions could be simulated. During unsupported breathing and a respiratory rate of 60 min^{-1} , physiological values of absolute humidity (AH) and temperature (T) were reached ($\text{AH}=33.7 \pm 0.6 \text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$, $\text{T}=32.1 \pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$). With nCPAP, a mouth leak invariably led to reductions in oropharyngeal absolute humidity (AH) ($p<0,001$) in three different scenarios of gas conditioning. During HFNC an increase of flow up to $6 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ resulted in an increase of AH and T ($p<0.001$, respectively) with no influence of mouth opening. At a flow of $8 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, however, a mouth leak had a negative impact on AH and T ($p=0.001$, respectively). Increasing nHFOV amplitude and decreasing nHFOV frequency led to a reduced AH and T in the model oropharynx ($p<0.001$, respectively). At an nHFOV amplitude of $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ and a frequency of 7 Hz , AH was reduced to $34.7 \pm 0.5 \text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ in comparison to $39.3 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ during nCPAP. Increasing the inspiratory-to-expiratory ratio also led to reductions in AH and T ($p=0,003$).

Conclusion

This new bench model of neonatal gas conditioning is suited to simulate oropharyngeal gas conditions during non-invasive respiratory support. The results show that during nCPAP and HFNC, gas conditioning is considerably impaired in the presence of mouth leaks. During nHFOV, all parameter settings aiming at an intensification of ventilation (high amplitudes, low frequencies and high I:E ratios) resulted in an impairment of humidification. Future studies should be dedicated to optimizing heated humidification during non-invasive respiratory support.

1. Einführung

Die Atemwege des Menschen spielen bei der Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases während der Einatmung eine herausragende Rolle (1). Unter normalen Bedingungen wird dabei die eingeatmete Luft im menschlichen Respirationstrakt erwärmt und befeuchtet, sodass in den Alveolen eine konstante Temperatur von 37 °C und eine relative Feuchtigkeit von 100% herrschen (2–4). Durch invasive Beatmung über einen Endotrachealtubus oder eine Tracheostomie wird der größte Teil der für den physiologischen Gas- und Wärmeaustausch zuständigen Atemwege umgangen. Das Atmen von zu trockener, kühlerer Luft kann dann zum Verlust der physiologischen Wärme und Feuchtigkeit, mukoziliärer Dysfunktion, überschießender Schleimproduktion, Atemwegsobstruktion durch Sekretverhalt, Atelektasen und zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen (1,3,5,6). Der Einfluss von unterschiedlichen Methoden der nicht-invasiven Atemunterstützung auf die Atemgaskonditionierung ist noch wesentlich komplexer. Beispiele bei Neonaten sind die nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)-Therapie, sowie die Anwendung der High-Flow-Nasenbrille und der nasalen Hochfrequenzoszillation (nasal high-frequency oscillatory ventilation = nHFOV). Einerseits kann bei Einsatz nasaler und oronasaler Interfaces im Gegensatz zur invasiven Beatmung ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustausch entlang der oberen Luftwege erfolgen (7). Andererseits werden bei den genannten Methoden üblicherweise hohe Gasflows eingesetzt, die vor allem unter Leckbedingungen zur Überforderung der physiologischen Atemgasbefeuchtung führen können (8,9).

Nicht-invasive Methoden der Atemunterstützung finden bei Neugeborenen eine breite Anwendung, und sind dabei sowohl zur Therapie einer Ateminsuffizienz unmittelbar nach der Geburt als auch zur Verhinderung von Extubationsversagen im Anschluss an eine invasive Beatmung geeignet (7,10–12). Die inadäquate Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases kann allerdings zur Atemwegsobstruktion durch eintrocknende Bronchialsekrete führen (13). Trotz der herausragenden Bedeutung der Atemgasbefeuchtung für den Erfolg einer nicht-invasiven Atemunterstützung, liegen zu diesem Thema bisher nur wenige Untersuchungen vor.

Eine in-vitro-Studie von Roberts et al. konnte bei der Testung an einem neonatalen Modell zeigen, dass die Atemgaskonditionierung unter nCPAP und High-Flow-Therapie bei der Benutzung verschiedener Atemgasbefeuchter empfohlene Werte erreicht

(14). In ihrem statischen Modell wurde jedoch weder die Spontanatmung des Neugeborenen simuliert, noch der Einfluss des Mundlecks untersucht (15). Letzteres wäre jedoch für die Atemgaskonditionierung von besonderer Bedeutung, da bei der nCPAP-Therapie im Erwachsenenalter gezeigt werden konnte, dass solche Lecks die Atemgaskonditionierung erschweren (8,9). Wir vermuteten daher, dass die Atemgaskonditionierung beim neonatalen nCPAP und bei der High-Flow-Therapie ebenfalls durch Mundlecks beeinträchtigt wird. Zur Atemgaskonditionierung unter nHFOV liegen bislang noch keine Daten vor. Bei der nHFOV handelt es sich um eine neuartige non-invasive Beatmungsmethode, die zunehmende Verbreitung in der neonatologischen Intensivmedizin findet und vor allem bei Frühgeborenen eingesetzt wird (16–18). Die Hochfrequenzoszillationen werden durch ein Beatmungsgerät generiert und per nasalem Interface übertragen. Dabei kommt es zu einer Überlagerung mit der Spontanatmung des Neugeborenen. NHFOV muss demnach nicht mit der Patientenatmung synchronisiert werden (19). Da es die CO₂-Auswaschung aus dem Respirationstrakt verbessert (11,20,21), kann es als Alternativmethode nach dem Versagen einer anderen non-invasiven Beatmungsform eingesetzt werden. NHFOV reduziert die Häufigkeit von Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien (11) und konnte bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom die Zahl der notwendigen Intubationen verringern (22). Da alle klinischen Daten zur nHFOV bei Neugeborenen aus Pilotstudien (20,22,23) oder Fallserien (11,21,24,25) stammen, ist allerdings bisher nur wenig über langfristige Therapieverläufe und mögliche Nebenwirkungen bekannt (26). Eine aktuelle Umfrage auf neonatologischen Intensivstationen in 5 europäischen Ländern identifizierte hochvisköse Sekrete und Atemwegsobstruktionen aufgrund dieser Sekrete als spezifische Nebenwirkungen der nHFOV-Therapie (18). Diese Beobachtung deutet auf eine Austrocknung der oberen Atemwege unter nHFOV hin. Wir vermuteten daher, dass die Atemgaskonditionierung aufgrund der speziellen Eigenschaften der Oszillationswellen (die durch Frequenz, Amplitude und Inspirations-zu-Expirations- (I:E-) Verhältnis definiert sind) unter nHFOV negativ beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es daher, ein neonatales in-vitro-Modell der oropharyngealen Atemgaskonditionierung zu entwickeln, um im Modell den Einfluss verschiedener non-invasiver Beatmungsmethoden (nCPAP, High-Flow und nHFOV), und den Einfluss des Mundlecks unter Verwendung klinisch relevanter Beatmungsparemeter zu untersuchen.

