

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

DISSERTATION

**Untersuchung gerätespezifischer Einflussfaktoren
auf die manuelle Atemunterstützung
unreifer Neugeborener**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Christine Hartung
aus Detmold

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Abstracts	1
1.1	Deutsch	1
1.2	Englisch	2
2	Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
2.1	Einführung.....	3
2.2	Methodik	4
2.3	Ergebnisse	7
2.4	Diskussion.....	9
2.5	Zusammenfassung.....	16
2.6	Abkürzungsverzeichnis	17
2.7	Literaturverzeichnis	18
3	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	21
4	Publikationen	23
4.1	Publikation 1	23
4.2	Publikation 2	31
4.3	Publikation 3	37
5	Lebenslauf	45
6	Komplette Publikationsliste	48
6.1	Originalarbeiten.....	48
6.2	Publizierte Abstracts und Poster	48
7	Eidesstattliche Versicherung.....	50
8	Danksagung.....	51

1 Abstracts

1.1 Deutsch

Einleitung Aktuelle Leitlinien empfehlen selbstentfaltende Beatmungsbeutel (SIB) und T-Stück-Beatmungsgeräte (TPR) zur Handbeatmung Neugeborener. Die unreifen Lungen Frühgeborener sind besonders empfindlich für beatmungsassoziierte Schädigungen. Das Einhalten adäquater Beatmungsparameter (Spitzendruck (PIP), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Tidalvolumen (V_t)) ist daher essentiell. Verschiedene Fehlerquellen erschweren dies, z.B. Leckagen bei der Maskenbeatmung und unerkannt defekte PEEP-Ventile am SIB. Weiterhin sollte der PIP kontinuierlich an die Bedürfnisse des Neugeborenen angepasst werden. Ziel der Arbeit war, den Einfluss dieser Faktoren auf die manuelle Beatmung zu untersuchen.

Methodik Die Reanimation eines 1000 g Frühgeborenen wurde anhand der Beatmung einer Modelllunge mit einem SIB (Ambu) und zwei TPR (TPR1: Fisher&Paykel Healthcare, TPR2: General Electrics Healthcare) simuliert und die Beatmungsparameter mittels eines Pneumotachografen gemessen. Untersucht wurde: 1. inwiefern definierte Maskenleckagen sich auf PIP, PEEP und V_t auswirken, 2. welchen Effekt die Wiederaufbereitung von PEEP-Ventilen auf deren Zuverlässigkeit hat, und 3. wie schnell Anwender mit verschiedenen Handbeatmungsgeräten den PIP anpassen können. Zielparameter waren PIP = 20 cmH₂O, PEEP = 5 cmH₂O, Beatmungsfrequenz = 60 /min.

Ergebnisse 1. Unter Beatmung mit dem SIB nahmen PIP und PEEP mit steigendem Leck im Mittel von 20,1 auf 15,9 cmH₂O bzw. 5,0 auf 0,3 cmH₂O ab, V_t nahm von 8,8 auf 11,1 ml zu, beim TPR fiel der PIP auf 18,5 cmH₂O, PEEP und V_t blieben stabil. 2. Zehn neue PEEP-Ventile lieferten bei SIB-Beatmung und Einstellung auf 5 bzw. 10 cmH₂O einen mittleren PEEP von 4,0 bzw. 7,7 cmH₂O. Vier Ventile zeigten im Laufe von 30 Autoklavierungszyklen PEEP-Abweichungen von >10%, eines erlitt einen vollständigen Funktionsverlust. 3. Die Anpassung des PIP dauerte mit TPR1 und 2 im Median signifikant länger (von 20 auf 25 cmH₂O bzw. 25 auf 40 cmH₂O: TPR1 7,5 bzw. 18,8 s, TPR2 6,5 bzw. 12,7 s), als mit SIB ohne (3,9 bzw. 4,4 s) und mit Manometer (3,4 bzw. 3,4 s), der gelieferte PIP war mit den TPR deutlich zuverlässiger.

Schlussfolgerung Maskenleck und defekte PEEP-Ventile beeinflussen die Zuverlässigkeit der Beatmungsparameter bei Verwendung eines SIB, eine Anpassung des PIP ist jedoch im Vergleich zum TPR schnell möglich. Mit den TPR dauert die PIP-Anpassung länger, sie ermöglichen jedoch weitgehend unabhängig von Leckagen zuverlässige Beatmungsparameter.

1.2 Englisch

Background Current guidelines recommend self-inflating bags (SIB) and T-piece resuscitators (TPR) for manual ventilation of neonates. Adequate provision of ventilation parameters (peak inflation pressure (PIP), positive end-expiratory pressure (PEEP), tidal volume (V_t)) is essential to protect the lungs of preterm infants from baro- and volutrauma. However, several factors may impede their consistent delivery, such as mask leak and defective PEEP valves attached to SIBs. Further, PIP should continuously be adjusted to the infant's needs. The aim of this thesis was to study these influences on the delivery of ventilation parameters during simulated resuscitation.

Methods Resuscitation of a 1000 g preterm neonate was simulated by ventilating a lung model with a SIB (Ambu) and two TPR (TPR1: Fisher&Paykel Healthcare, TPR2: General Electrics Healthcare). Ventilation parameters were measured with a respiratory function monitor. The impact of defined mask leak on provision of PIP, PEEP and V_t (1), the effect of repeated autoclavation on the reliability of multi-use PEEP valves (2) and the time needed for pressure adjustments using different ventilation devices (3) were investigated. Target values: PIP = 20 cmH₂O, PEEP = 5 cmH₂O, inflation rate = 60/min.

Results Study 1: Increasing mask leak decreased PIP from 20.1 to 15.9 cmH₂O and PEEP from 5.0 to 0.3 cmH₂O, while V_t rose from 8.8 to 11.1 ml when using the SIB. When ventilating with a TPR, PIP only decreased to 18.5 cmH₂O, while PEEP and V_t did not change significantly. Study 2: Ten new PEEP valves delivered a mean PEEP of 4.0 and 7.7 cmH₂O, when set to 5 and 10 cmH₂O, respectively. Four of the ten valves showed PEEP variations of >10 % throughout the autoclavation process and one valve completely lost function. Study 3: PIP adjustment times were significantly longer with TPR 1 and 2 (from 20 to 25 cmH₂O and 25 to 40 cmH₂O: TPR1 7.5 and 18.8 s, TPR2 6.5 and 12.7 s), compared to the SIB without (3.9 and 4.4 s) and with a manometer attached (3.4 and 3.4 s). Delivered PIP was closer to the target values using both TPR than with the SIB.

Conclusion When using a SIB, the reliability of ventilation parameters is significantly affected by mask leak and defective PEEP valves. However, PIP adjustments can be realized faster with a SIB than with the TPR. In contrast, the TPR allows for delivery of ventilation parameters close to the target values, irrespective of moderate leaks.

2 Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Einführung

Effektive manuelle Beatmung ist ein entscheidender Bestandteil der Reanimation Neugeborener,¹ der maßgeblich zur Etablierung der funktionellen Residualkapazität und des Gasaustausches beiträgt. Aktuelle Reanimationsleitlinien empfehlen hierzu selbstentfaltende Beatmungsbeutel (SIB) und T-Stück-Beatmungssysteme (TPR), ohne dass eine Aussage darüber getroffen wird, welches der Geräte bevorzugt zu verwenden sei.²⁻⁴

Die Lungen Frühgeborener sind aufgrund von Surfactantmangel und struktureller Unreife des Thorax und der Atemwege besonders anfällig für beatmungsassoziierte Schädigungen. Inadäquat hohe Beatmungsspitzen drücke (PIP) und –volumina (V_t) bergen die Gefahr von Baro- bzw. Volutraumata.⁵⁻⁷ Die Beatmung mit zu niedrigen Drücken und Volumina hingegen führt durch unzureichend aufgebaute funktionelle Residualkapazität bzw. wiederholt auftretende Atelektasen zu einem insuffizienten Gasaustausch. Internationale Leitlinien empfehlen daher derzeit, Frühgeborene zu Beginn der manuellen Beatmung mit Spitzen drücken von 20 bis 25 cmH₂O und Reifgeborene mit Spitzen drücken von 30 bis 40 cmH₂O zu beatmen.^{3,4} Auch die Anwendung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) wirkt sich positiv auf die Beatmung aus^{6,8-11} und wird daher befürwortet.²⁻⁴

