

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

DISSERTATION

**Untersuchungen zur Volumen- und Leckmessung bei der CPAP-
Therapie im Neugeborenenalter**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hendrik S. Fischer
aus Hanau

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. sc. nat. G. Schmalisch
2. Prof. Dr. med. H. D. Hummler
3. Prof. Dr. med. A. Schulze

Datum der Promotion: 04. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract	5
2.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	6
2.1	Einleitung und Zielstellung	6
2.2	Methodik	7
2.3	Ergebnisse	9
2.4	Diskussion	11
2.5	Zusammenfassung	14
2.6	Literaturverzeichnis	15
2.7	Abkürzungsverzeichnis	20
3.	Ausweisung des Eigenanteils	21
3.1	Publikation 1	21
3.2	Publikation 2	21
3.3	Publikation 3	21
4.	Publikation 1	23
	Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal CPAP in neonates? Intensive Care Med 2009; 35:1934-1941	
5.	Publikation 2	24
	Comparison of different techniques to measure air leaks during CPAP treatment in neonates. Med Eng Phys 2009; 31:124-130	
6.	Publikation 3	25
	Assessment of volume and leak measurements during CPAP using a neonatal lung model. Physiol Meas 2008; 29:95-107	
7.	Lebenslauf	26

8.	Komplette Publikationsliste	27
8.1	Publikationen	27
8.2	Publizierte Abstracts und Kongressbeiträge	27
9.	Selbständigkeitserklärung	29
10.	Danksagung	30

1. Abstract

Einleitung: Klinische Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass Atemlecks einen wesentlichen Einfluss auf Effektivität und Nebenwirkungen der continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie haben. Über die Auswirkungen von Atemlecks auf die CPAP-Therapie des Neugeborenen ist dagegen nur wenig bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit soll daher erstmals die Leck- und Atemvolumenmessung unter nasaler CPAP-Therapie bei Neugeborenen mit einer kommerziellen Messtechnik untersucht werden.

Methodik: In einer in-vitro Studie wurde der Einfluss von Atemvolumen (V_T), Atemfrequenz (RR), Atemgaskonditionierung, CPAP, Gasflow, F_iO_2 und Leck auf die Genauigkeit der V_T -Messung mit der Leoni (Heinen und Löwenstein, Bad Ems) untersucht. Durch Modellierung wurde ein Algorithmus zur Korrektur des leckbedingten Volumenmessfehlers entwickelt und in einer Computersimulation auf seine Eignung geprüft. In einer randomisierten Cross-Over-Studie ist bei 32 Neugeborenen (medianes Geburtsgewicht 1435(710-2730) g, Gestationsalter 30(24-38) SSW) die Zuverlässigkeit der Leck- und Volumenmessung unter mononasalem CPAP mit offenem und verschlossenem zweiten Nasenloch untersucht worden.

Ergebnisse: Die mittleren Volumenmessfehler der Leoni im leckfreien System lagen bei $3,5 \pm 2,6\%$ (2-10 ml) bzw. $5,9 \pm 0,7\%$ (11-60 ml). Mit zunehmendem F_iO_2 stieg das gemessene V_T linear um bis zu 25% an ($F_iO_2=1,0$). Der Einfluss von RR, Atemgaskonditionierung, CPAP und Gasflow war dagegen vernachlässigbar (<5%). Lecks führten zu einer Unterschätzung des V_T , wobei das angezeigte Leck stark von RR abhing. Die numerische Volumenkorrektur zeigte in vitro eine gute Übereinstimmung zwischen erwartetem und korrigiertem V_T . Klinische Leckmessungen waren wegen des begrenzten Messbereichs der Leoni (Lecks <90%) nur bei 12,5% der Patienten mit offenem Nasenloch und bei 65,6% der Patienten mit verschlossenem Nasenloch möglich. Der mediane Leckflow mit verschlossenem Nasenloch war 23(3-77) ml/min bei geschlossenem und 548(0-1394) ml/min bei offenem Mund ($p < 0,001$). Das mittlere expiratorische Volumen \pm SD war $5,8 \pm 1,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ (korrigiertes V_T $5,9 \pm 1,2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) für Lecks <20%, und $3,7 \pm 1,4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ (korrigiertes V_T $5,8 \pm 2,2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$) für Lecks von 20-69%.

Diskussion: Die Leoni erfasst zuverlässig Lecks <90% und erlaubt in leckfreien Systemen ausreichend genaue Volumenmessungen. Zu berücksichtigen ist allerdings der Einfluss des F_iO_2 und des Lecks auf die Volumenmessung. Unter in-vivo Bedingungen gelang eine Volumenkorrektur bei Lecks <69%. Atemlecks unter mononasalem CPAP lagen jedoch häufig außerhalb des Messbereichs der Leoni ($\geq 90\%$). Somit ist ein zuverlässiges V_T - und Leckmonitoring mit der gegenwärtig verfügbaren Technik nicht möglich.