2. Methodik

2.1. Neonatales Modell der Atemgaskonditionierung

Alle Modellversuche wurden unter kontrollierten Raumluftbedingungen im Atemfunktionslabor der Klinik für Neonatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Spontanatmung und Gaszusammensetzung im Modell-Oropharynx (hohler Ball aus Polyvinylchlorid, Nr. 766, Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH, Deutschland; Details und Abmessungen siehe Publikation) wurden durch ein aktives mechanisches Lungenmodell (Tidalvolumen: 15 mL, Compliance: 5.5 mL kPa⁻¹, Resistance: 4.17 kPa s L⁻¹) (27) in Verbindung mit einem selbstgebauten Luftbefeuchter simuliert. Die Atemfrequenz (AF) des Lungenmodells war stufenlos regulierbar.

Lungenmodell, Luftbefeuchter und Schlauchverbindungen wurden in einem auf 37° C erwärmten Inkubator platziert, um Kondensationsverluste zu vermeiden. Der Modell-Oropharynx befand sich außerhalb des Inkubators. Eine Öffnung des Gummiballs, die mittels eines Silikonstopfens luftdicht verschlossen werden konnte, ermöglichte die Simulation des Mundlecks. Darüber hinaus wurden zwei weitere, 5 mm messende Löcher gebohrt, an denen die jeweiligen Beatmungsinterfaces angeschlossen wurden. Temperatur (T), relative Feuchte (rF) und absolute Feuchte (aF) wurden innerhalb des Modell-Oropharynx mit einem digitalen Thermo-Hygrosensor und der dazugehörigen Software erfasst (HYT-939 digitaler Thermo-Hygrosensor und USB LabKit HYT, IST AG, Ebnat-Kappel, Schweiz). In den jeweiligen Experimenten wurden pro Versuchsbedingung je nach Messprotokoll 5 oder 10 Messwiederholungen durchgeführt. Vor jeder Messung wurde der Modell-Oropharynx solange mit Trockenluft aus dem Raumsystem ausgewaschen, bis die rF im Modell <1% betrug. Jede Einzelmessung erfolgte frühestens nach 20 Minuten, sobald im System ein Gleichgewichtszustand erreicht wurde.

2.2. Messprotokoll ohne Atemunterstützung und unter nCPAP

Im ersten Versuchsaufbau wurde das Modell nativ jeweils mit einer AF von 30 min⁻¹, 60 min⁻¹ und 90 min⁻¹ mit und ohne Mundleck getestet.

Im zweiten Versuchsaufbau lieferte ein VN500 Beatmungsgerät (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) continuous positive airway pressure (CPAP) über nasale Prongs mit einem Druck von 5 cm H₂O. Das Atemgas im CPAP-System wurde durch einen in der klinischen Routine üblichen Atemgasbefeuchter konditioniert (MR850AGU, Fisher & Paykel Healthcare Ltd., Auckland, Neuseeland). Es wurden verschiedene Szenarien der Befeuchtungseinstellung getestet (keine Atemgaskonditionierung, Erhitzen ohne

Befeuchtung des Atemgases und vollständige Atemgaskonditionierung), jeweils mit offenem und geschlossenem Mund.

2.3. Messprotokoll bei der High-Flow-Anwendung

Bei den Untersuchungen zur High-Flow-Therapie wurde Raumluft aus dem Wandsystem mit einem Flowmeter dosiert, und über den genannten MR850 Atemgasbefeuchter mit einem Optiflow-Junior High-Flow-System (Fisher & Paykel Healthcare Ltd., Auckland, Neuseeland) verbunden. Es wurden Messungen bei 0, 4, 6 und 8 L*min⁻¹, jeweils mit offenem und geschlossenem Mund, durchgeführt. Die bei den jeweiligen Flow-Einstellungen auftretenden oropharyngealen Drücke wurden separat mit einem mobilen Druckmesser erfasst (halstrup KAL84, halstrup-walcher GmbH, Kirchzarten, Germany).

2.4. Messprotokoll unter nHFOV

In dieser Studie wurde mit dem Beatmungsgerät Leoni Plus (Heinen & Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) die neonatale nHFOV- und nCPAP-Therapie simuliert, in Verbindung mit dem genannten MR850 Atemgasbefeuchter. Als Interface wurden binaasale Prongs verwendet. Das Beatmungsgerät war in allen Versuchen auf einen konstanten Basisflow von 7 L*min⁻¹ sowie auf einen mittleren Beatmungsdruck von 8 cm H₂O eingestellt. In einer ersten Messreihe wurden alle Amplituden-Frequenz-Kombinationen der Amplituden 10, 20, und 30 cm H₂O mit Frequenzen von 7, 10 und 13 Hz bei einem konstanten I:E-Verhältnis von 33:66 getestet. In einer zweiten Messreihe wurden I:E-Raten von 25:75, 33:66 und 50:50 bei einer konstanten Frequenz von 10 Hz und einer Amplitude von 20 cm H₂O getestet. Außerdem wurden Vergleichsmessungen mit nCPAP durchgeführt. Die bei den jeweiligen Einstellungen gemessenen Atemwegsdrücke wurden bei laufender Beatmung am Beatmungsgerät erfasst.

2.5. Statistische Auswertung

Die aufgezeichneten Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung im Text und als Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall in den Grafiken dargestellt. Der Variationskoeffizient diente als Maß der Reproduzierbarkeit und wurde als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Die Reliabilität der Messungen wurde mithilfe des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (absolute Übereinstimmung) quantifiziert. Es wurden nach Maßgabe der Messdaten parametrische und nicht-parametrische Tests verwendet (parametrisch: einfaktorielle und zweifaktorielle ANOVA, Student's T-Test mit Bonferroni-Korrektur; nicht-parametrisch: Kruskal-Wallis-Test). Die Flowabhängigkeit

und der Einfluss des Mundlecks unter High-Flow-Anwendung wurden mit einer bivariaten Regressionsanalyse sowie dem Pearson Korrelationskoeffizienten (r) untersucht. Ein p -Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3. Ergebnisse

In allen Versuchen mit Atemunterstützung war das Atemgas fast vollständig gesättigt (Mediane $r_F > 99,9\%$). Aufgrund des physikalischen Zusammenhangs zwischen T , r_F und aF hatten veränderte Parametereinstellungen daher gleichlaufende Effekte auf T und aF (28).

3.1. Einfluss von Mundöffnung und Atemfrequenz auf die oropharyngeale T und aF während nicht unterstützter Spontanatmung

Während der Modelltestung ohne Atemunterstützung gab es keinen Effekt der Mundöffnung auf T und aF , allerdings zeigte sich ein Anstieg von T und aF mit Zunahme der eingestellten AF . Dieser Anstieg war größer, wenn die AF von 30 min^{-1} auf 60 min^{-1} erhöht wurde ($p < 0,001$ für T und aF) als bei der Erhöhung von 60 min^{-1} auf 90 min^{-1} ($p = 0,008$ für T , $p = 0,006$ für aF). Mit verschlossenem Mundleck und bei einer AF von 60 min^{-1} lagen die Absolutwerte für T und aF im Modelloropharynx bei $32,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$ und $33,7 \pm 0,6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$.