Verschiedene Fehlerquellen erschweren das Erzeugen adäquater Beatmungsparameter und damit eine effektive Beatmung. So sind vor allem bei der Maskenbeatmung Leckagen, über die ein unbekannter Anteil des Beatmungsvolumens verloren geht, ein häufig beobachtetes Problem.¹²⁻¹⁷ Bei Verwendung eines SIB bergen außerdem unerkannt defekte PEEP-Ventile das Risiko einer unzureichenden Beatmung.¹⁸ Weiterhin besteht bei der Erstversorgung von Früh- und Neugeborenen die Notwendigkeit, die applizierten Spitzen drücke den Bedürfnissen des Patienten schnell anzupassen. Beispiele hierfür sind reife Neugeborene mit Ventilationsstörungen, oder extrem Frühgeborene mit ihrer sich rapide verändernden pulmonalen Compliance nach Surfactantapplikation. Die vorliegende Arbeit untersucht in der Praxis häufig auftretende Einflussfaktoren auf die manuelle Beatmung Frühgeborener anhand folgender Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat das Maskenleck auf die applizierten Beatmungsdrücke und –volumina und damit auf die effektive manuelle Beatmung Neugeborener?
2. Beeinträchtigt wiederholtes Autoklavieren die Funktionsfähigkeit von PEEP-Ventilen?
3. Wie schnell kann der PIP mit verschiedenen Handbeatmungsgeräten angepasst werden?

2.2 Methodik

Im Modellversuch wurde der Einfluss der beschriebenen Faktoren auf die manuelle Beatmung untersucht. Zuerst wurde getestet, inwiefern sich ein Gasverlust zwischen Beatmungsmaske und Gesicht des Kindes auf die generierten Beatmungsparameter auswirkt (Versuch 1). Anschließend wurden der Effekt der Wiederaufbereitung von PEEP-Ventilen auf die Zuverlässigkeit des erzeugten PEEP analysiert (Versuch 2) und die Fähigkeit verschiedener Beatmungsgeräte, den PIP schnell an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen, untersucht (Versuch 3).

2.2.1 Messtechnik

Um die Gefahr einer Lungenschädigung am lebenden Neugeborenen zu vermeiden und um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu garantieren, wurden alle Versuche am Modell durchgeführt. Beatmet wurde hierzu eine Modelllunge (Dräger, Lübeck, Deutschland; Compliance 0,7 ml/kPa; Versuch 1) bzw. ein Simulationspüppchen mit integrierter Modelllunge, das einem 1000 g schweren Frühgeborenen nachempfunden war (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland; Compliance 0,2 ml/kPa; Versuch 2 und 3). Bei allen Versuchen war der Endotrachealtubus direkt mit der beatmeten Lunge verbunden, um nicht-intendierte Leckagen zwischen Lunge und Beatmungsgerät zu vermeiden, die die Messgenauigkeit beeinflussen.

Das Messen der Beatmungsparameter erfolgte mithilfe eines Beatmungsmonitors mit integriertem Pneumotachografen (CO₂SMO⁺, Novamatrix Medical Systems, Wallingford, Connecticut, USA), dessen Sensor direkt zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsgerät geschaltet war. Mithilfe eines Computers wurden die ausgelesenen Daten aufgezeichnet, visualisiert und ausgewertet.

2.2.2 Beatmungsgeräte

Untersucht wurden ein SIB und zwei verschiedene TPR zur manuellen Beatmung von Neugeborenen. Bei dem getesteten SIB handelte es sich um das Modell Mark IV der Firma Ambu (Ballerup, Dänemark) mit einem Volumen von 300 ml. Laut Herstellerangaben begrenzte ein Überdruckventil den maximalen PIP auf 40 cmH₂O. Der SIB war ausgerüstet mit einem PEEP-Ventil (Ambu, Ballerup, Dänemark, einstellbar auf einen PEEP von 0 bis 10 cmH₂O) und einem Sauerstoffreservoir-Beutel. Zur Visualisierung des PIP konnte ein mechanisches Manometer (Ambu, Ballerup, Dänemark) angesteckt werden (Beutel mit Manometer: SIBM). Weiterhin wurden zwei sogenannte T-Stück-Beatmungsgeräte untersucht: Ein Perivent (engl. Neopuff; Fisher & Paykel, Auckland, Neuseeland; TPR1; Versuch 1 und 3), sowie ein in die Panda Erstversorgungseinheit integriertes Gerät (General Electrics Healthcare, Easton Turnpike

Fairfield, Connecticut, USA; TPR2; Versuch 3). Beide Geräte sind abhängig von einem Gasfluss (5-15 l/min). Durch Verschließen einer Öffnung am patientennahen T-Stück mit einem Finger wurde ein PIP appliziert, der zuvor am Gerät an einem Drehregler eingestellt und am integrierten Manometer als Zeigerausschlag abgelesen werden konnte. Beim TPR1 wurde an einem zweiten, hinter einer Sicherheitskappe befindlichen Drehregler der maximale PIP auf 30 cmH₂O festgelegt, während dieser beim TPR2 auf 30 ± 4 cmH₂O voreingestellt und nicht veränderbar war. Über ein Drehventil am oberen Ende des T-Stücks wurde der PEEP eingestellt. An jedes Handbeatmungsgerät war eine Gasquelle (medizinisches Gas, FiO₂ 0.21) angeschlossen. In den drei Versuchen wurden als Standardeinstellungen ein PIP von 20 cmH₂O, ein PEEP von 5 cmH₂O und ein Gasfluss von 8 l/min sowie eine Beatmungsfrequenz (AF) von 60/min verwendet.

2.2.3 Druckgeber

Um während der Beutelbeatmung bei Versuch 1 und 2 anwenderspezifische Einflüsse auszuschalten und vergleichbare Bedingungen für die verschiedenen Messzyklen zu schaffen, wurde ein Druckgeber konstruiert. Der in einer Haltevorrichtung fixierte SIB wurde hierbei durch einen elektromechanisch angetriebenen Stempel komprimiert. Unterschiedlich einstellbare Eindrücktiefen des Stempels entsprachen hierbei jeweils einem definierten PIP. Durch Variation der angelegten Spannung des Steuermotors konnten definierte Ventilationsfrequenzen eingestellt werden.

2.2.4 Messablauf

Versuch 1 Eine Modelllung wurde nacheinander mit SIB und TPR1 beatmet. Der SIB wurde hierfür vom Druckgeber elektromechanisch angesteuert. Ein erfahrener Neonatologe bediente das TPR1 unter Visualisierung der Beatmungsfrequenz am Beatmungsmonitor. Mittels verschieden langer, offener Silikonschläuche (Innendurchmesser 2 mm, Länge 6, 36, 94, 337 cm) wurden vier definierte Leckagen simuliert. Die applizierten PIP, PEEP und V_t wurden mithilfe von jeweils einem Pneumotachografen direkt am Beatmungsgerät (vor dem Leck) und an der Lunge (hinter dem Leck) gemessen. Um unter Leckbedingungen die Abhängigkeit der applizierten Drücke und Volumina von der Beatmungsfrequenz zu testen, wurden zusätzlich zu den Standardeinstellungen Messungen mit 40 und 80 Atemhüben pro Minute durchgeführt. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurden alle Messungen fünf Mal wiederholt.