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Einleitung und Zielstellung

Continuous positive airway pressure (CPAP) wird zunehmend in der Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms eingesetzt, da durch CPAP Nebenwirkungen und Langzeitrisiken der mechanischen Beatmung verringert werden können (1-6). CPAP erweitert die Atemwege und reduziert dadurch den Atemwegswiderstand (7-9). Des Weiteren stabilisiert CPAP die funktionelle Residualkapazität (7;10) und verbessert den alveolären Gasaustausch (10;11). Die Druckübertragung zum Pharynx wird allerdings durch Atemlecks beeinträchtigt, wie zum Beispiel bei der Mundöffnung (12). Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass Atemlecks einen wesentlichen Einfluss auf Effektivität und Nebenwirkungen der CPAP-Therapie haben (13-16). Das Monitoring von Leck- und Tidalvolumen (V_T) hat daher bei Erwachsenen große Bedeutung (13;17). Eine kontinuierliche Leckmessung könnte auch bei Neugeborenen die Auswahl und den richtigen Sitz des CPAP-Interfaces verbessern und in Verbindung mit einem V_T -Monitoring wichtige Informationen zur Optimierung der CPAP-Parameter beisteuern (13;18;19). Bislang gab es hierzu jedoch keine geeignete Messtechnik. Indirekte Messmethoden wie Atemgürtel oder elektrische Impedanzmessung ermöglichen zwar relative V_T -Messungen (20-22), sind aber unzuverlässig (23) und liefern keine Information über Lecks. Direkte pneumotachographische Messungen waren bislang nur bei weitgehend luftdicht abschließenden CPAP-Interfaces möglich (24-27). Heutzutage werden bei Neugeborenen jedoch bevorzugt binasale und nasopharyngeale Interfaces verwendet (28), die große Lecks durch Mund und Nase erlauben. Hückstädt et al. führten erstmals Leck- und V_T -Messungen unter nasalem CPAP mit einer selbstentwickelten Flow-Through-Technik durch (29-31). Seitdem wurden auch kommerzielle CPAP-Geräte entwickelt, die Leck- und V_T -Messungen unter nasalem CPAP anbieten. Diese Geräte berechnen das Leck prozentual aus der Differenz zwischen inspiratorischem (V_{in}) und expiratorischem Atemvolumen (V_{ex}), bezogen auf die Patientenatmung. Die Zuverlässigkeit dieser Messtechnik wurde allerdings bisher nie untersucht, und es gibt bis heute kaum Daten über Häufigkeit, Größe und physiologische Auswirkungen von Lecks bei der nasalen CPAP-Therapie des Neugeborenen (12;29).

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der direkten V_T - und Leckmessung mit einem kommerziellen CPAP-Gerät. Dies erforderte zunächst die in-vitro Validierung der Messtechnik unter Berücksichtigung klinisch relevanter Einflussgrößen sowie die Entwicklung eines Algorithmus zur Korrektur des leckbedingten Volumenmessfehlers. Im Anschluss sollte die klinische Eignung zur V_T - und Leckmessung bei Neugeborenen untersucht werden.

2.2 Methodik

Als Messtechnik für die V_T - und Leckmessungen unter CPAP wurde das Beatmungsgerät Leoni (Heinen und Löwenstein, Bad Ems) verwendet, das sowohl für die mechanische Beatmung von Neugeborenen und Kleinkindern als auch für die CPAP-Therapie geeignet ist. Die Leoni misst den Atemflow des Patienten mit einem Flowsensor (Hitdrahtanemometer, $R=7,8 \text{ Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{l}^{-1}$, Totraum 1 ml) zwischen Y-Stück und CPAP-Interface. Durch Integration des kontinuierlichen Flowsignals werden V_{in} und V_{ex} berechnet. Als Volumen wird V_{ex} angezeigt. Das angezeigte Leck ist wie folgt definiert:

$$\text{Leck}(\%) = 100 \frac{V_{in} - V_{ex}}{V_{in}} \quad (1)$$

Die angezeigten Messwerte der Leoni sind das Leck, die Atemfrequenz (RR), das Atemminutenvolumen (V'_E) sowie V_{ex} . Der Messbereich des Geräts ist auf Lecks $<90\%$ begrenzt. Alle angezeigten Werte sind Mittelwerte über die vorangegangenen 60 Sekunden (Auskunft des Herstellers).

2.2.1 In-vitro Studie

Der Einfluss von Atemvolumen (2-60 ml), Atemgaskonditionierung, Atemfrequenz (30-90 $\cdot\text{min}^{-1}$), CPAP (3-10 cm H_2O), Gasflow (4-10 $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$), $F_i\text{O}_2$ (0,21-1,0) und Leck auf die Genauigkeit der V_T -Messung mit der Leoni wurde jeweils an einem geeigneten Lungenmodell untersucht. Verwendet wurden hierfür einstellbare Kalibrierspritzen (2-10 ml, 20-100 ml, Hans Rudolph, USA) (32) sowie ein mechanisches Lungenmodell mit einstellbarer Atemfrequenz und konstantem V_T (33). Die Simulation von Lecks erfolgte mit offenen Silikonschläuchen unterschiedlicher Länge (Innendurchmesser 3,2 mm). Als Referenzmethode für die Leckmessung diente die Flow-Through-Technik (31), bei der jeweils ein Pneumotachograph (Fa. Jäger, $R=180 \text{ Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{l}^{-1}$) im inspiratorischen und im expiratorischen Teil des Schlauchsystems verwendet wird. Jede Messserie wurde fünfmal wiederholt. Die Messergebnisse wurden als Mittelwert $\pm\text{SD}$ zusammengefasst, der Variationskoeffizient (CV) der fünf Einzelmessungen diente als Maß der Reproduzierbarkeit. Mit einer multivariaten Varianzanalyse wurde der Effekt der untersuchten Einflussgrößen auf den relativen Volumenmessfehler (δV) der Leoni evaluiert. Die Übereinstimmung zwischen berechnetem Leck und angezeigtem Leck wurde mit der Bland-Altman-Methode überprüft (34).

2.2.2 Modellierung und Computersimulation

Die physikalischen Zusammenhänge zwischen Leck, Leckflow und V_{ex} wurden theoretisch und in einer Computersimulation für unterschiedliche Leckdefinitionen und Atemfrequenzen untersucht. Dabei wurde von einem idealen CPAP-System mit vernachlässigbarem expiratorischem Widerstand und konstantem Leck zwischen Patienten und CPAP-Interface ausgegangen. Unter diesen Bedingungen ist der Zusammenhang zwischen Leck und Leckflow (V'_{leak}) gegeben durch

$$\text{Leck}(\%) = 100 \frac{V'_{leak} \cdot T}{V_T + V'_{leak} \cdot T_{in}} \quad (2)$$

wobei T =Atemzyklusdauer und T_{in} =Inspirationszeit ist. Zeigt ein Beatmungsmonitor wie die Leoni nur V_{ex} und das Leck an, aber nicht den Leckflow, kann dieser aus der Beziehung

$$V'_{leak} = \frac{\text{leak}}{100 - \text{leak}} V'_E \quad (3)$$

berechnet werden. Die Modellierung zeigte außerdem, dass der leckbedingte Volumenmessfehler numerisch korrigiert werden kann. Demnach erhält man für das korrigierte Tidalvolumen (V_{Tcorr}) unter Berücksichtigung der Expirationszeit (T_{ex}) und des Widerstands des Flowsensors (R_{PNT}):

$$V_{Tcorr} = V_{ex} \frac{100 - \text{Leak}_1 \cdot \frac{T_{in}}{T_{in} + T_{ex}}}{100 - \text{Leak}_1 \left(1 + \frac{V_{ex}}{T_{in} + T_{ex}} \cdot \frac{R_{PNT}}{CPAP} \right)} \quad (4)$$