3.2. Einfluss von Mundöffnung und Atemgaskonditionierung auf die oropharyngeale T und aF während nCPAP

Bei den Untersuchungen unter nCPAP konnte in allen drei Szenarios ein negativer Einfluss der Mundöffnung auf die Atemgasbefeuchtung gezeigt werden.

Unter Erwärmung und Befeuchtung des nCPAP-Atemgases betrug die aF ohne Mundleck $42,6 \pm 0,9 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ gegenüber $35,7 \pm 1,9 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ mit Mundleck ($p < 0,001$). Unter nCPAP ohne Atemgaskonditionierung betrug die aF $23,2 \pm 2,0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ mit geschlossenem und $3,0 \pm 0,3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ mit offenem Mund ($p < 0,001$).

3.3. Einfluss von Flowrate und Mundleck auf die oropharyngeale T und aF während der High-Flow-Anwendung

Während der High-Flow-Therapie wurden im Modell-Oropharynx Drücke zwischen $0,08 \text{ cm H}_2\text{O}$ bei einem Flow von $4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ mit Mundleck und $1,7 \text{ cm H}_2\text{O}$ bei einem Flow von $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ohne Mundleck erreicht.

Mit Erhöhung des Gasflows auf $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ kam es zu einem Anstieg von T ($r = 0,969$ $p < 0,001$) und aF ($r = 0,968$ $p < 0,001$), die Mundöffnung hatte keinen Einfluss. Bei einem

Flow von $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ hingegen führte das Mundleck zu statistisch signifikanten Reduktionen von T und aF (jeweils $p=0,001$). Mit Mundleck kam es zwischen $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ und $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ zu keinem weiteren Anstieg von T und aF. Die bivariate Regressionsanalyse ergab eine lineare Flowabhängigkeit von T und aF bei geschlossenem Mund sowie eine nicht-lineare Flowabhängigkeit von T und aF bei offenem Mund mit einem Plateau bei $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

3.4. Einfluss von Frequenz, Amplitude und I:E-Verhältnis auf die oropharyngeale T und aF unter nHFOV

Der vom Beatmungsgerät erfasste Atemwegsdruck betrug unter nCPAP $2,5 \text{ cm H}_2\text{O}$ und reichte unter nHFOV von $3,0$ bis $5,5 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Unter nCPAP betragen die Absolutwerte für T und aF $34,8 \pm 0,6 \text{ }^\circ\text{C}$ und $39,3 \pm 1,3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$. Die Verwendung des nHFOV-Modus führte demgegenüber bei allen getesteten nHFOV-Parametereinstellungen zu signifikant niedrigeren T und aF-Werten (jeweils $p < 0,001$). Dabei hatte im Speziellen die Reduktion der nHFOV-Frequenz und die Erhöhung der Amplitude einen negativen Einfluss auf T und aF im Modell-Oropharynx ($p < 0,001$). Diese Einflüsse waren nichtlinear und es ergaben sich signifikante Interaktionen der Effekte von Frequenz und Amplitude auf T ($p=0,018$) und aF ($p=0,03$). Bei Frequenzen über 10 Hz waren die Reduktionen von T und aF nicht mehr länger von der eingestellten Frequenz, sondern lediglich von der eingestellten Amplitude abhängig.

Der niedrigste Absolutwert für aF trat auf, wenn die höchste Amplitude ($30 \text{ cm H}_2\text{O}$) mit der niedrigsten Frequenz (7 Hz) kombiniert wurde. Bei dieser Einstellung fiel aF auf einen Minimalwert von $34,7 \pm 0,5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ ab, was einer maximalen Reduktion von $4,6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ im Vergleich zu nCPAP entspricht.

In der zweiten Messreihe wurde der Einfluss des I:E-Verhältnisses auf T und aF bei einer konstanten nHFOV-Frequenz von 10 Hz und einer konstanten Amplitude von $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ untersucht. Eine Erhöhung des I:E-Verhältnisses führte hierunter zu einem Abfall von T und aF (jeweils $p=0,03$). Im paarweisen Mehrfachvergleich hatte lediglich die Erhöhung des I:E-Verhältnisses von $25:75$ auf $50:50$ einen kleinen, jedoch statistisch signifikanten Einfluss auf die aF ($p=0,003$).

4. Diskussion

Zusammenfassend wurde in den vorliegenden Untersuchungen ein neuartiges in-vitro-Modell etabliert, das die physiologischen Gasbedingungen im neonatalen Oropharynx simuliert. Dabei wurden die Spontanatmung des Neugeborenen und das Auftreten von Mundlecks besonders berücksichtigt. Mithilfe des Modells ist es möglich, den Einfluss von verschiedenen non-invasiven Beatmungsmethoden und anderer Einflussfaktoren auf die oropharyngealen Gasbedingungen zu untersuchen. In den vorliegenden Experimenten konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Atemgaskonditionierung während nCPAP und bei der High-Flow-Anwendung unter Leckbedingungen signifikant eingeschränkt wird. Außerdem konnte demonstriert werden, dass bei der Beatmung mit nHFOV intensivierete Parametereinstellungen zu einer deutlichen Austrocknung und Abkühlung des Atemgases führen.

4.1. Eigenschaften des Modells

Das neue Modell integriert bekannte Komponenten, wie die Verwendung einer thermostabilen Inkubatorumgebung (14), die Messung mittels eines miniaturisierten Thermo-Hygrometers (29), sowie die Simulation eines Mundlecks (30). Zusätzlich wurde durch die Zuschaltung eines internen Atemgasbefeuchters in Verbindung mit einem mechanischen Lungenmodell die Simulation der spontanen Ausatmung von erhitzter und befeuchteter Luft in den Oropharynx ermöglicht.

4.2. Oropharyngeale Atemgasbedingungen während nicht-unterstützter Spontanatmung

Während in vorherigen in-vitro Studien die Atemgaskonditionierung zumeist unter mechanischer Beatmung im geschlossenen System untersucht wurde (31–33), war in den vorliegenden Versuchen die Simulation physiologischer Atemgasbedingungen in einem offenen System, unter Leckbedingungen und Spontanatmung, das Ziel.