Versuch 2 Zehn neue, wiederverwendbare PEEP Ventile der Firma Ambu, die aus verschiedenen Materialien gefertigt waren (Polysulfon, Polyamide (Nylon), EPDM(Ethylen-

Propylen-Dien-Monomer)-Gummi und Edelstahl) wurden untersucht. Im Versuchsverlauf wurden die Ventile nacheinander an den SIB angesteckt, um dann mittels des elektromechanischen Druckgebers das Simulationspüppchen zu beatmen. Gemessen wurde der bei Einstellung auf 5 und 10 cmH₂O tatsächlich aufgebaute PEEP. Um den Einfluss verschiedener Spitzendrücke und Beatmungsfrequenzen auf die PEEP-Applikation zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den Standardeinstellungen Messungen mit PIP = 40 cmH₂O und AF = 40 /min durchgeführt. Die zehn Ventile durchliefen anschließend 30 Autoklavierungszyklen von je 75 Minuten Dauer, sieben Minuten davon bei einer Maximaltemperatur von 134 °C und einem supraatmosphärischen Druck von 3170 mbar. Vor jeder Autoklavierung wurden die Ventile entsprechend dem Routinevorgehen zur Wiederaufbereitung durch Mitarbeiter der Zentralsterilisation auseinander- und hinterher wieder zusammenmontiert. Vor den Autoklavierungen und nach je 10, 20 und 30 Sterilisationszyklen wurden die beschriebenen Messungen durchgeführt und der applizierte PEEP ausgelesen und ausgewertet.

Versuch 3 Die zwei beschriebenen TPR und der SIB, mit und ohne Manometer, wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, einen definierten PIP zu erzeugen und diesen möglichst schnell an die Erfordernisse des Neugeborenen anzupassen. Hierzu beatmeten in der Reanimation Neugeborener geschulte Probanden manuell ein Modellpüppchen. Anhand eines Fragebogens wurden die Vorkenntnisse der Teilnehmer zu den Geräten ermittelt. Das Püppchen sollte mit einem PIP von 20 cmH₂O in jeweils per Zufallszahlengenerator ermittelter Reihenfolge mit den vier Gerätevarianten beatmet werden, die hierbei gelieferten Beatmungsparameter wurden aufgezeichnet und ausgewertet. Die Höhe des PIP war bei beiden TPR für den Teilnehmer anhand integrierter Manometer ersichtlich, beim SIB gab es nur bei angestecktem mechanischem Manometer eine Rückmeldung über den PIP. Die Teilnehmer sollten auf ein Signal hin den PIP auf 25 cmH₂O und nach einem zweiten Signal von 25 auf 40 cmH₂O erhöhen. Die hierfür benötigte Zeit wurde gemessen und ausgewertet.

2.2.5 Statistische Auswertung

Versuch 1 Das Leck wurde wie folgt definiert: $\text{Leck (\%)} = 100 \times (V_{\text{tin}} - V_{\text{tex}}) / V_{\text{tin}}$, wobei V_{tin} dem inspiratorischen und V_{tex} dem expiratorischen Volumen, gemessen am SIB bzw. TPR1, entsprach. Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Drücke und Volumina wurden für jedes Leck berechnet und der Einfluss der Leckagen und AF auf die applizierten Beatmungsparameter mithilfe einer multivariaten ANOVA (Varianzanalyse, engl. analysis of

variance) untersucht. Für die statistische Auswertung wurde die Software Statgraphics (Manguistics Inc., Rockville, Maryland, USA) verwendet.

Versuch 2 Aus den ersten zehn konsekutiven Beatmungshüben jeder Messung wurden Mittelwert und SD des gelieferten PEEP berechnet. Die Beurteilung der Reproduzierbarkeit des aufgebauten PEEP erfolgte anhand des Variationskoeffizienten (engl. coefficient of variation, CV), berechnet aus zehn Beatmungshüben. Als Maß für die Beeinträchtigung ihrer Zuverlässigkeit diente für jedes Ventil der CV des applizierten PEEP vor und nach 10, 20 bzw. 30 Autoklavierungszyklen, wobei Veränderungen im CV von über 10 % als klinisch relevant angesehen wurden. Mithilfe von ANOVA für wiederholte Messungen wurde der Effekt verschiedener PIP und AF berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Version 19, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Versuch 3 Für die einzelnen Teilnehmer wurde die Spannweite der während zehn aufeinander folgender Beatmungshübe mit PIP-Zielwert 20 cmH₂O gelieferten Beatmungsparameter ermittelt und als Maß für die intraindividuelle Variabilität von PIP, PEEP und AF verwendet. Aus dem Median dieser zehn Beatmungshübe wurde die prozentuale Abweichung vom Zielwert ($100 \times (\text{erzeugter Wert} - \text{Zielwert}) / \text{Zielwert}$) und deren Interquartilsabstand (IQR) als Maß für die Variabilität zwischen den Teilnehmern berechnet. Mithilfe des Friedman Tests und des Wilcoxon Tests für gepaarte Stichproben wurden die gelieferten Parameter und die für die Druckerhöhung benötigte Zeit bei den vier Gerätevarianten verglichen. Die Auswertung erfolgte mit MEDCALC (Version 12.2.1.0, MedCalc Software, Mariagerke, Belgien).

Bei allen Versuchen wurde ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Versuch 1

Je nach Länge und damit Widerstand des Schlauches betragen die simulierten Leckagen im Mittel 16 bis 90% und zeigten eine statistisch signifikante Abhängigkeit von AF ($p < 0,001$): Je höherfrequent die Beatmung, desto geringer das Leck. Die applizierten Drücke nahmen mit zunehmendem Leck bei beiden Geräten in unterschiedlichem Maße ab. Während mittlerer (SD) PIP und PEEP beim SIB mit zunehmendem Leck von 20,1 (0,3) cmH₂O auf 15,9 (0,7) cmH₂O

und 5,0 (0,0) cmH₂O auf 0,3 (0,5) cmH₂O sanken, fielen sie beim TPR1 lediglich leicht von 20,3 (0,5) cmH₂O auf 18,5 (0,6) cmH₂O und von 5,1 (0,4) cmH₂O auf 4,0 (0,0) cmH₂O. Beim SIB erhöhte sich mit zunehmendem Leck das der Lunge applizierte V_t von 8,8 (0,7) ml auf 11,1 (0,8) ml, beim TPR1 konnten keine signifikanten leckabhängigen Veränderungen von V_t nachgewiesen werden. Drücke und Volumina zeigten beim TPR1 eine deutlich geringere Frequenzabhängigkeit als beim SIB.

2.3.2 Versuch 2

Die zehn neuen PEEP-Ventile erzeugten im Mittelwert (SD) einen PEEP von 4,0 (0,9) cmH₂O, wenn sie auf 5 cmH₂O eingestellt waren und von 7,7 (1,0) cmH₂O wenn sie auf 10 cmH₂O eingestellt waren. Eins der neuen Ventile konnte lediglich einen Druck von 2,0 (0,0) cmH₂O und 5,0 (0,0) cmH₂O aufbauen. Von zehn untersuchten Ventilen zeigten nach Autoklavierung drei bei einem eingestellten PEEP von 5 cmH₂O und vier bei einem eingestellten PEEP von 10 cmH₂O relevante Veränderungen des aufgebauten PEEP (CV > 10 %). Nach 20 Autoklavierungszyklen konnte ein Ventil keinen Druck mehr aufbauen. Bei Inspektion fiel bei vier Ventilen eine Dislokation, bei drei Ventilen ein Riss des Dichtungsgummis auf.

Die Messungen zeigten einen Einfluss von AF und PIP auf den aufgebauten PEEP, dieser erreichte jedoch nur bei einem eingestellten PEEP von 10 cmH₂O statistische Signifikanz: Eine Erhöhung des PIP von 20 auf 40 cmH₂O hatte einen Anstieg des PEEP von 6,6 (1,2) cmH₂O auf 7,8 (1,3) cmH₂O zur Folge (p = 0,006), bei Anheben der AF von 40 auf 60 /min stieg der applizierte PEEP von 6,7 (1,3) cmH₂O auf 7,7 (1,3) cmH₂O an (p = 0,026).

2.3.3 Versuch 3

Fünfundzwanzig Probanden konnten in die Studie eingeschlossen werden. Mit allen vier Beatmungsgeräten applizierten die Teilnehmer im Median (IQR) PIP, die statistisch signifikant über dem Zielwert von 20 cmH₂O lagen (SIB 22,8 (19,9-34,2) cmH₂O, SIBM 20,9 (20,0-21,6) cmH₂O, TPR1 20,4 (20,2-20,5) cmH₂O, TPR2 20,4 (20,2-21,2) cmH₂O). Während diese Abweichungen vom Zielwert beim SIBM und den TPR unter 5 % lagen, erreichten sie mit dem SIB im Median 14 %. Beim SIB war die intraindividuelle Variabilität gemessen an der Spannweite der erzeugten PIP-Werte 7,2 cmH₂O und der IQR der prozentualen Abweichungen der Teilnehmer vom Zielwert als Maß für die interindividuelle Variabilität betrug 71 %. Damit waren sowohl die intra- als auch die interindividuelle Variabilität bedeutend höher als bei den TPR (TPR1: 0,2 cmH₂O bzw. 2 %, TPR2: 0,9 cmH₂O bzw. 5%), konnten jedoch durch das

Anschließen eines Manometers etwa um den Faktor 2 bzw. 10 gesenkt werden (SIBM: 3,8 cmH₂O und 8 %).