Unter der Annahme, dass T_{in} gleich T_{ex} ist und der Leckwiderstand stets erheblich größer als R_{PNT} bleibt, ergibt sich die Näherungsfomel

$$V_{Tcorr} = V_{ex} \frac{200 - \text{leak}}{200 - 2 \cdot \text{leak}} \quad (5)$$

Die oben dargestellten funktionellen Zusammenhänge wurden in das Modell implementiert und in einer Computersimulation mit den Ergebnissen der In-vitro-Messungen verglichen.

2.2.3 Klinische Studie

In einer prospektiven, randomisierten Cross-over-Studie wurde bei 32 Neugeborenen mit mononasaler CPAP-Therapie die Durchführbarkeit von Leck- und V_T -Messungen bei offenem und verschlossenem zweiten Nasenloch untersucht. Eingeschlossen wurden Neugeborene unter mononasalem CPAP, die mindestens 24 Stunden CPAP-Therapie erhalten hatten. Voraussetzung für die Teilnahme war die Aufklärung der Eltern und deren schriftliche

Einwilligung. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/223/07).

Die Messung erfolgte nach Dekonnection des bisherigen CPAP-Geräts (Babylog 8000, Dräger Medical, Lübeck) vom liegenden Nasopharyngealtubus (Vygon, Ecoeu, Frankreich) und Anschluss der Leoni im CPAP-Modus. Gemessen wurde jeweils zehn Minuten mit und ohne Nasenlochverschluss. Zum Verschluss dienten für jedes Neugeborene passgenau angefertigte Nasenstöpsel aus hypoallergenem Polyurethan-Dehnschaumstoff (Ohropax Soft, Ohropax GmbH, Wehrheim). Neben den Messwerten der Leoni (Leck, V_{ex} , RR, V'_E) wurde auch die Atemfrequenz am Monitor, SpO_2 , Mundöffnung und Unruhephasen des Kindes erfasst und in einminütigen Intervallen dokumentiert. V_{Tcorr} wurde rechnerisch ermittelt (Gleichung 5). Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte entsprechend den jeweiligen Erfordernissen mit parametrischen und nicht-parametrischen Tests für verbundene und unverbundene Stichproben (STATGRAPHICS 5.0, Manugistics, Rockville MA, USA).

2.3 Ergebnisse

2.3.1 In-vitro Studie

Im untersuchten Volumenbereich hatten sowohl das gemessene Volumen selbst als auch der F_iO_2 einen signifikanten Einfluss auf δV ($p < 0,001$). Im leckfreien System lagen die mittleren Volumenmessfehler der Leoni bei $3,5 \pm 2,6\%$ (2-10 ml) bzw. $5,9 \pm 0,7\%$ (11-60 ml), die Absolutwerte für δV waren dabei stets $< 10\%$. Die Erhöhung des F_iO_2 führte zu einem linearen Anstieg des gemessenen V_T und des mittleren Volumenmessfehlers (δV maximal 25% bei $F_iO_2=1,0$). Im Gegensatz dazu war der Einfluss von Atemfrequenz, Atemgaskonditionierung, CPAP und Gasflow vernachlässigbar ($< 5\%$). Zunehmende Lecks führten zu einer Unterschätzung des V_T , wobei das angezeigte Leck von der Atemfrequenz abhing und bei niedrigerer Atemfrequenz zunahm. Die Reproduzierbarkeit der V_T -Messungen war besser bei größeren Volumina. Im Bereich von 4-60 ml war der CV stets $< 3,5\%$ und stieg nur bei einem Volumen von 2ml auf 6% an.

Die relative Abweichung des angezeigten Lecks der Leoni vom errechneten Leck (Gleichung 2) betrug $-0,2 \pm 11,9\%$. Im Bland-Altman-Diagramm zeigte sich eine gute Übereinstimmung, der systematische Fehler betrug $-2,4\%$ und die limits of agreement $-12,6\%$ bis $7,8\%$.

Der Zusammenhang zwischen angezeigtem Leck und δV war nichtlinear und unabhängig von RR und CPAP. Der Einfluss des Lecks auf δV nahm mit zunehmendem Leck zu, bei Lecks $< 19\%$ war δV aber stets $\leq 10\%$.

2.3.2 Modellierung und Computersimulation

In der Computersimulation wurde die bereits in der in-vitro Studie beobachtete inverse Korrelation zwischen Atemfrequenz und angezeigtem Leck bei konstantem Leckflow bestätigt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch die Leckdefinition einen wesentlichen Einfluss auf das angezeigte Leck hat. Für die numerische Korrektur des leckbedingten Volumenmessfehlers wurde die vereinfachte Korrekturformel (Gleichung 5) verwendet, da die Leoni T_{in} und T_{ex} nicht anzeigt. Die Computersimulation zum Vergleich des theoretischen Modells mit den Ergebnissen der in-vitro Messungen ergab eine systematische Abweichung zwischen dem konstanten V_T des Lungenmodells und V_{Tcorr} von $-1,6 \pm 4,6\%$ für Lecks von 0-90%.