Die genauen physiologischen Gasbedingungen im neonatalen Oropharynx sind nicht bekannt. Allerdings müssen auch hier, ähnlich wie bei Erwachsenen, Temperatur- und Feuchtgradienten aufrechterhalten werden, sodass die alveoläre Temperatur vermutlich etwa 37°C und die alveoläre absolute Feuchte etwa 44 g*m⁻³ betragen (2). Ingelstedt und Istvam präsentierten Daten einer 1942 erschienen Studie, die nahelegen, dass Erwachsene, die Raumluft atmen, eine nasopharyngeale T von etwa 31°C, rF von 95% und aF von etwa 31 g*m⁻³ aufrechterhalten (34). Eine ähnliche Studie von Keck et al. fand unter Benutzung von fortschrittlicheren Messinstrumenten ähnliche

Ergebnisse für die endinspiratorische Gaskonditionierung ($T=32,6\pm 1,5^{\circ}\text{C}$, $\text{RH}=90,3\pm 5,3\%$) (35). Primiano et al. fanden bei Messungen von T und aF im Oropharynx während der Spontanatmung durch den Mund minimale inspiratorische Werte von $T=28^{\circ}\text{C}$, $rF=75\%$ und $aF=21,0\text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ und maximale expiratorische Werte von $T=35,5^{\circ}\text{C}$, $rF=95\%$ und $aF=40,8\text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ (36). Im vorliegenden in-vitro-Modell lagen die Mittelwerte für T und aF während der nicht-unterstützten Spontanatmung innerhalb dieser Bereiche.

Ohne Atemunterstützung kam es im Modell zu einem Anstieg der oropharyngealen T und aF, wenn die AF von 30 min^{-1} auf 90 min^{-1} erhöht wurde. Dies steht im Widerspruch zu klinischen Studien, in denen eine Erhöhung der AF zu einer Reduktion der pharyngealen T und aF und einer Absenkung der isothermen Sättigungsgrenze führte (37). Folglich ist der von uns beobachtete Effekt einer Zunahme von T und aF mit zunehmender AF am ehesten als modellspezifisch anzusehen. Wir entschieden uns daher, in allen nachfolgenden Untersuchungen die AF konstant bei 60 min^{-1} (typisch für Neugeborene mit Atemwegserkrankungen) zu halten.

4.3. Einfluss des Mundlecks und der Atemgaskonditionierung auf die Atemgasbedingungen unter nCPAP

Die internationale Organisation für Normung (ISO) empfiehlt bei Patienten mit künstlichen Atemwegen die Verwendung von Gasen mit einer aF von mindestens $33\text{ g}\cdot\text{m}^{-3}$ (38). Wie erwartet zeigte sich, dass unter nCPAP bei regulärer Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases dem ISO-Standard entsprochen wird, bei fehlender Befeuchtung jedoch nicht. Eine in-vitro-Studie von Roberts et al. untersuchte ebenfalls die oropharyngeale T und aF mit einem MR850 Befeuchter unter nCPAP. Auch in ihrer Studie wurden unter nCPAP ISO-konforme oropharyngeale Gasbedingungen erreicht. Allerdings konnten die Autoren weder den Einfluss des Leckflows untersuchen, noch konnten sie wie in der vorliegenden Arbeit Spontanatmung simulieren (14).

Leckflows treten in der klinischen nCPAP-Anwendung bei Neugeborenen jedoch regelmäßig auf (15). Bei der CPAP-Therapie von Erwachsenen können sie zu einer deutlichen Einschränkung der Atemgaskonditionierung führen (8,39). Die durchgeführten Modelluntersuchungen zeigen eindrücklich, dass Leckbedingungen auch bei Neonaten zu drastischen Einschränkungen der oropharyngealen Feuchte führen können, insbesondere wenn die Erwärmung und Befeuchtung des Atemgases nicht regelrecht erfolgt.

4.4. Einfluss von Flowrate und Mundleck auf die Atemgaskonditionierung bei der High-Flow-Anwendung

Bei der Verwendung der High-Flow-Nasenbrille konnte bis zu einem Flow von $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ eine adäquate Befeuchtung erreicht werden. Dabei hatten Flow und Mundleck allerdings unterschiedliche Effekte auf T und aF.

Bei geschlossenem Mund korrelierten die Anstiege von T und aF mit einem Anstieg des Flows, passend zu den Ergebnissen von Roberts et al., die in ihrer Studie ebenfalls eine solche Korrelation feststellten (14). In unserer Studie konnte jetzt zusätzlich der Einfluss des Mundlecks auf die oropharyngealen Gasbedingungen erfasst werden. Bei geöffnetem Mund erreichten T und aF für Flows über $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ dabei jeweils ein Plateau als Hinweis auf eine eingeschränkte Gaskonditionierung. Passend zu den zuvor gefundenen Ergebnissen unter nCPAP resultierte die Mundöffnung also auch bei der High-Flow-Anwendung in einer eingeschränkten Gaskonditionierung, zumindest bei einem hohen Flow von $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. Dabei ist interessant, dass High-Flow-Brillen für Neugeborene ebenfalls mittels eines CPAP-artigen Effekts funktionieren (30) und dabei die pharyngealen Druckwerte linear mit dem applizierten Gasflow ansteigen (40). Hohe Gasflows sind wichtig für die klinische Wirksamkeit der High-Flow-Therapie, weil sie sowohl den CPAP-artigen Effekt verstärken als auch zu einer erhöhten CO_2 -Auswaschung des nasopharyngealen Totraums führen. Der CPAP-artige Effekt ist allerdings unter Leckbedingungen reduziert (30). Passend dazu wurden die höchsten oropharyngealen Druckwerte in der vorliegenden Studie bei einem Flow von $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ und geschlossenem Mund registriert.

Analog zu den Ergebnissen unter nCPAP führte ein Mundleck bei hohen Gasflows unter High-Flow-Anwendung also zu einer Einschränkung der Atemgaskonditionierung. Genaue Grenzwerte für die Befeuchtung und Erwärmung des Atemgases bei der High-Flow-Therapie sind aktuell noch Gegenstand der Diskussion. Während die American Academy of Pediatrics eine Konditionierung des Atemgases auf eine T von etwa 37°C und aF von $44 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ empfiehlt (41), fordert der ISO-Standard ein aF von $>33 \text{ g} \cdot \text{m}^{-3}$ (38). Ein aktueller Konsensus zur High-Flow-Nutzung empfiehlt als Zielwerte für eine optimale Erwärmung Werte von 34°C bis 37°C (10).

Trotz der deutlichen Reduktionen von T und aF durch die Mundöffnung entsprachen die in der vorliegenden Studie erzielten Werte somit also noch den ISO- und Oxford-Empfehlungen.