Der aufgebaute PEEP lag bei allen Geräten, mit Ausnahme des SIBM, leicht unter dem Zielwert von 5 cmH₂O (SIB 4,6 (4,4-5,0) cmH₂O, SIBM 5,0 (4,8-5,2) cmH₂O, TPR1 4,9 (4,7-5,2) cmH₂O, TPR2 4,6 (4,3-4,8) cmH₂O) und zeigte keine klinisch relevante Variabilität. Die geforderte AF von 60 /min wurde vor allem mit den TPR deutlich unterschritten (SIB 55,0 (34,7-76,0) /min, SIBM 54,0 (39,7-73,0) /min, TPR1 47,7 (37,7-57,2) /min, TPR2 43,7 (34,2-59,5) /min). Sie variierte bei allen Geräten stark zwischen den Teilnehmern, am deutlichsten beim SIB ohne Manometer, wo die IQR der prozentualen Abweichung vom Zielwert 69 % betrug (SIBM 55 %, TPR1 33 %, TPR2 42 %). Die intraindividuelle Variabilität zeigte hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geräten.

Die benötigte Zeit, um den PIP von 20 auf 25 und anschließend auf 40 cmH₂O (T₁ bzw. T₂) zu erhöhen, unterschied sich bei den Geräten signifikant (p<0,001). Die Druckerhöhung war mit dem SIB (T₁ 3,9 s, T₂ 4,4 s) im Median deutlich schneller möglich als mit TPR1 (T₁ 7,5 s, T₂ 18,8 s) und TPR2 (T₁ 6,5 s, T₂ 12,7 s). Wurde ein Manometer angeschlossen, sank die mit dem SIB benötigte Zeit nochmals leicht (T₁ 3,4 s, T₂ 3,4 s). Mit dem TPR1 dauerte die Druckerhöhung länger als mit dem TPR2, dieser Unterschied war jedoch erst bei Anpassung von 25 auf 40 cmH₂O, also bei Überwinden des Sicherheitsmechanismus, statistisch signifikant (p<0,001).

2.4 Diskussion

Verschiedene Einflussfaktoren auf die manuelle Beatmung des Neugeborenen wurden untersucht. So konnte gezeigt werden, dass Maskenleckagen sich bei Verwendung eines SIB deutlich, beim TPR kaum auf die Beatmungsparameter auswirkten. Bei der Beatmung mittels SIB war auch bei Verwendung fabrikneuer PEEP-Ventile der aufgebaute Druck nicht konsistent, ihre Zuverlässigkeit wurde durch wiederholtes Autoklavieren weiter vermindert. Mittels TPR wurden die Zielbeatmungsparameter zuverlässiger erreicht, allerdings konnte der PIP mit dem SIB schneller variiert werden. Die verschiedenen Fehlerquellen hatten also je nach Beatmungsgerät einen unterschiedlich großen Einfluss auf die Effektivität der Beatmung.

2.4.1 Versuch 1

Während der Maskenbeatmung geht bei der Positionierung der Maske auf dem Gesicht des Kindes häufig durch Leckagen ein Teil des Beatmungsvolumens verloren. Verschiedene Studien am Modell^{12,14,16,17} und bei Neugeborenen^{13,15} konnten Leckagen von 29 % bis 71 % nachweisen, die zwischen den verschiedenen Teilnehmern, Geräten und auch über die Zeit von 0 % bis annähernd 100 % variierten.¹²⁻¹⁷ Über den Einfluss dieser Leckagen auf die Beatmungsdrücke gibt es in der Literatur wenige und teilweise widersprüchliche Aussagen. Während z.B. Tracy et al. mit dem TPR eine Abhängigkeit der Drücke vom Leck nachweisen konnten,¹⁶ zeigten die Ergebnisse von Wood et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Leck und PIP bzw. PEEP.¹⁹ Keine dieser Studien untersuchte jedoch definierte und reproduzierbare Leckagen.

In der vorliegenden Studie konnte am Lungenmodell ein gerätespezifischer Einfluss dieser definierten Leckagen auf die applizierten Drücke und Volumina nachgewiesen werden. Bei Anwendung eines SIB nahmen die applizierten Drücke mit steigendem Leck deutlich ab. Dahingegen ließen sich mit dem TPR1 PIP, PEEP und V_t trotz Leckagen von bis zu etwa 70 % zuverlässig applizieren. Ursächlich hierfür ist, dass die TPR mit einem kontinuierlichen Gasfluss betrieben werden und druckkontrolliert sind. So kann im Fall von Leckagen zwischen Maske und Gesicht des Kindes der Volumenverlust vom Gerät automatisch kompensiert werden, um den gewünschten PIP zu erreichen. Im vorliegenden Versuch konnte beobachtet werden, dass sich das vom TPR1 abgegebene Volumen (V_{tin}) vom leckfreien System bis zum größten verwendeten Leck etwa vervierfachte, um die eingestellten Drücke aufrechtzuerhalten. Beim Beutel stieg das abgegebene Volumen als Reaktion auf den Widerstandsverlust durch Leckagen nur etwa zweifach an (Daten nicht gezeigt). Dies reichte nicht aus, um das entwichene Volumen zu kompensieren, sodass der PIP sank.

Aufgrund des Versuchsaufbaus können Annahmen über das tatsächlich der Lunge applizierte Tidalvolumen getroffen werden, da im Gegensatz zu den meisten anderen Studien als V_t nicht das zur Maske zurückkehrende, sondern direkt das der Lunge applizierte Volumen gemessen wurde. Erwähnenswert ist die scheinbar paradoxe Beobachtung, dass beim SIB trotz sinkender Beatmungsdrücke ein Anstieg der applizierten V_t beobachtet werden konnte. Dies erklärt sich dadurch, dass der Abfall des PEEP größer ist als der des PIP, sodass der Differenzdruck (PIP-PEEP) ansteigt und damit eine vermehrte Volumenbewegung bewirkt. Sobald jedoch der PEEP auf 0 cmH₂O abfällt, führt vermutlich ein weiterer PIP-Verlust zu einer geringeren Differenz und damit abnehmenden V_t . Derselbe Effekt ist zu beobachten, wenn ein SIB ohne PEEP-Ventil

verwendet wird. Dahingegen wurde beim TPR1 das V_t unabhängig vom Leck weitgehend konstant gehalten.