2.3.3 Klinische Studie

Innerhalb des Studienzeitraums von 6 Monaten wurden 32 Neugeborene (medianes Geburtsgewicht 1435(710-2730)g, Gestationsalter 30(24-38)SSW) für die Studie rekrutiert. Insgesamt erfüllten 48 Neugeborene die Einschlusskriterien, von denen 16 Patienten ausgeschlossen werden mussten, da entweder keine Elternzustimmung vorlag (n=8), der Prüfarzt nicht vor Ort war (n=5) oder technische Probleme auftraten (n=3). Die Studie wurde von allen Neugeborenen gut toleriert. Der Verschluss des zweiten Nasenlochs hatte keinen Einfluss auf den SpO_2 ($92 \pm 5\%$), war aber mit erniedrigten Werten für RR assoziiert ($53 \pm 17 \text{ min}^{-1}$ mit offenem Nasenloch versus $49 \pm 17 \text{ min}^{-1}$ mit geschlossenem Nasenloch, $p=0,008$). Unruhephasen wurden bei 12 Neugeborenen beobachtet und betrafen 8,1% aller Einzelmessungen, waren aber unabhängig vom Nasenlochverschluss ($p=0,26$).

Die gemessenen Lecks zeigten eine erhebliche intra- und interindividuelle Variabilität. Bei 31 Neugeborenen lag das Leck zeitweise (n=20) oder sogar während aller Messungen (n=11) außerhalb des Messbereichs der Leoni ($\geq 90\%$). Wegen der Begrenzung des Messbereichs waren bei offenem zweiten Nasenloch nur bei 12,5% der Patienten Leckmessungen möglich, bei geschlossenem Nasenloch bei 65,5% der Patienten. Insgesamt waren 148 von 640 (23%) Einzelmessungen auswertbar. Waren Nase und Mund verschlossen, gelangen hingegen 42 von 43 (98%) aller Einzelmessungen. Die Mundöffnung wurde häufiger bei geschlossenem als bei offenem Nasenloch registriert (86,3% versus 79,7%, $p=0,027$) und führte zu einer erheblichen Zunahme des Lecks. Der mediane Leckflow bei geschlossenem zweiten Nasenloch unter Berücksichtigung aller analysierbaren Messwerte war $23(3-77) \text{ ml/min}$ bei geschlossenem und $548(0-1394) \text{ ml/min}$ bei offenem Mund ($p<0,001$).

Das mittlere expiratorische Volumen \pm SD bei Lecks $<20\%$ war $5,8\pm 1,3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. Mit zunehmendem Leck kam es zu einem signifikanten Abfall von V_{ex} ($3,7\pm 1,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ für Lecks von 20-69%, $p<0,001$). Nach Anwendung der Korrekturformel (Gleichung 5) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr zwischen V_{ex} bei Lecks $<20\%$, V_{Tcorr} für Lecks $<20\%$ ($V_{\text{Tcorr}}=5,9\pm 1,2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) und V_{Tcorr} für Lecks von 20-69% ($V_{\text{Tcorr}} 5,8\pm 2,2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$). Hingegen wurde für Lecks von 70-89% ein erheblicher Anstieg des V_{Tcorr} auf $9,6\pm 2,2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ beobachtet.

2.4 Diskussion

2.4.1 In-vitro Studie

Die Genauigkeit der V_{T} -Messung mit der Leoni unter CPAP ist unter in-vitro Bedingungen mit der Genauigkeit anderer kommerzieller Geräte ohne CPAP vergleichbar (32;35). Im Bereich der für Frühgeborene $<1500\text{g}$ besonders interessanten niedrigen Volumina von 2-10 ml war die Messgenauigkeit sogar besser (32). Aufgrund der guten dynamischen Eigenschaften des anemometrischen Messprinzips (36) hatte die Atemfrequenz einen vernachlässigbaren Einfluss auf δV . Im leckfreien System war δV stets $<10\%$ ($F_{\text{i}}\text{O}_2=0,21$) und damit klinisch tolerierbar (32). Jedoch werden alle Flowmessungen durch Änderungen in der Zusammensetzung des Atemgases beeinflusst (37;38). In der vorliegenden Studie wurde bei höheren $F_{\text{i}}\text{O}_2$ -Werten ein klinisch relevanter, linearer Anstieg von δV beobachtet. Dieses messtechnische Problem ist bekannt (32) und könnte durch eine numerische Korrektur minimiert werden.

Die gute Übereinstimmung zwischen angezeigtem und dem aus dem Leckflow berechneten Leck zeigt, dass Gleichung 2 unter in-vitro Bedingungen das Verhältnis zwischen Leck und Leckflow gut beschreibt, und dass die Leoni innerhalb ihres Messbereiches für Leckmessungen unter CPAP geeignet ist. Die Genauigkeit der Leckmessung war zwar geringer als die der V_{T} -Messung. Dies ist jedoch nicht überraschend, da jede Störung des Gleichgewichts zwischen erfasstem V_{ex} und V_{in} , z. B. durch Veränderung des endexpiratorischen Lungenvolumens (39) oder durch Ungenauigkeiten bei der Atemzugererkennung (40), als Leck interpretiert wird (Gleichung 1) und sich auf die Messgenauigkeit auswirkt (31).

2.4.2 Modellierung und Computersimulation

Die Modellierung und Computersimulation eines idealen CPAP-Systems lieferte die Grundlagen zur Beschreibung des Zusammenhanges zwischen Leck, Leckflow und Volumenmessfehler. Da jeder Leckflow das gemessene V_{ex} erniedrigt, führen Lecks stets zu

einer Unterschätzung des tatsächlichen V_T . Die in-vitro Messungen haben gezeigt, dass bei Lecks $\geq 20\%$ klinisch relevante Volumenmessfehler auftreten. Diese ließen sich unter in-vitro Bedingungen mit der neu entwickelten Volumenkorrektur (Gleichung 5) über den gesamten Messbereich des Lecks (0-90%) auf ein Minimum reduzieren.

Die Sinnhaftigkeit eines Leckmonitoring mit der bei Neugeborenen üblichen Leckangabe in Prozent muss allerdings in Frage gestellt werden, da in der Computersimulation sowohl Atemfrequenz und Inspirations-/Expirations-Zeitverhältnis als auch die verwendete Leckdefinition einen erheblichen Einfluss auf das angezeigte Leck hatten. Dies erschwert die sinnvolle Interpretation des Leckwertes und verhindert eine Vergleichbarkeit von Leckmessungen mit unterschiedlichen Geräten, da bei den meisten Monitoren keine Angaben über die Leckberechnung gemacht werden. Eine Anzeige des Leckflows, wie sie bei Erwachsenen üblich ist (13;41), wäre daher sinnvoller.