4.5. Einfluss der Parametereinstellungen auf die Atemgasbedingungen unter nHFOV

Mit den vorliegenden Ergebnissen konnten zum ersten Mal Daten zur Atemgasbefeuchtung bei der nHFOV-Therapie präsentiert werden. Dabei kam es bei allen nHFOV-Parametereinstellungen zu einer Einschränkung der Atemgasbefeuchtung im Vergleich zu nCPAP. Unter nHFOV führten niedrige Frequenzen, hohe Amplituden und eine hohes I:E-Verhältnis zu einer Einschränkung der Atemgaskonditionierung im Oropharynx. Im Messprotokoll wurden dabei bewusst nHFOV-Parameter gewählt, die nach aktuellen Umfragen typisch sind für die klinische Anwendung bei Neugeborenen (16,18). Unter nHFOV waren die gemessenen Atemwegsdrücke an den nasalen Prongs stets niedriger als der eingestellte mittlere Beatmungsdruck am Beatmungsgerät. Ähnliche Druckabsenkungen waren schon vorher unter nHFOV beobachtet worden (42) und hängen wahrscheinlich von den Eigenschaften des benutzten Beatmungsgerätes (43,44) und der Größe des Lecks ab. Interessanterweise waren die Atemwegsdrücke unter nHFOV dabei stets höher als unter nCPAP, möglicherweise aufgrund der zusätzlichen kinetischen Energie, die durch die Hochfrequenzoszillationen erzeugt wird. Der genaue Mechanismus hinter diesen Beobachtungen ist allerdings unbekannt. Unter nHFOV war die Atemgaskonditionierung im Vergleich zu nCPAP stets deutlich eingeschränkt. Dabei führten im Speziellen niedrige nHFOV-Frequenzen und hohe Amplituden zu einer Reduktion von T und aF. Interessanterweise konnten in vorhergehenden Studien zur invasiven high-frequency oscillatory ventilation bereits ähnliche Effekte der Oszillationswellen beschrieben werden. Shiba et al. (45) benutzten ein R100 Beatmungsgerät (Nihon Kohden Co., Tokio, Japan) in Verbindung mit einem Hummax II Befeuchter (Metran Co. Ltd., Saitama, Japan), um Frequenzen von 6, 8 und 10 Hz, sowie verschiedene Oszillationsvolumina in einem Erwachsenen-Lungenmodell zu testen. Niedrige Frequenzen und hohe Oszillationsvolumina hatten einen negativen Einfluss auf die Atemgaskonditionierung. Schiffmann et al. benutzten einen Babylog 8000 Plus (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) und MR730 AGM Befeuchter (Fisher and Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland) um den Wasserverlust in einem neonatalen Lungenmodell zu untersuchen, und fanden höhere Wasserverluste bei niedrigen Frequenzen und hohen Amplituden unter high-frequency oscillatory ventilation (46). In ähnlicher Weise zeigte sich in vorhergehenden in-vitro-Studien zur nHFOV, dass das oszillatorische Tidalvolumen und die CO₂-Auswaschung proportional zur Amplitude und invers proportional zur Frequenz sind

(42,47). Im Speziellen fanden Mukerji et al. (42), dass die CO₂-Auswaschung am effektivsten bei 6 und 8 Hz und einer Amplitude von 30 cm H₂O funktioniert, was eben jenen Beatmungseinstellungen entspricht, die in der vorliegenden Arbeit zur größten Einschränkung der Atemgaskonditionierung führten. Folglich scheint bei der nHFOV-Beatmung eine enge Verbindung zwischen der verbesserten CO₂-Auswaschung und einer gleichzeitigen Einschränkung der Atemgasbefeuchtung zu bestehen. Die thermodynamischen Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, sind komplex. Vermutlich fungiert der geöffnete Mund als Grenzfläche, an der sich bewegliche Gasteilchen per Thermodiffusion vermischen und an der es per Konduktion zum Wärmeaustausch kommt. Hypothetisch betrachtet, erleichtern die Hochfrequenzoszillationen somit das Eindringen von relativ kalten, trockenen Gasteilchen und ihre Diffusion in den Oropharynx anhand derselben Mechanismen, die auch den Gasaustausch unter nHFOV bestimmen (48). Die vorliegenden Messungen zeigten den negativen Einfluss einer Erhöhung des I:E-Verhältnisses auf die oropharyngeale Befeuchtung unter nHFOV. Dieser Effekt war kleiner als die Effekte von Frequenz und Amplitude auf T und aF. Allerdings lassen sich anhand der vorliegenden Daten keine Schlüsse auf mögliche Interaktionen zwischen Amplitude, Frequenz und I:E-Verhältnis ziehen, da dieses nur bei einer jeweils konstanten Amplitude und Frequenz erfasst wurde. De Luca et al. konnten zeigen, dass die Erhöhung des I:E-Verhältnisses von 33:66 auf 50:50 das Oszillationsvolumen erhöht, was in einer weiteren Studie derselben Gruppe außerdem mit einer verbesserten Ventilation assoziiert war (49,50). Folglich führte in der vorliegenden Studie ein I:E-Verhältnis, das mit einer verbesserten Ventilation assoziiert ist, gleichzeitig zu einer Einschränkung der Atemgaskonditionierung.

4.6. Bedeutung für die Klinik

Eine adäquate Atemgaskonditionierung spielt in der klinischen Anwendung eine bedeutende Rolle bei allen Formen der non-invasiven Atemunterstützung, da eine inadäquate Befeuchtung des Atemgases zur Eintrocknung von Sekreten, Atemwegsobstruktion, metaplastischen Veränderungen des respiratorischen Epithels und einer Verletzung der nasalen Mukosa führen kann (1,5). Außerdem ist zu beachten, dass es selbst bei Verwendung von gesättigtem Atemgas mit einer relativen Feuchte von 100% zu einer mukoziliären Dysfunktion kommen kann, wenn T und aF reduziert sind (51). Die vorliegenden Untersuchungen zeigten signifikante Einschränkungen der oropharyngealen T und aF unter nCPAP, bei der High-Flow-Anwendung und bei der nHFOV-Therapie während klinisch relevanter Szenarios. Im Speziellen unter nHFOV führten

alle Veränderungen der Beatmungsparameter, die eine Intensivierung der Ventilation zum Ziel hatten (niedrige Frequenz, hohe Amplitude, hohes I:E-Verhältnis) zu einer Verschlechterung der Atemgaskonditionierung. Einerseits wird in aktuellen Übersichtsarbeiten zur neonatalen nHFOV empfohlen, Frequenzen unter 8 Hz und ein I:E-Verhältnis von 50:50 zu verwenden, falls eine ausreichende CO₂-Auswaschung trotz erhöhter Amplituden nicht gewährleistet ist (17,26). Andererseits zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass bei Verwendung von nHFOV-Frequenzen unter 10 Hz mit hohen Amplituden und hohem I:E-Verhältnis die Atemgaskonditionierung ernsthaft eingeschränkt sein könnte. Falls dieser Effekt lediglich auf das Bestehen eines Mundlecks zurückzuführen wäre, könnte unter nCPAP, High-Flow-Therapie und nHFOV eine Austrocknung durch die Benutzung eines Kinnriemens oder durch einen Schnuller verhindert werden. Dies hätte den zusätzlichen Vorteil, dass die Mundokklusion den pharyngealen Druck aufrechterhält (52). Allerdings wurde die Unbedenklichkeit dieser Maßnahmen bislang noch nicht in klinischen Studien verifiziert, und ein Mundverschluss könnte darüber hinaus zu einer verschlechterten CO₂-Auswaschung führen (47). Neue Strategien zur Verbesserung der Atemgaskonditionierung im Beatmungskreislauf könnten die aufgezeigten Probleme in Zukunft vielleicht lösen (32,53). In der Zwischenzeit sollte in der klinischen Anwendung bei der intensivierten nHFOV-Therapie die unerwünschte Austrocknung der oberen Luftwege besonders berücksichtigt werden.