Bei Zwischenschalten des größten Lecks von etwa 87 %, war auch das TPR1 nicht mehr in der Lage, den Volumenverlust vollständig zu kompensieren und die Beatmungsdrücke konstant zu halten. Ein Gasfluss von 8 l/min, wie er auch in anderen Studien verwendet wurde,^{15,19} war nicht ausreichend, um größere Leckagen auszugleichen. Höhere Flussraten könnten zur Aufrechterhaltung der Beatmungsparameter beitragen, bergen jedoch auch das Risiko inadäquat hoher Drücke^{20,21} und sollten daher nicht blind eingestellt werden. Beim Auftreten von Maskenlecks sollte vorrangig, z.B. durch Korrektur der Maskenposition, die Ursache der insuffizienten Drücke und Volumina behoben werden, um eine effektive Beatmung zu gewährleisten.²²

2.4.2 Versuch 2

In Tierstudien konnten die positiven Auswirkungen von PEEP auf die Belüftung der Lunge und den anhaltenden Aufbau der funktionellen Residualkapazität^{8,9} sowie die Verbesserung der Lungencompliance^{10,11} gezeigt werden; weiterhin verbesserte PEEP die arterielle Oxygenierung^{10,11} und half, Surfactant in seiner aktiven Form in den Alveolen zu erhalten.¹¹ Ein moderater PEEP kann außerdem Scherstress durch repetitives Aufdehnen und Kollabieren der Strukturen des terminalen Gasaustausches (Atelektrauma) vermindern⁶ sowie die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, die in der Lunge durch den mechanischen Stress der Beatmung ausgelöst wird (Biotrauma), reduzieren.²³ Die Anwendung eines PEEP bei der Reanimation Neugeborener wird daher auch in weitgehender Ermangelung humaner Versuche in den aktuellen Leitlinien empfohlen.²⁻⁴ Verschiedene Studien konnten jedoch nachweisen, dass der von PEEP-Ventilen in Kombination mit SIBs gelieferte PEEP deutlich unter dem eingestellten Wert liegt.^{24,25} In einer vorhergehenden Studie konnte gezeigt werden, dass von elf PEEP-Ventilen die auf einer neonatologischen Intensivstation in Gebrauch waren nur eines den voreingestellten PEEP von 5 cmH₂O aufbauen konnte.¹⁸ Als eine mögliche Ursache des insuffizienten PEEP wurde in der vorliegenden Arbeit die Hypothese untersucht, ob die zur Wiederaufbereitung durchgeführten Autoklavierungsvorgänge die Zuverlässigkeit wiederverwendbarer Ventile mindern. Tatsächlich fielen bei genauer Inspektion bei sieben von zehn untersuchten Ventilen Risse oder Dislokationen der Gummidichtung auf, die für die Aufrechterhaltung des Drucks entscheidend ist. Diese Schäden werden wahrscheinlich durch das unterschiedliche Ausdehnungsverhalten der verschiedenen Materialien, aus denen die Ventile

zusammengesetzt sind, verursacht. Außerdem können wiederholtes Auseinander- und Zusammenmontieren der Ventile oder Materialermüdung zu den beschriebenen Ausfällen führen. Eine Aussage über die Anzahl an Sterilisierungszyklen, nach denen ein Ventil ersetzt werden sollte, gibt es in den Herstellerangaben nicht. Auch unsere Studie lässt hierzu keine eindeutige Empfehlung zu.

Der gewünschte PEEP wird manuell über einen stufenlos verstellbaren Drehmechanismus reguliert, sodass eine Varianz des PEEP durch ungenaue Einstellung nicht ausgeschlossen werden kann.

2.4.3 Versuch 3

Der PIP, der aufgebaut werden muss, um ein angemessenes V_t zu erreichen, ist von Patient zu Patient verschieden,⁵ da die Lungenfunktion von Neugeborenen entscheidend durch ihre Reife⁵ und die Lunge betreffende Erkrankungen, wie beispielsweise pulmonale Hypoplasie,²⁶ Surfactantmangel²⁶ oder Mekoniumaspiration,²⁷ beeinflusst wird. Auch intraindividuell verändert sich der benötigte PIP, beispielsweise durch Compliance-Veränderungen während der ersten Minuten im Kreißsaal,⁵ unter anderem beeinflusst durch die Anwendung von Surfactant.²⁸ Um ein adäquates V_t zu erreichen, sollte die Beatmung daher individuell und kontinuierlich,² möglichst schnell und präzise den Erfordernissen des Patienten angepasst werden.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass diese Anpassung des PIP mit dem SIB in deutlich kürzerer Zeit möglich war als mit dem TPR. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit denen der Arbeitsgruppe um Bennett et al.²⁴ Des Weiteren konnten Unterschiede zwischen den untersuchten TPRs nachgewiesen werden: Die Druckanpassung von 25 auf 40 cmH₂O war mit dem TPR2 signifikant schneller möglich als mit dem TPR1. Erklärung hierfür könnte der größere und damit komfortabler zu bedienende Drehknopf des TPR2 sein, der für die selbe Druckänderung um einen deutlich kleineren Winkel gedreht werden muss, ein Unterschied, der besonders bei größeren Druckanpassungen stärker ins Gewicht fallen kann. Weiterhin ist beim TPR2 als Sicherheitsmechanismus nur ein kleiner Kippschalter zu überwinden, der das spontane Überschreiten eines maximalen PIP verhindert. Dieser kann simultan mit derselben Hand betätigt werden, mit der die Druckanpassung stattfindet. Dagegen muss beim TPR1 ein separater, hinter einer zu entfernenden Sicherheitskappe befindlicher Drehknopf betätigt werden.

Alle untersuchten Geräte lieferten im Mittel PIP über dem Zielwert, nur beim SIB wichen die Werte jedoch in klinisch relevantem Ausmaß ab. Auch die Variabilität zwischen den Anwendern

war mit dem SIB am größten. Verschiedene andere Studien konnten ebenfalls zuverlässigere PIP bei Benutzung eines TPR – zumeist des TPR1 – nachweisen.^{24,29-31} Sobald ein Manometer an den SIB angeschlossen und somit ein Feedback über die gelieferten Drücke gegeben war, nahmen die Unterschiede zwischen den Teilnehmern, sowie die Abweichungen vom Zielwert deutlich ab. Manometer ermöglichen es also, mit dem SIB zuverlässigere PIP aufzubauen. Sie müssen jedoch kontinuierlich beobachtet werden, um den PIP in den gewünschten Grenzen konstant zu halten und bieten im Gegensatz zum TPR keine automatische Druckbegrenzung. Dies kann zu einem überproportionalen Fokus auf die Apparatur zu Ungunsten des Patienten führen.

Die absoluten Unterschiede im aufgebauten PEEP waren gering, wobei jedoch berücksichtigt werden sollte, dass die Untersuchung im leckfreien System stattfand und nur Messungen mit funktionierendem PEEP-Ventil in die Berechnungen einbezogen wurden. Da beide Voraussetzungen in einer realen Reanimationssituation nicht immer gegeben sind, kann der mit SIB und Ventil aufgebaute PEEP hier deutlich geringer sein.

Wird also ein Beatmungsparameter entweder fest eingestellt – wie der PEEP bzw. der PIP beim TPR – oder erfolgt ein Feedback an den Anwender – wie durch ein Manometer am SIB – sind die gelieferten Drücke und Frequenzen den Zielwerten deutlich näher und zeigen geringere interindividuelle Abweichungen.

2.4.4 Limitationen

In den drei durchgeführten Studien wurde die Reanimation anhand eines Modellpüppchens bzw. Lungenmodells simuliert, die einer Neugeborenenlunge nachempfunden waren. Etwaige Volumen- und Compliance-Veränderungen während der ersten Lebensminuten^{5,7} konnten in unserem Modell jedoch nicht berücksichtigt werden. Bei der Untersuchung der Leckagen und der PEEP-Ventile wurde der SIB durch einen elektromechanischen Druckgeber angesteuert. Dies entspricht nicht der realen Situation im Kreißaal, bietet jedoch durch Konstanz der Eindringtiefe und Beatmungsfrequenz den Vorteil, die Auswirkung des jeweils variierten Parameters unabhängig von anwenderspezifischen Einflüssen untersuchen zu können. Beim Vergleich der Geräte bezüglich der Druckerhöhung hingegen sollte untersucht werden, wie schnell medizinisches Personal den PIP an die Erfordernisse anpassen kann. Ein Feedback an den Anwender über den Erfolg der Reanimation, wie es im Kreißaal in Form von beispielsweise Veränderungen des Hautkolorits, des Muskeltonus, der Thoraxexkursionen oder der Sauerstoffsättigung des Neugeborenen stattfindet und infolgedessen die Beatmung angepasst

werden kann, fand unter den gegebenen Laborbedingungen nicht statt. Auch der Einfluss von Stress und zusätzlichen Problemen des Kindes, die bei der Reanimation gegebenenfalls Aufmerksamkeit erfordern, wurde in den vorliegenden Studien nicht untersucht. In-vivo Studien hierzu wären wünschenswert um die klinische Relevanz der genannten Faktoren einschätzen zu können.