2.4.3 Klinische Studie

In Anbetracht der in den vorherigen Studien gewonnenen Erkenntnisse wurde bei den klinischen Messungen der Leckflow aus dem angezeigten Leck und V'_E berechnet (Gleichung 3). Leider war dies unter mononasalem CPAP oft nicht möglich, da das Leck bei offenem zweiten Nasenloch meistens oberhalb des Messbereichs der Leoni lag. Waren Mund und Nase jedoch verschlossen, gelang ein quasi-kontinuierliches Leckmonitoring und die Messbedingungen waren mit denen unter Beatmung vergleichbar. Dies ist ein Fortschritt im Vergleich zu den Messungen von Hückstädt et al. (29), die aufgrund von leckbedingten Einschränkungen der Atemzugserkennung 46 von 69 Neugeborenen unter nasalem CPAP von ihrer Studie ausschließen mussten, obwohl Mund und Nase bei Bedarf durch den Untersucher verschlossen wurden.

Des Weiteren ermöglichte die aktuelle Studie erstmals eine differenzierte Betrachtung der Lecks durch Mund und Nase unter mononasaler CPAP-Therapie bei Neugeborenen. Es konnte gezeigt werden, dass das Mundleck erheblich zur hohen Variabilität der gemessenen Lecks beiträgt. Interessanterweise wurde eine Mundöffnung häufiger bei verschlossenem als bei offenem Nasenloch beobachtet. Dies unterstützt die Theorie, wonach die Mundöffnung beim nasalen CPAP gewissermaßen als „Überdruckventil“ funktioniert (12). Andererseits kann unter CPAP-Bedingungen der weiche Gaumen an die Zunge gedrückt und so das Leck durch den Mund verringert werden (42). Dies könnte erklären, warum manchmal auch bei offenem Mund nur sehr kleine Lecks gemessen wurden.

Ein kontinuierliches V_T - und Leckmonitoring ist mittlerweile klinischer Standard bei der Beatmung von Neugeborenen (43;44). Bei ungeblocktem Endotrachealtubus beeinflussen Tubuslecks die V_T -Messung (45;46), sodass numerische Volumenkorrekturen für die Beatmung entwickelt wurden, die das gemessene V_T für Lecks von bis zu 90% korrigieren (47-49). Mit der in dieser Arbeit für CPAP entwickelten Volumenkorrektur wurden bei Lecks bis zu 69% stabile Werte für V_{Tcorr} gemessen, die gut mit Messungen bei spontanatmenden Neugeborenen übereinstimmten ($V_T=5,6\pm 1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ (19)). Bei größeren Lecks ergab die Leckkorrektur aber unphysiologisch hohe Werte $>12 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$, die wahrscheinlich auf Probleme der geräteinternen Signalauswertung, z.B. bei der Atemzugererkennung, hinweisen (40).

2.4.4 Bedeutung für die Klinik

Über die Inzidenz und klinische Bedeutung von Lecks bei der nasalen CPAP-Therapie des Neugeborenen ist noch wenig bekannt (12). Bei Erwachsenen verursachen Lecks unter CPAP einen klinisch relevanten Anstieg des nasalen Atemwegwiderstandes (15), verbunden mit Nebenwirkungen wie verstopfter Nase, trockenem Gefühl in Nase und Mund, Odynophagie und unangenehmer Lärmbelastung (13;17). Die Schlafarchitektur wird gestört und die Akzeptanz der CPAP-Therapie vermindert (14;16;17). Ob vergleichbare Nebenwirkungen auch bei Neugeborenen auftreten, ist bislang nicht bekannt. Bei den klinischen Messungen unter mononasalem CPAP wurden allerdings bei fast allen Neugeborenen große Lecks durch das offene kontralaterale Nasenloch beobachtet. Die Leckreduktion durch Verschluss des zweiten Nasenlochs wurde gut toleriert, führte aber zu einer signifikanten Reduktion der Atemfrequenz, was auf eine Erhöhung des Ausatemwiderstands hindeuten könnte. Andererseits kann eine Leckreduktion bei Neugeborenen die CPAP-Übertragung in den Pharynx erhöhen (12) und somit den pulmonalen Druck und die Rekrutierung der Lungenalveolen verbessern (10). Bei Erwachsenen hat der Einsatz eines Kinnhaltebands einen vergleichbaren Effekt, da es das Mundleck reduziert und dadurch Nebenwirkungen der CPAP-Therapie vermindert (13;16;50). Kinnhalteband und Nasenlochverschluss können jedoch derzeit nicht zur Anwendung bei Neugeborenen empfohlen werden, da keine Studien zu langfristigen Auswirkungen und möglichen unerwünschten Effekten vorliegen. Ein zuverlässiges Leck- und V_T -Monitoring könnte Daten hierzu liefern, ist mit der heute verfügbaren kommerziellen Messtechnik aber nicht möglich.

2.4.5 Bedeutung für Forschung und Technik

Die komplexen Zusammenhänge zwischen Leck, Atemmechanik, Gasaustausch und Nebenwirkungen bei der CPAP-Therapie im Neugeborenenalter sollten in zukünftigen klinischen Studien genauer untersucht werden. Ein kontinuierliches, direktes Leck- und V_T -Monitoring wäre dabei von großem Nutzen und könnte zu einer Optimierung der CPAP-Parameter und -Interfaces beitragen (13;18;19). Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, ist dazu allerdings zunächst eine Verbesserung der bestehenden Messtechnik erforderlich. Idealerweise sollte eine solche Messtechnik für das binasale CPAP-Interface entwickelt werden, da sich binasales CPAP als bevorzugte Methode der CPAP-Applikation bei Neugeborenen etabliert hat (28;51;52). Für die dabei auftretenden messtechnischen Probleme sind allerdings noch innovative Lösungen hinsichtlich der Signalgewinnung und -auswertung erforderlich. Dies betrifft insbesondere Messungen unter Blubber-CPAP mit den damit verbundenen Artefakten im Flowsignal (53) sowie Messungen unter Variable-Flow-CPAP (29;54), wo Auslassöffnungen am nasalen CPAP-Interface V_T - und Leckmessungen wesentlich erschweren.

2.5 Zusammenfassung

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien haben gezeigt, dass bei mononasalem CPAP im Neugeborenenalter noch erhebliche messtechnische Probleme bei der Leck- und Volumenmessung bestehen.

Unter in-vitro Bedingungen war mit der Leoni im leckfreien System zwar ein ausreichend genaues und gut reproduzierbares Leck- und V_T -Monitoring durchführbar. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings der Einfluss des F_iO_2 und des Lecks auf die Volumenmessung. Für einen $F_iO_2 > 0,4$ und für Lecks $\geq 20\%$ ist eine numerische Korrektur des gemessenen V_{ex} erforderlich. Ein neu entwickelter Algorithmus zur Volumenkorrektur unter Leckbedingungen ermöglichte in vivo V_T -Messungen bei Lecks bis zu 69%. Unter klinischen Bedingungen traten jedoch sehr viel größere Lecks durch Mund und Nase auf, die regelmäßig den Messbereich der Leoni ($\geq 90\%$) überschritten. Gemessene Lecks entsprachen Leckflows von bis zu $1,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, die maximalen Leckflows bei Lecks $\geq 90\%$ waren aber vermutlich sehr viel größer.

Ein zuverlässiges Volumen- und Leckmonitoring ist daher mit der derzeit verfügbaren Technik nicht möglich. Erhebliche messtechnische Verbesserungen sind erforderlich, bevor der Einfluss derart hoher Leckflows auf die CPAP-Therapie des Neugeborenen in klinischen Studien untersucht werden kann.

2.6 Literaturverzeichnis

- (1) Gau GS, Ryder TA, Mobberley MA. Iatrogenic epithelial change caused by endotracheal intubation of neonates. *Early Hum Dev* 1987 July;15(4):221-9.
- (2) Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000143.
- (3) O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects. *Pediatrics* 2006 January;117(1):e16-e21.
- (4) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008 February 14;358(7):700-8.
- (5) Hascoet JM, Espagne S, Hamon I. CPAP and the preterm infant: lessons from the COIN trial and other studies. *Early Hum Dev* 2008 December;84(12):791-3.
- (6) Pelosi P, Rocco PR. Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med* 2008 April;34(4):631-9.
- (7) Alex CG, Aronson RM, Onal E, Lopata M. Effects of continuous positive airway pressure on upper airway and respiratory muscle activity. *J Appl Physiol* 1987 May;62(5):2026-30.
- (8) Milner AD, Saunders RA, Hopkin IE. Effects of continuous distending pressure on lung volumes and lung mechanics in the immediate neonatal period. *Biol Neonate* 1977;31(1-2):111-5.
- (9) Saunders RA, Milner AD, Hopkin IE. The effects of continuous positive airway pressure on lung mechanics and lung volumes in the neonate. *Biol Neonate* 1976;29(3-4):178-86.
- (10) Richardson CP, Jung AL. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1978 July;12(7):771-4.
- (11) Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971 June 17;284(24):1333-40.
- (12) 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 January;90(1):F79-F81.
- (13) Rabec CA, Reybet-Degat O, Bonniaud P, Fanton A, Camus P. [Leak monitoring in noninvasive ventilation]. *Arch Bronconeumol* 2004 November;40(11):508-17.

- (14) Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R. Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(11-12):398-404.
- (15) 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 July;154(1):182-6.
- (16) Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004 October;126(4):1248-54.
- (17) Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007 September;132(3):1057-72.
- (18) Sherman TI, Blackson T, Touch SM, Greenspan JS, Shaffer TH. Physiologic effects of CPAP: application and monitoring. *Neonatal Netw* 2003 November;22(6):7-16.
- (19) Schmalisch G, Wilitzki S, Wauer RR. Differences in tidal breathing between infants with chronic lung diseases and healthy controls. *BMC Pediatr* 2005;5:36.
- (20) Courtney SE, Aghai ZH, Saslow JG, Pyon KH, Habib RH. Changes in lung volume and work of breathing: A comparison of two variable-flow nasal continuous positive airway pressure devices in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 2003 September;36(3):248-52.
- (21) Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med* 2001 November;27(11):1782-7.
- (22) Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, Milcarek B, Hart J, Lawrysh-Plunkett R et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006 September;41(9):875-81.
- (23) Brown K, Aun C, Jackson E, Mackersie A, Hatch D, Stocks J. Validation of respiratory inductive plethysmography using the Qualitative Diagnostic Calibration method in anaesthetized infants. *Eur Respir J* 1998 October;12(4):935-43.
- (24) Cogswell JJ, Hatch DJ, Kerr AA, Taylor B. Effects of continuous positive airway pressure on lung mechanics of babies after operation for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1975 October;50(10):799-804.
- (25) Durand M, McCann E, Brady JP. Effect of continuous positive airway pressure on the ventilatory response to CO₂ in preterm infants. *Pediatrics* 1983 April;71(4):634-8.
- (26) Andreasson B, Lindroth M, Svenningsen NW, Jonson B. Effects on respiration of CPAP immediately after extubation in the very preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 1988;4(4):213-8.