4.7. Grenzen des in-vitro Modells

Die Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse ist insgesamt begrenzt, da mit einem in-vitro-Modell gearbeitet wurde. Die komplexe Anatomie des neonatalen Oropharynx wurde dabei in einer sehr vereinfachten Form nachgebildet. Insbesondere war das Füllungsvolumen des Balls größer als das Atemzugvolumen des Lungenmodells, sodass die Totraumventilation einen wesentlichen Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben könnte. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei offenem Mund unter nCPAP-, High-Flow- und nHFOV-Therapie der hohe Basisflow eine kontinuierliche Auswaschung des expirierten Atemgases aus dem Oropharynx über das Mundleck bewirkt und somit den Einfluss der Totraumventilation reduziert (30). Im Modell war es nicht möglich, die komplexen Mechanismen des Feuchte- und Wärmeaustauschs, die entlang des neonatalen Atemtrakts stattfinden, getreu nachzubilden (2,4). Ferner war die Zusammensetzung und Verteilung des Gasgemischs im vorliegenden Modellaufbau nicht nachprüfbar, da lediglich mit einem Thermo-Hygrosensor gemessen wurde.

Modellspezifische Effekte durch eine inhomogene Gasverteilung im Oropharynx können somit nicht ausgeschlossen werden. Als Verbesserung des Modells wäre daher die Verwendung mehrerer Sensoren, u.a. am Eingang des Oropharynxmodells, empfehlenswert. Es wurde zudem nur ein einziges, konstant großes Mundleck untersucht, obwohl der Leckwiderstand über den Mund eines Neugeborenen stark variieren kann (54). Schließlich könnten die Ergebnisse durchaus gerätespezifisch sein. Eine Testung mit anderen Beatmungsgeräten (43,44), Befeuchtern (55) oder Nasenbrillen (14,50) könnte zu veränderten Ergebnissen führen und sollte daher in künftigen Untersuchungen angestrebt werden.

5. Schlussfolgerungen

In den vorliegenden Studien konnte ein neues in-vitro-Modell der neonatalen Atemgaskonditionierung etabliert werden, das physiologische Atemgasbedingungen unter Spontanatmung und Leckbedingungen simuliert. Mithilfe des Modells konnte gezeigt werden, dass unter Leckbedingungen die Atemgaskonditionierung unter nCPAP und bei der High-Flow-Anwendung eingeschränkt ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Neugeborene durch eine intensivierete nHFOV-Beatmung (mit hohen Amplituden, niedrigen Frequenzen und hohem I:E-Verhältnis) einem deutlich erhöhten Risiko der beatmungsassoziierten Austrocknung der oberen Luftwege ausgesetzt sind. In zukünftigen Studien sollten daher innovative Strategien der Atemgaskonditionierung für die nicht-invasive Atemunterstützung von Neugeborenen entwickelt werden.

Literaturverzeichnis

1. Esquinas Rodriguez AM, Scala R, Soroksky A, BaHammam A, de Klerk A, Valipour A, Chiumello D, Martin C, Holland AE. Clinical review: humidifiers during non-invasive ventilation--key topics and practical implications. *Crit Care*. 2012 ;16(1):203.
2. Déry R, Pelletier J, Jacques A, Clavet M, Houde JJ. Humidity in anaesthesiology III. Heat and moisture patterns in the respiratory tract during anaesthesia with the semi-closed system. *Can Anaesth Soc J*. 1967 ;14(4):287–98.
3. Shelly MP, Lloyd GM, Park GR. A review of the mechanisms and methods of humidification of inspired gases. *Intensive Care Med*. 1988 ;14(1):1–9.
4. Schulze A. Respiratory gas conditioning and humidification. *Clin Perinatol*. 2007 ;34(1):19–33, v.
5. Wood KE, Flaten AL, Backes WJ. Inspissated secretions: a life-threatening complication of prolonged noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2000 ;45(5):491–3.
6. Gross JL, Park GR. Humidification of inspired gases during mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2012 ;78(4):496–502.
7. Oto J, Imanaka H, Nishimura M. Clinical factors affecting inspired gas humidification and oral dryness during noninvasive ventilation. *J Crit Care*. 2011 ;26(5):535.e9-15.
8. Hayes M, McGregor F, Roberts D, Schroter R, Pride N. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak: effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax*. 1995 ;50(11):1179–82.
9. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ;154(1):182–6.
10. Roehr CC, Yoder BA, Davis PG, Ives K. Evidence Support and Guidelines for Using Heated, Humidified, High-Flow Nasal Cannulae in Neonatology. *Clin Perinatol*. 43(4):693–705.
11. Mukerji A, Singh B, Helou SE, Fusch C, Dunn M, Belik J, Shah V. Use of non-invasive high-frequency ventilation in the neonatal intensive care unit: a retrospective review. *Am J Perinatol*. 2015 ;30(2):171–6.
12. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, Pritchard MA, Cartwright DW, Collins CL, Malhotra A, Davis PG, HIPSTER Trial Investigators. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2016 ;375(12):1142–51.

13. Pollett HF, Reid WD. Prevention of obstruction of nasopharyngeal CPAP tubes by adequate humidification of inspired gases. *Can Anaesth Soc J.* 1977 ;24(5):615–7.
14. Roberts CT, Kortekaas R, Dawson JA, Manley BJ, Owen LS, Davis PG. The effects of non-invasive respiratory support on oropharyngeal temperature and humidity: a neonatal manikin study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 ;101(3):F248–52.
15. Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Schmalisch G. Influence of nose and mouth leaks on peripheral oxygen saturation during continuous positive airway pressure in neonates. *World J Pediatr.* 2013 ;9(4):318–22.
16. Mukerji A, Shah PS, Shivananda S, Yee W, Read B, Minski J, Alvaro R, Fusch C, Canadian Neonatal Network Investigators. Survey of noninvasive respiratory support practices in Canadian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr.* 2017 ;106(3):387–93.
17. De Luca D, Dell’Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 ;101(6):F565-70.
18. Fischer HS, Bohlin K, Bühner C, Schmalisch G, Cremer M, Reiss I, Czernik C. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. *Eur J Pediatr.* 2015 ;174(4):465–71.
19. Gregoretti C, Cortegiani A, Maggiore SM. Noninvasive oscillatory ventilation (NHFOV) in infants: Another brick in the wall of paediatric noninvasive ventilation? *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(7):663–4.
20. Colaizy TT, Younis UMM, Bell EF, Klein JM. Nasal high-frequency ventilation for premature infants. *Acta Paediatr.* 2008 ;97(11):1518–22.
21. van der Hoeven M, Brouwer E, Blanco CE. Nasal high frequency ventilation in neonates with moderate respiratory insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998 ;79(1):F61-63.
22. Zhu X-W, Zhao J-N, Tang S-F, Yan J, Shi Y. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Pediatr Pulmonol.* 2017 ;52(8):1038–42.
23. Mukerji A, Sarmiento K, Lee B, Hassall K, Shah V. Non-invasive high-frequency ventilation versus bi-phasic continuous positive airway pressure (BP-CPAP) following CPAP failure in infants <1250 g: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2017 ;37(1):49–53.
24. Czernik C, Schmalisch G, Bühner C, Proquitté H. Weaning of neonates from mechanical ventilation by use of nasopharyngeal high-frequency oscillatory ventilation: a preliminary study. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2012 ;25(4):374–8.