Leckagen im System wurden in Versuch 1 im jeweiligen Messzyklus konstant gehalten und in Versuch 2 und 3 durch direktes Verbinden des Beatmungssystems mit der Modelllunge über einen Endotrachealtubus vermieden. Dies entspricht nicht den in-vivo Bedingungen mit z.T. sehr hohen, inkonstanten Leckagen,^{12,14-17} war jedoch notwendig, um die verschiedenen Messungen vergleichbar zu machen und einen variablen Einfluss des entweichenden Volumens auf die Beatmungsparameter zu vermeiden. Unter realen Bedingungen wären daher vor allem mit dem SIB vermutlich noch weit weniger zuverlässige Drücke zu erwarten gewesen.

SIB und TPRs anderer Hersteller funktionieren nach demselben Prinzip, sind jedoch zum Teil etwas anders aufgebaut. Unklar bleibt daher, ob die vorliegenden Ergebnisse uneingeschränkt auf Geräte anderer Hersteller übertragbar sind.

2.4.5 Bedeutung für die Klinik und Forschung

Bei der manuellen Beatmung Neugeborener ist es entscheidend, die Beatmungsparameter der Reife und eventuellen Erkrankungen der Lunge anzupassen, um einerseits einen effektiven Gasaustausch zu ermöglichen, andererseits Schädigungen der Lunge durch hohe Drücke und Volumina oder wiederholtes Kollabieren der Lunge während der Expiration zu vermeiden. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen dabei verschiedene Fehlerquellen auf und bieten Lösungsansätze für eine optimale Unterstützung Neugeborener bei der respiratorischen Adaptation.

Ist postnatal eine kurzfristige Beatmung notwendig, wird diese häufig möglichst wenig invasiv per Maske durchgeführt. Die hierbei entstehenden Leckagen zwischen Maske und Gesicht des Kindes sollten möglichst gering gehalten werden, da sie, wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, vor allem bei der Beutelbeatmung einen deutlichen Effekt auf die der Lunge applizierten Drücke und Volumina haben. Regelmäßiges Training der optimalen Maskenpositionierung mit Feedback über Leckagen und gelieferte Beatmungsparameter, wie von Wood et al. beschrieben,^{19,32} kann Leckagen deutlich vermindern und damit eine zuverlässigere Beatmung ermöglichen. Da die vollständige Vermeidung von Maskenleck meist

nicht möglich ist, bieten flussgetriebene, drucklimitierte Beatmungssysteme eine Möglichkeit auch unter Bedingungen mit relativ großen Leckagen zuverlässig stabile Beatmungsdrücke und -volumina zu liefern.

Eine weitere Quelle unzureichender Beatmung können durch Autoklavieren beschädigte PEEP-Ventile an SIB sein. Hier zeigt sich eindeutiger Verbesserungsbedarf bezüglich der Zuverlässigkeit des aufgebauten Drucks. Eine vergleichende Studie zum Einsatz von Einwegventilen erscheint notwendig um eine zuverlässige Aussage über deren Einsatz als mögliche Alternative treffen zu können. Wiederverwendbare Ventile sollten in Zukunft eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber Autoklavierung aufweisen. Schwachstelle scheint hier in erster Linie das Dichtungsgummi zu sein. Klinisches Personal, das mit PEEP-Ventilen arbeitet, sollte mit der Funktionsweise und dem korrekten Auseinander- und Zusammenbauen der Ventile vertraut und sich der möglichen Unzuverlässigkeit der Ventile bewusst sein. Da während der Beatmung ohne Manometer bzw. Beatmungsmonitor ein fehlender PEEP unter Umständen nicht sofort auffällt, sollten die Ventile nach jeder Wiederaufbereitung beispielsweise mit einem Beatmungsmonitor auf ihre Funktionsfähigkeit getestet und gegebenenfalls durch neue ersetzt werden.

Der PIP, der notwendig ist, um ein adäquates V_t zu erreichen, sollte individuell und kontinuierlich an die Bedürfnisse des Kindes angepasst werden. Veränderungen des PIP sind mit dem SIB deutlich schneller realisierbar, jedoch nur mit angeschlossenem, kontinuierlich beobachtetem Manometer auch ohne klinisch relevante Abweichungen vom Zielwert möglich. Bei Anwendung von TPR dauert die Anpassung länger, die Zielwerte werden dabei jedoch präzise und konstant erreicht. Die neuste Generation von TPR1 wurde mit einem vergrößerten, gummierten Drehregler ausgestattet, was die Druckeinstellung deutlich komfortabler macht. Ein vereinfachter Mechanismus zum Einstellen des maximalen PIP würde auch das kurzfristige Einstellen sehr hoher Drücke erleichtern. Durch Einsatz einer zusätzlichen Person, die die Einstellungen am TPR vornimmt, kann gegebenenfalls das Anpassen der Beatmungsdrücke, vor allem während der Maskenbeatmung, erleichtert und beschleunigt werden.

Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse uneingeschränkt auch auf die Reanimation Neugeborener übertragbar sind und die vorgeschlagenen Maßnahmen, z.B. zur Vereinfachung der Druckanpassung mit dem TPR, realisierbar und zielführend sind.

Weiterhin kann keine allgemeine Empfehlung für die ausschließliche Anwendung von TPR oder SIB gegeben werden. In einer klinischen Umgebung mit trainiertem Personal bietet ein TPR ein großes Maß an Sicherheit bezüglich präziser Applikation von PIP und PEEP, auch unter Bedingungen mit Maskenleck von bis zu ca. 70 %. Unter ambulanten Bedingungen und ohne verfügbare Gasquelle hat der SIB weiterhin sein Einsatzgebiet, sollte jedoch stets nur mit Manometer verwendet werden. In Situationen in denen eine möglichst schnelle Anpassung des PIP nötig ist, bietet der SIB größere Flexibilität. Anwender sollten mit den in ihrer Einrichtung vorhandenen Geräten vertraut und damit trainiert sein³³ und das geeignetere Gerät entsprechend der klinischen Situation auswählen. Ein kontinuierliches Feedback über die Beatmungsparameter mithilfe eines Beatmungsmonitors kann es, wie kürzlich von Schmölder et al. gezeigt,³⁴ ermöglichen, inadäquate Drücke und Volumina unmittelbar zu erkennen und die manuelle Beatmung anzupassen.

2.5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die manuelle Beatmung Neugeborener mit unterschiedlichen Gerätetypen untersucht. Bei Verwendung eines SIB schränken sowohl Maskenleckagen als auch durch wiederholtes Autoklavieren defekte PEEP-Ventile die Zuverlässigkeit der gelieferten Beatmungsparameter ein. Die Untersuchungen belegen jedoch große Flexibilität der SIBs beim Anpassen des PIP, zudem können SIBs auch ohne externe Gasquelle betrieben werden. Die untersuchten TPR konnten sehr zuverlässig auch unabhängig von Leckagen bis ca. 70 % den gewünschten PIP und PEEP liefern und waren damit insgesamt weniger abhängig von den untersuchten Störfaktoren. Eine generelle Empfehlung zur Verwendung ausschließlich eines der beiden Gerätetypen kann hieraus jedoch nicht abgeleitet werden. Anwender sollten sich der gerätespezifischen Eigenschaften bewusst und im Umgang mit den in ihrer Abteilung benutzten Geräten geschult sein, um bei der Erstversorgung oder Reanimation das Neugeborene möglichst effektiv und lungenschonend beatmen zu können.