- (27) Smith J, Pieper CH, Maree D, Gie RP. Compliance of the respiratory system as a predictor for successful extubation in very-low-birth-weight infants recovering from respiratory distress syndrome. *S Afr Med J* 1999 October;89(10):1097-102.
- (28) Roehr CC, Schmalisch G, Khakban A, Proquitte H, Wauer RR. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in neonatal units--a survey of current preferences and practice in Germany. *Eur J Med Res* 2007 April 26;12(4):139-44.
- (29) Huckstadt T, Foitzik B, Wauer RR, Schmalisch G. Comparison of two different CPAP systems by tidal breathing parameters. *Intensive Care Med* 2003 July;29(7):1134-40.
- (30) Ruttimann UE, Galioto FM, Jr., Franke JR, Rivera O. Measurement of tracheal airflow in newborns by a differential flow system. *Crit Care Med* 1981 November;9(11):801-4.
- (31) Foitzik B, Schmidt M, Windstetter D, Wauer RR, Schmalisch G. Leak measurements in spontaneously breathing premature newborns by using the flow-through technique. *J Appl Physiol* 1998 September;85(3):1187-93.
- (32) Roske K, Foitzik B, Wauer RR, Schmalisch G. Accuracy of volume measurements in mechanically ventilated newborns: a comparative study of commercial devices. *J Clin Monit Comput* 1998 August;14(6):413-20.
- (33) 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 January;17(1):100-7.
- (34) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 February 8;1(8476):307-10.
- (35) Chow LC, Vanderhal A, Raber J, Sola A. Are tidal volume measurements in neonatal pressure-controlled ventilation accurate? *Pediatr Pulmonol* 2002 September;34(3):196-202.
- (36) Hager DN, Fuld M, Kaczka DW, Fessler HE, Brower RG, Simon BA. Four methods of measuring tidal volume during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2006 March;34(3):751-7.
- (37) Jaffe MB. Flow measurement with Novamatrix Series 3 Flow Sensors-Technical Issues. Wallingford: Novamatrix. 1996.
- (38) Davies MW, Dunster KR. The effect of perfluorocarbon vapour on the measurement of respiratory tidal volume during partial liquid ventilation. *Physiol Meas* 2000 August;21(3):N23-N30.
- (39) Schmalisch G, Wauer RR, Foitzik B, Patzak A. Influence of preterm onset of inspiration on tidal breathing parameters in infants with and without CLD. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 April 15;135(1):39-46.

- (40) Schmidt M, Foitzik B, Wauer RR, Winkler F, Schmalisch G. Comparative investigations of algorithms for the detection of breaths in newborns with disturbed respiratory signals. *Comput Biomed Res* 1998 December;31(6):413-25.
- (41) Ruhle KH, Domanski U, Franke KJ, Nilius G. [Studies of leakage measurements of automatic CPAP-devices]. *Pneumologie* 2007 April;61(4):213-8.
- (42) Ruhle KH, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration* 2008;76(1):40-5.
- (43) Main E, Castle R, Stocks J, James I, Hatch D. The influence of endotracheal tube leak on the assessment of respiratory function in ventilated children. *Intensive Care Med* 2001 November;27(11):1788-97.
- (44) Castle RA, Dunne CJ, Mok Q, Wade AM, Stocks J. Accuracy of displayed values of tidal volume in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002 November;30(11):2566-74.
- (45) Kuo CY, Gerhardt T, Bolivar J, Claire N, Bancalari E. Effect of leak around the endotracheal tube on measurements of pulmonary compliance and resistance during mechanical ventilation: a lung model study. *Pediatr Pulmonol* 1996 July;22(1):35-43.
- (46) Mahmoud R, Fischer H, Proquitte H, Shalaby HA, Schmalisch G. Relationship between endotracheal tube leakage and under-reading of tidal volume in neonatal ventilators. *Acta Paediatr* 2009 April 28.
- (47) Herber-Jonat S, von Bismarck P, Freitag-Wolf S, Nikischin W. Limitation of measurements of expiratory tidal volume and expiratory compliance under conditions of endotracheal tube leaks. *Pediatr Crit Care Med* 2008 January;9(1):69-75.
- (48) Bijaoui E, Carry PY, Eberhard A, Andrini P, Perdrix JP, Baconnier P. [Correction to the airflow measurement in the presence of a leak between the trachea and endotracheal tube]. *Can J Anaesth* 1997 February;44(2):216-24.
- (49) Nikischin W, Lange M. Correction of compliance and resistance altered by endotracheal tube leaks. *Pediatr Crit Care Med* 2003 July;4(3):344-52.
- (50) Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P. Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during nasal CPAP. *Sleep Med* 2004 May;5(3):261-7.
- (51) Buettiker V, Hug MI, Baenziger O, Meyer C, Frey B. Advantages and disadvantages of different nasal CPAP systems in newborns. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):926-30.
- (52) De Paoli A, Davis P, Faber B, Morley C. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002977.
- (53) Pillow JJ, Travadi JN. Bubble CPAP: is the noise important? An in vitro study. *Pediatr Res* 2005 June;57(6):826-30.

- (54) Benveniste D, Pedersen JE. A valve substitute with no moving parts, for artificial ventilation in newborn and small infants. *Br J Anaesth* 1968 June;40(6):464-70.

2.7 Abkürzungsverzeichnis

CPAP	Continuous positive airway pressure
CV	Variationskoeffizient
δV	Relativer Volumenmessfehler
$F_i O_2$	Inspiratorische Sauerstofffraktion
R_{PNT}	Widerstand des Flowsensors
RR	Atemfrequenz (respiratory rate)
SpO_2	Periphere Sauerstoffsättigung
T	Atemzyklusdauer
T_{in}	Inspirationszeit
T_{ex}	Expirationszeit
V_{ex}	Expiratorisches Volumen am Flowsensor
V_{in}	Inspiratorisches Volumen am Flowsensor
V_T	Tidalvolumen
V_{Tcorr}	Korrigiertes Tidalvolumen
V'_E	Atemminutenvolumen
V'_{leak}	Konstanter Leckflow

3. Ausweisung des Eigenanteils

Der Promovent hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

3.1 Publikation 1

Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G

Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal CPAP in neonates?

Intensive Care Med 2009; 35:1934-1941

IF=5.05

80%

Der Doktorand plante selbständig das Studiendesign und entwickelte eine geeignete Methode zur Leckreduktion (Nasenlochverschluss mit Polyurethan-Dehnschaumstoff). Er verfasste den Ethikantrag und stellte die Studie in der Ethikkommission vor. Er war verantwortlich für die prospektive Rekrutierung der Studienpatienten (n=32), die Durchführung aller Messungen sowie die Datenerhebung. Der Doktorand wertete die Studie nach Beratung mit dem betreuenden Hochschullehrer selbständig statistisch aus. Er verfasste das Manuskript und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

3.2 Publikation 2

Schmalisch G, Fischer H, Roehr CC, Proquitté H

Comparison of different techniques to measure air leaks during CPAP treatment in neonates

Med Eng Phys 2009; 31:124-130

IF=2.22

20%

Die für diese Publikation verwendeten Daten wurden durch den Doktoranden im in-vitro Versuch erhoben. Ferner hatte der Doktorand einen Anteil an den Überlegungen zur Lecktheorie und an der Literaturrecherche für das Manuskript.