25. Aktas S, Unal S, Aksu M, Ozcan E, Ergenekon E, Turkyilmaz C, Hirfanoglu I, Atalay Y. Nasal HFOV with Binasal Cannula Appears Effective and Feasible in ELBW Newborns. *J Trop Pediatr*. 2016 ;62(2):165–8.
26. Yoder BA, Albertine KH, Null DM. High-frequency ventilation for non-invasive respiratory support of neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):162–73.
27. Schmalisch G, Foitzik B, Wauer RR, Stocks J. In vitro assessment of equipment and software to assess tidal breathing parameters in infants. *Eur Respir J*. 2001 ;17(1):100.
28. Hall SJ, Learned J, Ruddell B, Larson KL, Cavender-Bares J, Bettez N, Groffmann PM, Grove JM, Heffernan JB, Hobbie SE, Morse JL, Neill C, Nelson KC, O Neill Dunne JPM, Ogden L, Pataki DE, Pearse WD, Polsky C, Roy Chodhury R, Steele MK, Trammell TLE. Convergence of microclimate in residential landscapes across diverse cities in the United States. *Landsc Ecol*. 2016 ;31(1):101–17.
29. Schena E, Saccomandi P, Ramandi C, Silvestri S. A novel control strategy to improve the performances of heated wire humidifiers in artificial neonatal ventilation. *Physiol Meas*. 2012;33(7):1199.
30. Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S. Effect of HFNC flow rate, cannula size, and nares diameter on generated airway pressures: An in vitro study. *Pediatr Pulmonol*. 2013 ;48(5):506–14.
31. Nishida T, Nishimura M, Fujino Y, Mashimo T. Performance of Heated Humidifiers with a Heated Wire According to Ventilatory Settings. *J Aerosol Med*. 2001 ;14(1):43–51.
32. Lellouche F, Taillé S, Maggiore SM, Qader S, L'her E, Deye N, Brochard L. Influence of ambient and ventilator output temperatures on performance of heated-wire humidifiers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 ;170(10):1073–9.
33. Schena E, Saccomandi P, Cappelli S, Silvestri S. Mechanical ventilation with heated humidifiers: measurements of condensed water mass within the breathing circuit according to ventilatory settings. *Physiol Meas*. 2013;34(7):813.
34. Ingelstedt S, Ivstam B. Study in the Humidifying Capacity of the Nose. *Acta Otolaryngol*. 1951 ;39(4):286–90.
35. Keck T, Leiacker R, Heinrich A, Kühnemann S, Rettinger G. Humidity and temperature profile in the nasal cavity. *Rhinology*. 2000 ;38(4):167–71.
36. Primiano FP, Saidel GM, Montague FW, Kruse KL, Green CG, Horowitz JG. Water vapour and temperature dynamics in the upper airways of normal and CF subjects. *Eur Respir J*. 1988 ;1(5):407–14.
37. McFadden ER, Pichurko BM. Intraairway thermal profiles during exercise and hyperventilation in normal man. *J Clin Invest*. 1985 ;76(3):1007–10.

38. International Organization for Standardization. ISO 8185:2007. Respiratory tract humidifiers for medical use - particular requirements for respiratory humidification systems. 2007 zuletzt überarbeitet: 2010; Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8185:ed-3:v2:en>
39. Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000 ;117(1):142–7.
40. Collins CL, Holberton JR, König K. Comparison of the pharyngeal pressure provided by two heated, humidified high-flow nasal cannulae devices in premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(7):554–6.
41. Cummings JJ, Polin RA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics*. 2016 ;137(1).
42. Mukerji A, Finelli M, Belik J. Nasal high-frequency oscillation for lung carbon dioxide clearance in the newborn. *Neonatology*. 2013;103(3):161–5.
43. Tingay DG, John J, Harcourt ER, Black D, Dargaville PA, Mills JF, Davis PG. Are All Oscillators Created Equal? In vitro Performance Characteristics of Eight High-Frequency Oscillatory Ventilators. *Neonatology*. 2015;108(3):220–8.
44. Harcourt ER, John J, Dargaville PA, Zannin E, Davis PG, Tingay DG. Pressure and flow waveform characteristics of eight high-frequency oscillators. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 ;15(5):e234-240.
45. Shiba N, Nagano O, Hirayama T, Ichiba S, Ujike Y. Humidification of base flow gas during adult high-frequency oscillatory ventilation: an experimental study using a lung model. *Acta Med Okayama*. 2012;66(4):335–41.
46. Schiffmann H, Singer S, Singer D, von Richthofen E, Rathgeber J, Züchner K. Determination of airway humidification in high-frequency oscillatory ventilation using an artificial neonatal lung model. Comparison of a heated humidifier and a heat and moisture exchanger. *Intensive Care Med*. 1999 ;25(9):997–1002.
47. Klotz D, Schaefer C, Stavropoulou D, Fuchs H, Schumann S. Leakage in nasal high-frequency oscillatory ventilation improves carbon dioxide clearance-A bench study. *Pediatr Pulmonol*. 2017 ;52(3):367–72.
48. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med*. 2005 ;33(3 Suppl):S135-141.
49. De Luca D, Piastra M, Pietrini D, Conti G. Effect of amplitude and inspiratory time in a bench model of non-invasive HFOV through nasal prongs. *Pediatr Pulmonol*. 2012 ;47(10):1012–8.
50. De Luca D, Carnielli VP, Conti G, Piastra M. Noninvasive high frequency oscillatory ventilation through nasal prongs: bench evaluation of efficacy and mechanics. *Intensive Care Med*. 2010 ;36(12):2094–100.

51. Kilgour E, Rankin N, Ryan S, Pack R. Mucociliary function deteriorates in the clinical range of inspired air temperature and humidity. *Intensive Care Med.* 2004 ;30(7):1491–4.
52. De Paoli AG, Lau R, Davis PG, Morley CJ. Pharyngeal pressure in preterm infants receiving nasal continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 ;90(1):F79-81.
53. Verta A, Schena E, Silvestri S. Mathematical model and minimal measurement system for optimal control of heated humidifiers in neonatal ventilation. *Med Eng Phys.* 2010 ;32(5):475–81.
54. Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal continuous positive airway pressure in neonates? *Intensive Care Med.* 2009 ;35(11):1934–41.
55. Pelosi P, Chiumello D, Severgnini P, De Grandis CE, Landi L, Chierichetti LM, Frigerio A, Munaro M, Park G, Chiaranda M. Performance of heated wire humidifiers: an in vitro study. *J Crit Care.* 2007 ;22(3):258–64.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tim Ullrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „In-vitro-Studien zum Einfluss der nicht-invasiven Atemunterstützung auf die Atemgaskonditionierung bei Neugeborenen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Herr Tim Ullrich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Fischer HS, Ullrich TL, Bühler C, Czernik C, Schmalisch G. Influence of mouth opening on oropharyngeal humidification and temperature in a bench model of neonatal continuous positive airway pressure. Med Eng Phys. 2017 Feb 1;40:87–94.