2.6 Abkürzungsverzeichnis

AF	Beatmungsfrequenz
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
CV	Variationskoeffizient (engl. coefficient of variation)
IQR	Interquartilsabstand (engl. inter-quartile range)
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck (engl. positive end expiratory pressure)
PIP	Inspiratorischer Spitzendruck (engl. peak inspiratory pressure)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SIB	Selbstentfaltender Beatmungsbeutel (engl. self-inflating bag)
SIBM	Selbstentfaltender Beatmungsbeutel mit Manometer
TPR	T-Stück Beatmungsgerät (engl. T-piece resuscitator)
TPR1	T-Stück Beatmungsgerät Nr. 1, Perivent
TPR2	T-Stück Beatmungsgerät Nr. 2, Panda
V_t	Atemzugvolumen (engl. tidal volume)
V_{tin}	Inspiratorisches Volumen
V_{tex}	Expiratorisches Volumen

2.7 Literaturverzeichnis

1. O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Positive pressure ventilation at neonatal resuscitation: review of equipment and international survey of practice. *Acta Paediatr* 2004;93(5):583-588.
2. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S909-919.
3. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S, Simon WM, Singhal N, Szyld E, Tamura M, Velaphi S. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(16 Suppl 2):S516-538.
4. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010;81(10):1389-1399.
5. Schmolzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr* 2008;153(6):741-745.
6. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7(5):353-360.
7. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology* 2008;94(3):190-196.
8. Siew ML, Te Pas AB, Wallace MJ, Kitchen MJ, Lewis RA, Fouras A, Morley CJ, Davis PG, Yagi N, Uesugi K, Hooper SB. Positive end-expiratory pressure enhances development of a functional residual capacity in preterm rabbits ventilated from birth. *J Appl Physiol* 2009;106(5):1487-1493.
9. te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, Kitchen MJ, Fouras A, Lewis RA, Yagi N, Uesugi K, Donath S, Davis PG, Morley CJ, Hooper SB. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res* 2009;65(5):537-541.
10. Probyn ME, Hooper SB, Dargaville PA, McCallion N, Crossley K, Harding R, Morley CJ. Positive end expiratory pressure during resuscitation of premature lambs rapidly

- improves blood gases without adversely affecting arterial pressure. *Pediatr Res* 2004;56(2):198-204.
11. Michna J, Jobe AH, Ikegami M. Positive end-expiratory pressure preserves surfactant function in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):634-639.
 12. O'Donnell CP, Davis PG, Lau R, Dargaville PA, Doyle LW, Morley CJ. Neonatal resuscitation 2: an evaluation of manual ventilation devices and face masks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F392-396.
 13. Schilleman K, van der Pot CJ, Hooper SB, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB. Evaluating manual inflations and breathing during mask ventilation in preterm infants at birth. *J Pediatr* 2013;162(3):457-463.
 14. Schilleman K, Witlox RS, Lopriore E, Morley CJ, Walther FJ, te Pas AB. Leak and obstruction with mask ventilation during simulated neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F398-402.
 15. Schmolzer GM, Kamlin OC, O'Donnell CP, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F393-397.
 16. Tracy MB, Klimek J, Shingde V, Hinder M, Maheshwari R, Tracy SK. Neopuff T-piece mask resuscitator: is mask leak related to watching the pressure dial? *Acta Paediatr* 2010;99(9):1314-1318.
 17. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, Kamlin CO, Owen LS, Donath S, Davis PG. Assessing the effectiveness of two round neonatal resuscitation masks: study 1. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(3):F235-237.
 18. Kelm M, Proquitte H, Schmalisch G, Roehr CC. Reliability of two common PEEP-generating devices used in neonatal resuscitation. *Klin Padiatr* 2009;221(7):415-418.
 19. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. A respiratory function monitor improves mask ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(5):F380-381.
 20. Hawkes CP, Oni OA, Dempsey EM, Ryan CA. Potential hazard of the Neopuff T-piece resuscitator in the absence of flow limitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(6):F461-463.
 21. Schmolzer GM, Bhatia R, Morley CJ, Davis PG. Choice of flow meter determines pressures delivered on a T-piece neonatal resuscitator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(5):F383.

22. Morley CJ, Schmolzer GM, Davis PG. Potential hazards of the Neopuff: using appropriate gas flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(6):F467-468; author reply F468; discussion F468.
23. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, Ikegami M. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):494-498.
24. Bennett S, Finer NN, Rich W, Vaucher Y. A comparison of three neonatal resuscitation devices. *Resuscitation* 2005;67(1):113-118.
25. Morley CJ, Dawson JA, Stewart MJ, Hussain F, Davis PG. The effect of a PEEP valve on a Laerdal neonatal self-inflating resuscitation bag. *J Paediatr Child Health* 2010;46(1-2):51-56.
26. Milner AD. Resuscitation of the newborn. *Arch Dis Child* 1991;66(1 Spec No):66-69.
27. Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. *Int J Pediatr* 2012;2012:965159.
28. Kelly E, Bryan H, Possmayer F, Frndova H, Bryan C. Compliance of the respiratory system in newborn infants pre- and postsurfactant replacement therapy. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(4):225-230.
29. Hussey SG, Ryan CA, Murphy BP. Comparison of three manual ventilation devices using an intubated mannequin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(6):F490-493.
30. Oddie S, Wyllie J, Scally A. Use of self-inflating bags for neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2005;67(1):109-112.
31. Roehr CC, Kelm M, Fischer HS, Buhner C, Schmalisch G, Proquitte H. Manual ventilation devices in neonatal resuscitation: tidal volume and positive pressure-provision. *Resuscitation* 2009;81(2):202-205.
32. Wood FE, Morley CJ, Dawson JA, Kamlin CO, Owen LS, Donath S, Davis PG. Improved techniques reduce face mask leak during simulated neonatal resuscitation: study 2. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(3):F230-234.
33. Kelm M, Dold SK, Hartung J, Breckwoldt J, Schmalisch G, Roehr CC. Manual neonatal ventilation training: a respiratory function monitor helps to reduce peak inspiratory pressures and tidal volumes during resuscitation. *J Perinat Med* 2012;40(5):583-586.
34. Schmolzer GM, Morley CJ, Wong C, Dawson JA, Kamlin CO, Donath SM, Hooper SB, Davis PG. Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: a feasibility study. *J Pediatr* 2012;160(3):377-381 e372.

3 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Julia Christine Hartung hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Julia C. Hartung, Arjan B. te Pas, Hendrik S. Fischer, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Leak during Manual Neonatal Ventilation and Its Effect on the Delivered Pressures and Volumes: An in vitro Study; Neonatology, 2012;102(3):190-195.

Impact Factor = 2,573

Die Promovendin war an der Planung des Versuchsaufbaus maßgeblich beteiligt. Sie entwickelte und konstruierte mit Hilfe einen Druckgeber zur standardisierten Bedienung des selbstentfaltenden Beatmungsbeutels und führte alle Messungen sowie die Datenerhebung selbstständig durch. Gemeinsam mit PD Dr. rer. nat G. Schmalisch und dem Betreuer der Dissertation, PD Dr. C. C. Röhr, wertete sie die erhobenen Daten aus. Die Promovendin verfasste den ersten Entwurf des Manuskripts und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Publikation 2:

Julia C. Hartung, Georg Schmölzer, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Repeated thermo-sterilisation further affects the reliability of positive end-expiratory pressure valves; Journal of Paediatrics and Child Health, 2013;49(9):741-745.

Impact Factor = 1,254

Die Promovendin war an der Planung der Studie maßgeblich beteiligt. Sie entwickelte und konstruierte mit Hilfe den Druckgeber zur standardisierten Bedienung des selbstentfaltenden Beatmungsbeutels und führte die Messungen sowie die Erhebung der Daten eigenständig durch. Nach statistischer Beratung durch PD Dr. rer. nat G. Schmalisch wertete sie gemeinsam mit PD Dr. C. C. Röhr die erhobenen Daten aus. Der erste Entwurf des Manuskripts wurde von der Promovendin verfasst, sie erstellte die Illustration zum Versuchsaufbau und war maßgeblich am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung beteiligt.

Publikation 3:

Julia C. Hartung, Simone K. Dold, Marta Thio, Arjan B. tePas, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Time to Adjust to Changes in Ventilation Settings Varies Significantly between Different T-Piece Resuscitators, Self-Inflating Bags, and Manometer Equipped Self-Inflating Bags; American Journal of Perinatology, 2013;Sep 02.[Epub ahead of print]

Impact Factor = 1,574

Die Promovendin war maßgeblich an der Konzeption der Studie beteiligt. Sie entwickelte den Fragebogen zur Erhebung der Vorkenntnisse der Teilnehmer und führte nach Anleitung der Versuchsteilnehmer die Messungen sowie die Datenerhebung selbstständig durch. Nach statistischer Beratung durch PD Dr. rer. nat G. Schmalisch wertete sie mit PD Dr. C. C. Röhr die erhobenen Daten aus. Die Promovendin verfasste den ersten Entwurf des Manuskripts und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Julia Hartung, Promovendin

4 Publikationen

4.1 Publikation 1

Julia C. Hartung, Arjan B. te Pas, Hendrik S. Fischer, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Leak during Manual Neonatal Ventilation and Its Effect on the Delivered Pressures and Volumes: An in vitro Study

Neonatology, 2012;102(3):190-195.