3.3 Publikation 3

Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G

Assessment of volume and leak measurements during CPAP using a neonatal lung model

Physiol Meas 2008; 29:95-107

IF=1.69

70%

Der Doktorand war maßgeblich an der Konzeption der Studie beteiligt, führte selbständig alle Versuche durch und erfasste die erhobenen Daten. Er integrierte bekannte Messtechniken (Kalibrierspritzenmodell, Flow-Through-Technik) in den Versuchsaufbau und entwickelte eine geeignete Methode zur Simulation von Lecks. Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgten weitgehend selbständig mit Beratung durch den betreuenden Hochschullehrer. Der Doktorand verfasste das Manuskript und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Hendrik Fischer

Promovent

PD Dr. Gerd Schmalisch

Betreuer des Promotionsvorhabens

4. Publikation 1

Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal CPAP in neonates? *Intensive Care Med* 2009; 35:1934-1941

5. Publikation 2

Schmalisch G, Fischer H, Roehr CC, Proquitté H. Comparison of different techniques to measure air leaks during CPAP treatment in neonates. *Med Eng Phys* 2009; 31:124-130

6. Publikation 3

Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G. Assessment of volume and leak measurements during CPAP using a neonatal lung model. *Physiol Meas* 2008; 29:95-107

7. Lebenslauf

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

8. Komplette Publikationsliste

8.1 Publikationen

- Roehr CC, Kelm M, Fischer HS, Bühner C, Schmalisch G, Proquitté H. Manual ventilation devices in Neonatal Resuscitation: tidal volume and positive pressure-provision. Resuscitation 2009; Doi:10.1016/j.resuscitation.2009.10.008
- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal CPAP in neonates? Intensive Care Med 2009; 35:1934-1941
- Mahmoud R, Fischer H, Proquitté H, Shalaby HA, Schmalisch G. Relationship between endotracheal tube leakage and under-reading of tidal volume in neonatal ventilators. Acta paediatr 2009; 98:1116-1122
- Schmalisch G, Fischer H, Roehr CC, Proquitté H. Comparison of different techniques to measure air leaks during CPAP treatment in neonates. Med Eng Phys 2009; 31:124-130
- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G. Assessment of volume and leak measurements during CPAP using a neonatal lung model. Physiol Meas 2008; 29:95-107

8.2 Publierte Abstracts und Kongressbeiträge

- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. Tidal volume and leak measurements during nasopharyngeal CPAP in neonates. Eur respir J suppl 2009, 54:524s. Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) in Wien, 12.-16. September 2009, Vortrag.
- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G. Messung von Atemlecks bei mononasaler CPAP-Therapie im Neugeborenenalter. Z Geburtsh Neonatol 2009, 213:S104. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) in Berlin, 6.-9. Mai 2009, Posterpräsentation.

- Mahmoud RA, Fischer H, Proquitté H, Fawethy N, Hadhood S, Schmalisch G. Effect of endotracheal air leakages on the monitoring of ventilation and respiratory mechanics in ventilated newborns. *Z Geburtsh Neonatol* 2009, 213:S106. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) in Berlin, 6.-9. Mai 2009, Poster.
- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G. Pneumotachographic air flow and leak measurements during CPAP in neonates. *Eur respir J suppl*, 52:711s. Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) in Berlin, 4.-8. Oktober 2008, Posterpräsentation.
- Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Wauer RR, Schmalisch G. In-vitro Untersuchungen zur Genauigkeit der Volumenmessung unter CPAP bei Früh- und Neugeborenen. *Atemw.-Lungenkrkh.* 2007, 33:111. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) in München, 22.-24. März 2007, Posterpräsentation.

9. Selbständigkeitserklärung

Ich, Hendrik Fischer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zur Volumen- und Leckmessung bei der CPAP-Therapie im Neugeborenenalter“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

10. Danksagung

In erster Linie danke ich Herrn PD Dr. Gerd Schmalisch für die hervorragende Betreuung bei meiner wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Promotionsthema. Seine uneingeschränkte Unterstützung und seine stets konstruktive Kritik waren für mich in jeder Phase der Promotion von unschätzbarem Wert.

Dr. Hans Proquitté und Dr. Charles Christoph Röhr danke ich für ihre vielfältige Beratung in wissenschaftlichen Fragen und für das motivierende und kollegiale Umfeld in der Arbeitsgruppe für Atemphysiologie.

Bei Prof. Roland Wauer bedanke ich mich für die stets wohlwollende Unterstützung des Forschungsprojekts, für das mir persönlich entgegengebrachte Vertrauen sowie für wertvolle Hinweise bei der Manuskripterstellung.

Herrn Alexander Hoffmann danke ich für die technische Assistenz bei den in-vitro Messungen. Silke Wilitzki und Jessica Blank möchte ich für ihre praktischen Eingaben und die immer freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit im Atemfunktionslabor danken.

Dr. Hannes Hammer danke ich für seine Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie auf der neonatologischen Intensivstation. Meinen ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Klinik für Neonatologie CCM möchte ich für die gute Zusammenarbeit in der Rekrutierungsphase danken. Ebenso bedanke ich mich bei allen Eltern, die durch ihre freiwillige Einwilligung die klinischen Messungen an Neugeborenen ermöglicht haben. In diesem Zusammenhang bin ich auch unseren kleinen Studienpatienten zu großem Dank verpflichtet.

Des Weiteren danke ich Roland Monjau für seine Beratung bei der Erstellung von technischen Zeichnungen und Jenny Metcalf für ihr großes Engagement bei der linguistischen Überarbeitung der englischsprachigen Manuskripte. Bei Philipp Grätzel von Grätz möchte ich mich für die formale Durchsicht des deutschsprachigen Textes bedanken.

Meinen Eltern schließlich bin ich dankbar für ihre positive Grundeinstellung, ihre Anteilnahme und Wertschätzung, mit denen sie mich bis heute begleitet haben und hoffentlich noch lange begleiten werden.