Beitrag im Einzelnen: Der Promovend hatte maßgeblichen Anteil am Bau des in-vitro-Modells und an der Entwicklung des Messprotokolls für die Studie. Er führte alle dazu erforderlichen Pilotstudien durch. Für die oben genannte Publikation wurden 86% der Daten durch den Doktoranden im Laborversuch erhoben und anschließend extrahiert. Des Weiteren war der Promovend beteiligt an der Literaturrecherche und der abschließenden Überprüfung des Manuskripts.

Publikation 2: *Ullrich TL, Czernik C, Bühler C, Schmalisch G, Fischer HS. Differential impact of flow and mouth leak on oropharyngeal humidification during high-flow nasal cannula: A neonatal bench study. World J Pediatr. 2018 Jun;14(3):305-309.*

Beitrag im Einzelnen: Der Promovend hatte maßgeblichen Anteil an der Planung der Studie und der Modifikation des Modellaufbaus. Er führte alle Experimente durch, extrahierte die Messdaten, und war an der statistischen Auswertung beteiligt. Der Promovend war primär verantwortlich für die Manuskripterstellung und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Publikation 3:

Ullrich TL, Czernik C, Bühler C, Schmalisch G, Fischer HS. Nasal high-frequency oscillatory ventilation impairs heated humidification: A neonatal bench study. Pediatr Pulmonol. 2017 Nov 1;52(11):1455–60.

Beitrag im Einzelnen: Der Promovend war maßgeblich an der Konzeption der Studie beteiligt und war verantwortlich für die Durchführung aller Laborexperimente. Er hatte maßgeblichen Anteil an der statistischen Auswertung und war primär verantwortlich

für die Manuskripterstellung. Er war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikation 1

Fischer HS, Ullrich TL, Bühler C, Czernik C, Schmalisch G. Influence of mouth opening on oropharyngeal humidification and temperature in a bench model of neonatal continuous positive airway pressure. Med Eng Phys. 2017 Feb 1;40:87–94.

IF: 1,819

<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.12.005>

Publikation 2

Ullrich TL, Czernik C, Bühner C, Schmalisch G, Fischer HS. Differential impact of flow and mouth leak on oropharyngeal humidification during high-flow nasal cannula: A neonatal bench study. World J Pediatr 2018 Jun;14(3):305-309.

IF: 1,164

<https://doi.org/10.1007/s12519-018-0138-6>

Publikation 3

Ullrich TL, Czernik C, Bühner C, Schmalisch G, Fischer HS. Nasal high-frequency oscillatory ventilation impairs heated humidification: A neonatal bench study. Pediatr Pulmonol. 2017 Nov 1;52(11):1455–60.

IF: 2,850

<https://doi.org/10.1002/ppul.23824>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Journalartikel

Ullrich TL, Czernik C, Bühler C, Schmalisch G, Fischer HS. Nasal high-frequency oscillatory ventilation impairs heated humidification: A neonatal bench study. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Nov;52(11):1455-1460.

Ullrich TL, Czernik C, Bühler C, Schmalisch G, Fischer HS. Differential impact of flow and mouth leak on oropharyngeal humidification during high-flow nasal cannula: A neonatal bench study. *World J Pediatr.* 2018 Jun;14(3):305-309.

Fischer HS, **Ullrich TL**, Bühler C, Czernik C, Schmalisch G. Influence of mouth opening on oropharyngeal humidification and temperature in a bench model of neonatal continuous positive airway pressure. *Med Eng Phys.* 2017 Feb;40:87-94.

Publizierte Abstracts und Kongressteilnahmen

Ullrich TL, Czernik C, Bühler C, Schmalisch G, Fischer HS. Effects of Ventilatory Settings on Oropharyngeal Gas Conditioning in a Bench Model of Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation. *European Journal of Pediatrics* 2017;176:1530. European Academy of Pediatrics (EAP) Congress and Master Course in Ljubljana, 12.-15. Oktober 2017

H.S. Fischer, **T.L. Ullrich**, C. Bühler, C. Czernik, G. Schmalisch. The influence of nasal high frequency oscillation ventilation amplitude and frequency on oropharyngeal gas conditions in a neonatal bench model. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 2017;4(suppl 1):A14. 52. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung, Frankfurt/M., 27.-28. Oktober 2016

H. Fischer, **T. Ullrich**, C. Bühler, C. Czernik, G. Schmalisch.

Impact of mouth leak on oropharyngeal gas conditioning during neonatal CPAP: A bench study. European Respiratory Journal, 2016;48(suppl 60):OA246. European Respiratory Society (ERS) International Congress, London, 03.-07.Oktober 2016

T. Ullrich , **C. Czernik** , C. Bühler , G. Schmalisch , H. Fischer . Einfluss von Mundleck und Flowrate auf die adäquate Befeuchtung des Atemgases in der High-Flow-Therapie: eine in-vitro-Studie. Monatsschrift Kinderheilkunde 2016;164(suppl 2):S158. 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) in Frankfurt, 02.-04.Juni 2016

H. Fischer, **T. Ullrich**, C. Bühler, C. Czernik, G. Schmalisch. In-vitro Untersuchungen zum Einfluss des Mundlecks auf die Atemgaskonditionierung bei der neonatalen CPAP-Therapie. Monatsschrift Kinderheilkunde 2016;164(suppl 2):S133-134. 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) in Frankfurt, 02.-04.Juni 2016

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. Christoph Czernik für die Überlassung des Promotionsthemas und bei Herrn PD Dr. Gerd Schmalisch und Herrn Dr. Hendrik Fischer für die außergewöhnliche Betreuung durch die Höhen und Tiefen der Doktorarbeit.

In Ihnen habe ich echte wissenschaftliche Mentoren gefunden, die mir geduldig, beharrlich und auf Augenhöhe einen erfolgversprechenden Weg aufgezeigt und die Arbeit zu einer lehrreichen Zeit gemacht haben. Sie haben mir die Chance gegeben, Selbstwirksamkeit und Selbstvertrauen zu lernen und mich in dem Wunsch bestärkt, auch weiterhin wissenschaftlich zu arbeiten. Für die moralische Unterstützung an langen Messtagen danke ich Silke Wilitzki und hoffe, dass es in jedem Labor eine gute Seele wie sie gibt.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung und dass sie mir immer wieder die Möglichkeit und den Raum geben, der zu werden, der ich bin.