<http://dx.doi.org/10.1159/000339325>

Erratum

Abstract und Seite 3: Der Wert für den inspiratorischen Spitzendruck bei Benutzung des selbstentfaltenden Beatmungsbeutels unter Verwendung von Leckage Nr. 4 ist zu korrigieren in $15,9 \pm 0,7$ cmH₂O.

4.2 Publikation 2

Julia C. Hartung, Georg Schmölzer, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Repeated thermo-sterilisation further affects the reliability of positive end-expiratory pressure valves

Journal of Paediatrics and Child Health, 2013;49(9):741-745.

<http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12258>

4.3 Publikation 3

Julia C. Hartung, Simone K. Dold, Marta Thio, Arjan B. te Pas, Gerd Schmalisch, Charles C. Roehr

Time to Adjust to Changes in Ventilation Settings Varies Significantly between Different T-Piece Resuscitators, Self-Inflating Bags, and Manometer Equipped Self-Inflating Bags

American Journal of Perinatology, 2013;Sep 02.[Epub ahead of print]

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1354562>

5 Lebenslauf

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

6 Komplette Publikationsliste

6.1 Originalarbeiten

Hartung JC, Dold SK, Thio M, tePas A, Schmalisch G, Roehr CC. Time to Adjust to Changes in Ventilation Settings Varies Significantly between Different T-Piece Resuscitators, Self-Inflating Bags, and Manometer Equipped Self-Inflating Bags. *Am J Perinatol* 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]

Hartung JC, Schmolzer G, Schmalisch G, Roehr CC. Repeated thermo-sterilisation further affects the reliability of positive end-expiratory pressure valves. *J Paediatr Child Health* 2013;49(9):741-745.

Hartung JC, te Pas AB, Fischer H, Schmalisch G, Roehr CC. Leak during manual neonatal ventilation and its effect on the delivered pressures and volumes: an in vitro study. *Neonatology* 2012;102(3):190-195.

Kelm M, Dold SK, **Hartung J**, Breckwoldt J, Schmalisch G, Roehr CC. Manual neonatal ventilation training: a respiratory function monitor helps to reduce peak inspiratory pressures and tidal volumes during resuscitation. *J Perinat Med* 2012;0(0):1-4.

6.2 Publierte Abstracts und Poster

Hartung JC, Dold SK, Thio M, tePas AB, Schmalisch G, Röhr CC. Abweichungen der Beatmungsparameter vom Zielwert und interindividuelle Unterschiede mit verschiedenen Handbeatmungsgeräten bei der Neugeborenenreanimation. Freier Vortrag V08.6, 26. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Berlin, 12/2013 und Abstract in *Z Geburtshilfe Neonatol* 217 (2013), V08_6

Hartung JC, Dold SK, Thio M, Schmalisch G, tePas AB, Roehr CC. Time to adjust to changes in ventilation settings varies significantly between different T-piece resuscitators, self-inflating bags and manometer equipped self-inflating bags. Postervortrag 4933, Jahreskongress 2013 der European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 09/2013 und Abstract *Eur Respir J* 2013; 42: Suppl. 57, 1047s

Hartung JC, Schmalisch G, Roehr CC. Repeated thermo-sterilization influences the reliability of PEEP-valves. Postervortrag OP064, PSANZ 2013, 17th Annual Congress, Adelaide, 04/2013 und Abstract in *J Paediatr Child Health*. 2013;49 Suppl 2, S66

Dold SK, **Hartung JC**, Schmolzer GM, Schmalisch G, Bühler C, Röhr CC. Kann der „Radetzky marsch“ das Training der neonatalen kardiopulmonalen Reanimation effektiv unterstützen? Postervortrag PO-6/8, 38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Hamburg, 09/2012 und Abstract in Monatsschrift Kinderheilkunde; 160, Suppl. 1 (2012) S161

Hartung JC, Schmalisch G, Bühler C, Röhr CC. Vergleich dreier Handbeatmungsgeräte bezüglich der Erhöhung des Spitzendrucks bei der simulierten Erstversorgung von Frühgeborenen. Freier Vortrag FV-2/4, 38. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Hamburg, 09/2012 und Abstract in Monatsschr Kinderheilkd. 160, Suppl. 1 (2012) S117

Hartung J, Kelm M, Fischer H, Schmalisch G, Röhr CC. Einfluss von Maskenlecks auf die applizierten Beatmungsdrücke und -volumina während der simulierten Neugeborenenreanimation. Freier Vortrag 15, 37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Mannheim, 05/2011 und Abstract Monatsschr Kinderheilkd. 159, Suppl 2 (2011) S43 H

Röhr CC, **Hartung J**, Kelm M, Fischer H, Schmalisch G. Wie zuverlässig sind unsere PEEP-Ventile nach wiederholter hygienischer Aufarbeitung? Freier Vortrag 80, 37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Mannheim, 05/2011 und Abstract Monatsschr Kinderheilkd. 159, Suppl 2 (2011) S31

Hartung J. Osteogenesis Imperfecta – more than just brittle bones? Vortrag, University Department of Paediatrics, Oxford University, 10/2010

Hartung J, Hörtnagel K, Rogalski M, David S, Degenhardt P, Schnabel D, Schwabe G. Rezessive Osteogenesis imperfecta durch eine neue LEPRE1-Mutation in einer konsanguinen Familie. Postervortrag 191, 106. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Potsdam, 09/2010

Kelm M, **Hartung JC**, Schmalisch G, Proquitté H, Röhr CC. Integrated Manometers in 3 manual ventilation devices used in neonatal resuscitation. Freier Vortrag 1926, Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 09/2010 und Abstract Eur Respir J 2010; 36: Suppl. 54, 328s

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Christine Hartung, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung gerätespezifischer Einflussfaktoren auf die manuelle Atemunterstützung unreifer Neugeborener“ 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 Betreuer, 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

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Großer Dank geht zuallererst an PD Dr. Charles Christoph Röhr und PD Dr. Gerd Schmalisch für die Bereitstellung des Promotionsthemas, die Begleitung meiner wissenschaftlichen Auseinandersetzung hiermit von Anfang an und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Herrn Röhr danke ich sehr dafür, mir stets, auch über weite Entfernungen, mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mich immer wieder zu wissenschaftlichen Präsentationen ermutigt zu haben. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die große Unterstützung bin ich sehr dankbar! An Herrn Schmalisch geht ein großer Dank für seine unkomplizierte und immer schnelle Hilfe in allen methodischen und statistischen Fragen und stets konstruktive Kritik an meiner Arbeit. Diese war für mich sehr wertvoll! Silke Wilitzki danke ich für die willkommene Ablenkung an langen Schreibtagen und die immer gute Stimmung in der Atemfunktionsdiagnostik. Marcus Kelm hatte viele hilfreiche Tipps für mich, vielen Dank dafür!

Mein Dank geht weiterhin an Prof. Dr. Christoph Bühner und die Abteilung für Neonatologie der Charité, in der ich meine klinische Ausbildung zur Kinderärztin beginnen darf, die mir viel Freude bereitet.

Ich danke außerdem allen Teilnehmern der Studie zum Gerätevergleich für ihre freundliche Bereitschaft zur Teilnahme an unseren Messungen.

Johannes Rebstock danke ich für seine großartigen Ideen und viele Stunden Hilfe beim Bau des Druckgebers. An Bettina Vogt geht ein Dank für die freundliche Durchsicht der Arbeit und viele hilfreiche Anmerkungen.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinen Freunden für Rückhalt, Motivation und Ablenkung während der letzten Jahre. Ganz besonders möchte ich meinen Eltern Annette und Thomas Hartung danken, für die Ermöglichung meines Medizinstudiums, für ihre bedingungslose Unterstützung seit fast 29 Jahren und dafür, dass sie einfach großartige Eltern sind. Spezieller Dank geht auch an meinen Freund Jörn Guder für seine unendliche Geduld und liebevolle Fürsorge. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank!