

Aus der Klinik für Neonatologie, Campus Mitte
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das
Lungenvolumen bei beatmeten Neugeborenen*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Odine Freiburger
aus Plauen

Datum der Promotion: 25.10.2013

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| Tabellen- und Abbildungsverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis..... | VIII |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Lungenvolumina..... | 3 |
| 1.1.1. Lungenvolumina und Kapazitäten | 3 |
| 1.1.2. Besonderheiten beim Neugeborenen | 4 |
| 1.2. Maschinelle Beatmung bei Neugeborenen | 6 |
| 1.3. Beurteilung der Atemfunktion..... | 8 |
| 1.4. FRC-Messung..... | 8 |
| 1.4.1. Auswasch- / Dilutionsmethode | 8 |
| 1.4.2. Bodyplethysmographie | 10 |
| 1.4.3. Dreidimensionale bildgebende Verfahren..... | 11 |
| 1.5. Fragestellung | 12 |
| 2. Patienten, Material und Methoden..... | 13 |
| 2.1. Patientenkollektiv | 14 |
| 2.2. Geräte und Zubehör..... | 16 |
| 2.2.1. PulmoVol Mess-System | 16 |
| 2.2.2. Heptafluorpropan (HFP) | 17 |
| 2.3. Messtechnik und Methodik zur HFP-Bestimmung | 19 |
| 2.4. Software – Operationsmodus, Grafik und Bildschirmaufbau..... | 21 |
| 2.5. Studienablauf | 22 |
| 2.5. Berechnung der Lungenfunktionsparameter | 27 |
| 2.6. Statistische Auswertung..... | 27 |
| 3. Ergebnisse..... | 29 |
| 3.1. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Geburt | 29 |
| 3.2. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Operation..... | 30 |
| 3.3. Beatmungsparameter, Blutgase und Kreislaufparameter..... | 31 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4. Einfluss der OP-Diagnose auf die Lungenfunktion..... | 32 |
| 3.5. Patientencharakteristika postoperativ | 33 |
| 3.6. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Extubation | 34 |
| 3.7. Individuelle Verläufe der FRC und Verteilungsindizes | 35 |
| 3.8. Reproduzierbarkeit der FRC-Messungen..... | 41 |
| 3.9. Diagnostische Wertigkeit der FRC-Messung | 42 |
| 4. Diskussion | 44 |
| 4.1. Patientenkollektiv | 46 |
| 4.2. MBW-Technik und potenzielle Messfehler | 47 |
| 4.3. Auswirkungen der OP-Diagnose auf die Lungenfunktion (Messzeitpunkt 1)..... | 50 |
| 4.4. Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das Lungenvolumen | 51 |
| 4.5. Klinische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse..... | 54 |
| 5. Zusammenfassung | 56 |
| 6. Literaturverzeichnis | 58 |
| Anhang I: Studienplan | 68 |
| Anhang II: Datenerhebungsbogen..... | 80 |
| Anhang III: Danksagung | 83 |
| Anhang IV: Lebenslauf | 84 |
| Anhang V: Eidesstattliche Versicherung..... | 86 |

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Statische Lungenvolumen und Kapazitäten anhand eines Volumen-Zeit Spirogramms der Inspiratorischen Vitalkapazität (IVC). | 4 |
| Tabelle 1: Vergleich der Kenngrößen und Funktionsparameter der Atmungsorgane: Erwachsene vs. Neugeborene | 7 |
| Abbildung 2: Darstellung des gesamten Patientenkollektivs, Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Aufschlüsselung | 15 |
| Tabelle 2: Patienteneckdaten der in die Studie aufgenommenen Patienten | 15 |
| Abbildung 3: PulmoVol Mess-System..... | 16 |
| Abbildung 4: PulmoVol Mess-System / Gasflaschen..... | 17 |
| Tabelle 3: Vergleich SF6 und HFP | 18 |
| Abbildung 5: Darstellung des Messsystems nach korrekter Zusammenführung der einzelnen Messkomponenten..... | 20 |
| Abbildung 6: Bildschirmaufbau PulmoVol x(t)..... | 21 |
| Tabelle 4: Darstellung des Messablaufes..... | 26 |
| Tabelle 5: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Geburt | 29 |
| Tabelle 6: Patientencharakteristika zum OP-Zeitpunkt (dargestellt sind Mittelwert (SD) oder Median (Range)) | 30 |
| Tabelle 7: Vergleich von Beatmungsparametern, Atemmechanik, Blutgasen und Kreislaufparametern der drei Patientengruppen vor und nach OP | 31 |
| Abbildung 7: Gewichtsbezogene Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder präoperativ, dargestellt sind die drei operationsspezifischen Gruppen: Thorax-, Abdomen-, CDH-Operation | 33 |
| Abbildung 8: Veränderungen (%) von C_{resp} , FRC und LCI 24 h der in der Studie untersuchten Kinder postoperativ im Vergleich zu den präoperativ gewonnenen Werten, dargestellt in den drei operationsspezifischen Gruppen (thorakal, abdominell, CDH)..... | 34 |
| Abbildung 9: Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder vor Extubation, dargestellt in den drei operationsspezifischen Gruppen (thorakal, abdominell, CDH)..... | 35 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 10: Intraindividuelle FRC-Entwicklungen der in der Studie untersuchten Kinder ohne CDH (N=22) (links) und mit CDH (N=6) (rechts) zu den Messzeitpunkten 1 - 3. | 36 |
| Abbildung 11: Respiratorischer Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder mit (rot) und ohne CDH (blau) zu den jeweiligen Messzeitpunkten 1 - 3. | 36 |
| Abbildung 12: Intraindividueller Verlauf des Lung clearance index der in der Studie untersuchten Kinder ohne (links) und mit CDH (rechts) zum jeweiligen Messzeitpunkt 1 - 3. | 37 |
| Abbildung 13: Vergleich der verschiedenen Verteilungsindizes der in der Studie untersuchten Kinder vor thorakalen, abdominellen oder CDH Operationen | 38 |
| Abbildung 14: Veränderungen (%) von C_{resp} , FRC sowie den Inhomogenitätsindizes bei Neonaten mit CDH zum Zeitpunkt der Extubation im Vergleich zu präoperativ..... | 39 |
| Tabelle 8: Entwicklung der Lungenfunktionsparameter in den drei Patientengruppen .. | 40 |
| Abbildung 15: Variationskoeffizienten der FRC-Messung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur Messung der Verteilungsindizes. ... | 41 |
| Abbildung 16: Variationskoeffizient der FRC-Messung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten jeweils vor und nach Operation sowie vor Extubation. | 42 |
| Abbildung 17: Statistische Signifikanz der gemessenen Parameter als Vergleichsergebnis vor und nach OP bei Kindern ohne CDH. Dargestellt ist der Betrag der Prüfgröße t des individuellen Vergleichs (paariger t-Test) innerhalb der Gruppe der non-CDH-Kinder im Vergleich des jeweilig prä- und unmittelbar postoperativen Wertes, geordnet nach dem Wert von t..... | 42 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| AELV | Accessible endexpiratory lung volume |
| AF | Atemfrequenz |
| AME | Alveolar mixing efficiency |
| AMDN | Alveolar-based mean dilution number |
| CDH | kongenitale Zwerchfellhernie |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| C _{resp} | respiratorische Compliance |
| d | Tag |
| diast. | diastolisch |
| ERV | expiratorisches Reservevolumen |
| F _I O ₂ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| FRC | Funktionelle Residualkapazität |
| HFP | Heptafluorpropan |
| IPACT | Integrated Process Automation and Control Technologies |
| IRV | inspiratorisches Reservevolumen |
| IVC | inspiratorische Vitalkapazität |
| LCI | Lung clearance index |
| M ₁ /M ₀ | Moment ratio (first to zero) |
| M ₂ /M ₀ | Moment ratio (second to zero) |
| MAK | Maximale Arbeitsplatz-Konzentration |
| mbar | Millibar |
| MBNW | Multiple breath nitrogen washout |
| MBW | Multiple breath washout |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mol | Mol |
| n.s. | nicht signifikant |
| N ₂ | Stickstoff |
| O ₂ | Sauerstoff |

| | |
|-------------------|-----------------------------------------------------|
| OI | Oxygenierungsindex |
| paCO ₂ | arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| paO ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PEEP | positiver endexpiratorischer Druck |
| PIP | Spitzendruck |
| ppm | parts per million |
| RR | Blutdruck nach Riva-Rocci |
| RV | Residualvolumen |
| SaO ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| SD | Standardabweichung |
| SBNW | Single breath nitrogen washout |
| SF ₆ | Schwefelhexafluorid |
| SIMV | synchronized intermittent mandatory ventilation |
| syst. | systolisch |
| T _e | Expirationszeit |
| T _i | Inspirationszeit |
| TLC | Totale Lungenkapazität |
| TWA | time weighted average/zeitlich gewogener Mittelwert |
| VC | Vitalkapazität |
| V _D | Totraumvolumen |
| VI | Verteilungsindizes |
| Vol. | Volumen |
| V _T | Tidalvolumen |

1. Einleitung

Besonders im Neugeborenenalter stellen Operationen trotz neuartiger Technologien und stetiger medizinischer Fortschritte noch immer eine große Herausforderung dar. Sie erfordern Operateuren, Anästhesisten, Pädiatern/Neonatologen und dem gesamten medizinischen Umfeld ein hohes Maß an fachlicher sowie technischer Präzision ab. So spielen perioperative Morbidität und Mortalität noch immer eine erhebliche Rolle, obgleich medizinischer und technischer Fortschritt zu einer deutlichen Senkung der Rate geführt haben [1, 2, 3, 4, 5].

Im Speziellen sind thorako-abdominelle Operationen als Eingriffe mit weitreichendem Einfluss auf Gasaustausch und Lungenmechanik anzusehen. Ein großes Problem stellt im Rahmen dieser Operationen die Beatmung der kleinen Patienten dar. Die technischen Möglichkeiten einer suffizienten Beatmung sind dank spezieller Geräte (u.a. Babylog) vorhanden. Die Schwierigkeit besteht jedoch vor allem in der genauen Steuerbarkeit bzw. Anpassung der prä-, intra- und postoperativen Beatmung an die individuellen Bedürfnisse eines jeden Patienten. So lassen sich beim Erwachsenen gängige Methoden zur Validierung einer ausreichenden Lungenbelüftung nur bedingt auf Neugeborene übertragen. Arterielle Blutgasanalysen, zur genauen Bestimmung der Gasverteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid, dem Basenüberschuss, pH-Wert sowie Bicarbonat im Blut, geben, wie auch die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2), Aufschluss über die Oxygenierung des Blutes. Sie können somit erste Anzeichen für eine unzureichende Lungenbelüftung sein, zeigen jedoch weder Art noch Ausmaß einer Belüftungsstörung. Die Durchführung einer Röntgenaufnahme kann hier differenziertere Aussagen treffen, führt jedoch, v.a. unter dem Aspekt notwendiger Kontrolluntersuchungen zur Verlaufsbeurteilung, zu einer vermehrten Strahlenbelastung, welche es zu vermeiden gilt. Ein weiterer Punkt, den es in die Überlegung einzubeziehen gilt, ist der Einfluss der postoperativen Stresssituation auf die Respiration. Die nach einer thorako-abdominellen Operation resultierenden lokalen Reaktionen wie z.B. Flüssigkeitsretention, lokale Ödembildung oder Entzündungsreaktionen können die Respiration und somit die Lungenbelüftung beeinflussen. Die detaillierten hormonellen und metabolischen Antworten auf den operativen Stress sind bei Erwachsenen umfassend, bei Kindern jedoch kaum

untersucht [5]. Den genauen Einfluss des operativen Eingriffes und die daraus resultierenden pulmonalen Veränderungen können bisher nur unzureichend bestimmt werden. Es ist somit wünschenswert geeignete Parameter zu finden, anhand derer sich die Beatmung einfach, sicher und vor allem effizient steuern lässt.

Die Überdehnung der Lunge, das sogenannte Volutrauma, und die damit verbundenen Folgeschäden sind unbedingt abzuwenden, andererseits aber Ventilation und Perfusion aufrechtzuerhalten. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Kenntnis des Lungenvolumens und dessen Veränderung im Verlauf einer Operation. Über den genauen Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das postoperative Lungenvolumen bei Neugeborenen ist bisher wenig bekannt. Es ist aber anzunehmen, dass durch operative Eingriffe, wie beispielsweise die Reposition extraabdominell gelegener Magen- und Darmanteile, wie sie bei angeborenen Missbildungen (bspw. Omphalozele und Gastroschisis) vorkommen, der intraabdominelle Druck postoperativ erhöht wird. Diese Druckerhöhung, hervorgerufen durch das vermehrte Organvolumen innerhalb des Abdomens, führt zu druckbedingtem Zwerchfellhochstand, in dessen Folge das intrathorakale Volumen vermindert wird. Das Lungengewebe wird komprimiert und in seiner Ausdehnung bei Inspiration eingeschränkt. Daraus resultiert eine mehr oder weniger ausgeprägte Verminderung des normalerweise bei Atemruhelage noch in der Lunge befindlichen Volumens, der funktionellen Residualkapazität (FRC) [6]. Dieses Volumen wirkt normalerweise als Puffer gegen starke Schwankungen der alveolären und arteriellen pO_2 - und pCO_2 -Werte im Verlauf des Atemzyklus. Für die Lungenfunktion ist dabei die Veränderung von Ventilation und Perfusion von größerer Bedeutung als die der Lungenvolumina [7].

Die postoperative Stabilisierung des Lungenvolumens zur Verhinderung der o.g. Volutraumas ist von entscheidender Bedeutung, setzt jedoch die Kenntnis der FRC voraus. Qualitativ war dies bislang nur mittels Röntgenaufnahmen möglich.

Für quantitative Aussagen stehen verschiedene Messverfahren zur Verfügung, wie Bodyplethysmographie, Dilutions- sowie Auswaschmethoden. Vor allem durch den erheblichen apparativen Aufwand gelang es bisher nicht, Auswaschverfahren mit Messung der FRC vollständig in den klinischen Alltag zu überführen, welche somit bisher nur unter klinisch-experimentellen Bedingungen bestimmt wurde [8].

Nachfolgend werden sowohl das Prinzip der Lungenfunktionsdiagnostik als auch Grundzüge der maschinellen Beatmung dargestellt. Die dabei auftretenden Schwierigkeiten hinsichtlich der suffizienten Beatmung im Rahmen thorako-abdomineller Operationen im Neugeborenenalter werden erläutert.

1.1. Lungenvolumina

1.1.1. Lungenvolumina und Kapazitäten

Das insgesamt in Lungen und intrathorakalen Luftwegen vorhandene Gasvolumen und seine Unterteilung ergibt sich aus dem Zusammenspiel verschiedener mechanischer Faktoren wie Elastizität des Lungenparenchyms, Oberflächenspannung in den Alveolen, mechanische Eigenschaften von Thorax, Atemmuskulatur und Atemwegen. Auch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Haltung, Körpergröße, Lebensführung und individuelle Konstitution spielen eine Rolle. Das Ausmaß der maximalen Inspiration wird durch die Kraft der inspiratorischen Muskulatur, den elastischen Retraktionsdruck der Lungen sowie durch die elastischen Eigenschaften des Thorax bestimmt [9].

Die Notwendigkeit eines genauen Messsystems zur Erfassung des Lungenvolumens sowie dessen Schwankungen, um Minderbelüftung und Überblähung der Lungen besonders im Neugeborenenalter zu verhindern, beschäftigt seit Jahren die Wissenschaftler. Bereits im 19. Jahrhundert befassten sie sich mit den Möglichkeiten der Lungenfunktionsdiagnostik [8]. Wichtige Vertreter dieser Zeit waren der englische Naturforscher Humphrey Davy, der um 1800 den Begriff Residualvolumen als Restluft, die sich nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindet, definierte [8] und Hutchinson, der 1846 die Bezeichnung Vitalkapazität für das Volumen, das maximal mit einem Atemzug geatmet werden kann, einführte [10]. Die Funktionelle Residualkapazität (FRC) wurde erst einige Zeit später, im Jahre 1923, genauer beschrieben. Lundsgaard und Schierbeck definierten sie als Anteil der Atemluft, der nach normaler Ausatmung in der Lunge verbleibt [11].

Als Lungenvolumen bezeichnet man das Gasvolumen, das sich in der Lunge befindet, als Atemvolumen das ein- oder ausgeatmete Gasvolumen.

Die mobilisierbaren Lungenvolumen ergeben sich aus folgenden Atemvolumina (Abb. 1, [12]):

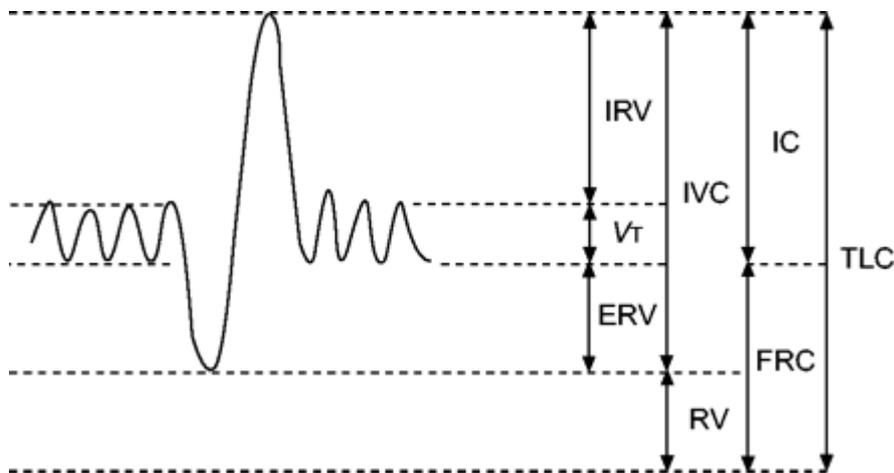


Abbildung 1: Statische Lungenvolumen und Kapazitäten anhand eines Volumen-Zeit Spirogramms der Inspiratorischen Vitalkapazität (IVC).

IRV: Inspiratorisches Reservevolumen; V_T: Tidalvolumen (TV); ERV: Endexpiratorisches Reservevolumen; RV: Residualvolumen; IC: Inspiratorische Kapazität; FRC: Funktionelle Residualkapazität; TLC: Totale Lungkapazität.

Das am Ende einer normalen Ausatmung verbleibende Volumen begrenzt die atemzyklischen Schwankungen der alveolären Konzentrationen der Atemgase und stellt eine Sauerstoffreserve dar. Dieses Volumen wird als FRC bezeichnet und gleicht normalerweise dem Lungenvolumen bei Atemruhelage. In dieser Atemlage sind die zu überwindenden elastischen Widerstände am geringsten.

Die FRC setzt sich aus dem Residualvolumen (RV), das nicht ausgeatmet werden kann und somit in der Lunge verbleibt und aus dem expiratorischen Reservevolumen (ERV) zusammen [9, 13]:

- funktionelle Residualkapazität, $FRC = \text{endexpiratorisches Lungenvolumen (RV + ERV)}$.

1.1.2. Besonderheiten beim Neugeborenen

Die sich mit dem Kindesalter ändernden Verhältnisse des alveolären Gasaustausches sind eng korreliert mit der prä- und v.a. postnatalen Entwicklung der Lungen. Im Vergleich zum Erwachsenen sind die Lungen von Neugeborenen und Säuglingen durch eine instabile FRC, tiefere absolute Compliance und höhere absolute Resistance

gekennzeichnet. Unmittelbar postnatal ist dabei mit labilen und unter Umständen sehr hohen pulmonalen Gefäßwiderständen zu rechnen, was zu erheblichen pulmonalen Perfusionsstörungen mit Rechts-links-Shunt über noch offene fetale Verbindungen (Foramen ovale, Ductus arteriosus Botalli) führen kann [14].

Die stabile Sauerstoffversorgung des Organismus wird zu diesem Zeitpunkt entscheidend vom endexpiratorisch in der Lunge verbleibenden Volumen, der FRC, gewährleistet. Dieses Volumen vermindert die erheblichen Schwankungen von O₂- und CO₂-Konzentration, wodurch die Blutgase zwischen den Atemzyklen konstant gehalten werden [9, 15]. Ferner wird zwischen den Atemzügen die Aufnahme von Sauerstoff in die Alveolen gesichert und durch das Offenhalten der Alveolen deren Kollaps und Adhäsion verhindert.

Die FRC ist abhängig von den elastischen Eigenschaften der Lunge (Tendenz zur Volumenreduktion) und denjenigen der Thoraxwand (Tendenz zur Expansion der Lunge). Änderungen in diesem Verhältnis beeinflussen FRC und Verschlusskapazität (Lungenvolumen, bei dem es am Ende der Expiration zum Verschluss der kleinen Atemwege [Bronchiolen] kommt) und im Falle einer notwendigen mechanischen Atemunterstützung auch deren Intensität.

Krankheiten, welche die FRC unter die Verschlusskapazität erniedrigen oder umgekehrt die Verschlusskapazität über die FRC erhöhen, gefährden die Atemmechanik und den Gasaustausch. Beim älteren Kind und beim Erwachsenen ist das endexpiratorische Lungenvolumen durch das statische Gleichgewicht zwischen Lungenelastizität und Thoraxstabilität definiert und beträgt etwa 30 ml/kg, was 30 - 40 % der totalen Lungkapazität (TLC) im Liegen, 50 % im Stehen entspricht.

Beim Neugeborenen ist infolge der noch nicht eingetretenen Verknöcherung des Knorpelskelettes die Thoraxstabilität herabgesetzt, wobei die Lungenretraktionskraft pro Volumeneinheit der des Erwachsenen ähnelt. Dies führt rein rechnerisch beim Neugeborenen zu einem endexpiratorischen Lungenvolumen von 10 % der TLC und würde eine erhebliche Hypoxiegefahr für den Säugling bedeuten. Durch sorgfältige Messungen lässt sich jedoch nachweisen, dass das endexpiratorische Lungenvolumen auch beim Säugling etwa 30 ml/kg (40 % der TLC, bei Frühgeborenen jedoch deutlich weniger) beträgt und damit als Puffer ausreicht. Säuglinge erreichen dies durch eine beim Ausatmen erhaltene Aktivierung der Inspirationsmuskulatur sowie Einsetzen der Stimmlippenbremse und rechtzeitige erneute Inspiration, womit die Instabilität des Thorax ausgeglichen wird. Dies ermöglicht eine Oxygenierung auch in der

Expirationsphase [9]. Der Einsatz von Sedativa, Narkotika oder Muskelrelaxantien kann sich destabilisierend auf die FRC auswirken und rasch zu Oxygenierungsproblemen führen [14]. Es ist somit von entscheidender Bedeutung, dass gerade im Neugeborenenalter die maschinelle Beatmung sorgfältig abgestimmt wird. Die genaue Kenntnis der FRC ermöglicht es die maschinelle Beatmung zu optimieren und die Effektivität therapeutischer Maßnahmen zu beurteilen [9, 14, 15].

1.2. Maschinelle Beatmung bei Neugeborenen

Zur Indikation einer künstlichen Beatmung beim Neugeborenen gibt es erstaunlich unterschiedliche Ansichten und nur wenige kontrollierte Studien [16, 17, 18, 19].

Hohe Atemfrequenzen und –widerstände, geringe Toleranz der Lungen gegenüber mechanischer Belastung und enorme Kreislaufinstabilität addieren sich zu der Tatsache, dass die Lungen der Neugeborenen noch erhebliche Unterschiede im Vergleich zum Erwachsenen aufweisen und somit besondere Anforderungen an Geräte und Betreuer stellen.

Besonders innerhalb der ersten 24 Lebensstunden weist die Physiologie der Atmung erhebliche Differenzen zum späteren Lebensalter auf. Aber auch jenseits der postnatalen Umstellung gibt es eindeutige Unterschiede, die in hohem Maße vom jeweiligen Entwicklungsstand der Atemorgane bzw. dem Alter des Kindes abhängen [16, 20]. Den Vergleich der Kenngrößen und Funktionsparameter der Atmungsorgane zwischen Erwachsenen und Neugeborenen zeigt Tabelle 1 [16].

Die Beatmung muss somit individuell und genau auf die respiratorischen Gegebenheiten Neugeborener abgestimmt werden. Dabei stellten die extrem kleinen Zugvolumina lange Zeit ein erhebliches technisches Problem dar. Aus diesem Grund werden für die Pädiatrie meist zeitgesteuerte continuous-flow-Geräte eingesetzt, welche eine höhere Atemfrequenz erlauben und ohne CO₂-Rückatmung arbeiten.

Tabelle 1: Vergleich der Kenngrößen und Funktionsparameter der Atmungsorgane: Erwachsene vs. Neugeborene

| Messgröße | Dimension | Erwachsene | | Neugeborene | |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| | | Total | pro kg | Total | pro kg |
| Lungengewicht | G | 800 | 11 | 50 | 17 |
| Alveolenzahl | | 300×10^6 | 4.3×10^6 | 24×10^6 | 8×10^6 |
| Alveolenoberfläche gesamt | m ² | 70 | 1,0 | 2,8 | 1,0 |
| Atemfrequenz | 1/min | 20 | | 40 | |
| O ₂ -Verbrauch | ml/min | 250 | 3.5 | 18 | 6,0 - 6,7 |
| Atemminutenvolumen | ml/min | | 90 - 100 | | 200 - 300 |
| Atemzugvolumen | ml | 450 | 7 | 20 | 6 |
| Totraum, anatomisch | ml | 150 | 2,2 | 7,0 | 2,2 |
| Funktionelle Vitalkapazität | ml | | 60 | | 35 |
| Reservekapazität | ml | 2400 | 34 | 90 | 30 |
| Residualvolumen | ml | 1190 | 17 | 60 | 20 |
| Atemarbeit | kg x cm/min | | 25 | | 1,5 |
| Lungendehnbarkeit (Gesamtcompliance) | ml/cm H ₂ O | 100 | 1,4 | 4,9 | 1,3 |
| Strömungswiderstand (Resistance) | cm H ₂ O/l/s | 5,5 | | 68 | |

1.3. Beurteilung der Atemfunktion

Die Atemfunktion wird üblicherweise unter statischen Bedingungen zur Abschätzung der Lungenvolumina und unter dynamischen Bedingungen zur Bestimmung der forcierten expiratorischen Flussraten untersucht. Die Vitalkapazität (VC), das expiratorische Reservevolumen (ERV) und die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) werden gemessen, indem der Patient in ein Spirometer ein- und ausatmet [21]. Dabei ist die aktive Mitarbeit gefordert, was im Falle neugeborener Intensivpatienten nicht möglich ist.

Andere Volumina, speziell die FRC, können auf diesem Weg nicht bestimmt werden, da sie das Luftvolumen einschließen, das auch nach maximaler Expiration in der Lunge enthalten bleibt.

1.4. FRC-Messung

Unterschiedliche Methoden werden angewandt, um die FRC bei Neugeborenen so präzise wie möglich zu bestimmen.

Die zur Verfügung stehenden Methoden zur FRC-Messung lassen sich prinzipiell wie folgt einteilen:

1. Auswasch-/ Dilutionsmethoden,
2. Bodyplethysmographie,
3. dreidimensionale bildgebende Verfahren [8].

1.4.1. Auswasch- / Dilutionsmethode

In einem offenen Atmungskreis wird entweder der in der Lunge enthaltene Stickstoff oder ein zuvor in den Atmungskreis eingewaschenes, inertes (sehr reaktionsträges) Gas mit bekannter Konzentration und Volumen [22] durch ein anderes Gas ausgewaschen, d.h. durch dieses ersetzt. Die Berechnung der FRC erfolgt über die Messung der Menge des ausgewaschenen Indikatorgases und seiner Konzentration in der Lunge vor und nach dem Auswasch. Diesem Prinzip liegen die

Stickstoffauswaschmethoden, Edelgasauswaschverfahren (z.B. Helium, Argon) sowie die Schwefelhexafluorid-(SF₆)-Auswaschmethode zugrunde. Im Gegensatz zu den Auswaschmethoden handelt es sich bei der Dilutionsmethode um einen geschlossenen Atmungskreis basierend auf einer Rückatemtechnik. Ein Fremdgas (meist Helium) wird bis zum Erreichen eines Konzentrationsgleichgewichts zwischen Lunge und Messsystem/-kammer in den Atemkreis appliziert. Aus den Gaskonzentrationen in Lunge und System vor und nach der Applikation sowie dem Gasvolumen im Messsystem lässt sich die FRC berechnen [8].

$$FRC = \frac{\text{ausgewaschenes Indikatorgasvolumen}}{\text{Gaskonzentration vor Auswasch} - \text{Gaskonzentration nach Auswasch}}$$

Der Einsatz von Computern zur digitalen Datenerfassung und -verarbeitung erlaubte ab Mitte der 60er Jahre eine automatisierte Berechnung der Volumina sowie erste Ermittlungen von Qualitätsparametern des intrapulmonalen Gasaustausches aus der Auswaschkurve. Zu diesen Werten zählen beispielsweise der Lung-Clearance-Index (LCI) und Alveolar Mixing Efficiency (AME) [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

Mit dem SF₆-Auswaschverfahren sowie dem speziell entwickelten SF₆-Analyser gelang zunächst Jonmarker 1985 eine Modifikation der Edelgasauswaschmethode, welche später von Larsson und East verbessert wurde [30, 31, 32, 33]. SF₆ lässt sich bereits in niedrigen Konzentrationen mittels Infrarotsensor nachweisen und beeinflusst ferner nicht die inspiratorische Sauerstoffkonzentration. FRC-Messungen bei beatmeten Neugeborenen unter Verwendung von SF₆ als Tracergas werden in der Literatur beispielsweise bei Dinger et. al. [34] oder Schulze et al. [35] beschrieben. Auch Thome et al. bedienten sich der SF₆-Methode bei der FRC-Messung beatmungspflichtiger Neugeborener [36]. Der für diese Zwecke benötigte Infrarotsensor ist jedoch zum einen auf dem freien Markt nicht erhältlich, zum anderen gibt es in Deutschland keine Genehmigung für die Verwendung von SF₆ im klinischen Alltag als Arzneimittel oder Diagnostikum [37]. Der Gebrauch ist somit der Forschung vorbehalten.

Grundlage der vorliegenden Studie mit Verwendung von Heptafluorpropan (HFP) zur Messung der FRC sind die Ergebnisse vorangegangener Studien [37, 38]. HFP, Bestandteil von Sprays und pharmazeutischen Aerosolen, ist für den medizinischen

Gebrauch zugelassen. Auwärter et. al [38] untersuchten die Eigenschaften von HFP im Zusammenhang mit FRC-Messungen und wiesen die Verwertbarkeit der Ergebnisse nach. Mit Hilfe der durch die Firma Dräger bereit gestellten Messmethodik (Infrarotsensor in Kombination mit dem Flow-Sensor des Dräger Babylog 8000) wurden durch Proquitté et al. erste in vivo (Ferkelmodell) und in vitro Messungen mit HFP realisiert und die Eignung des Gases als Tracergas für eine präzise FRC-Messung am Lungen- sowie Tiermodell nachgewiesen. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich Veränderungen der Beatmungsparameter sowohl auf die FRC als auch auf die Ventilationshomogenität auswirken. Aufgrund des gerätespezifischen Totraumes ($V_{D,app}$) von 4,5 ml sind dem Einsatz der Messapparatur Grenzen gesetzt. Messungen von Tidalvolumina unter 4,5 ml lassen sich mit der hier beschriebenen Methodik gerätespezifisch aktuell nicht realisieren. Die Entwicklung kombinierter Flow- und IR-Sensoren, deren $V_{D,app}$ deutlich unter 4,5 ml liegt, schreitet stetig fort, welche in Zukunft auch FRC-Messungen kleinerer Lungenvolumina erlauben wird [37].

1.4.2. Bodyplethysmographie

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Methoden wird bei der Bodyplethysmographie auch das Volumen erfasst, welches sich in Lungenbereichen befindet, die der Ventilation nicht zugänglich sind [39]. Der Messtechnik zugrunde liegt das physikalische Boyle-Mariottesche Gesetz (der Druck idealer Gase ist bei gleichbleibender Temperatur und Stoffmenge umgekehrt proportional zum Volumen), anhand dessen sich das thorakale Gasvolumen errechnen lässt [22]. Der Patient befindet sich in einer luftdichten, volumenkonstanten Kammer und atmet (bei abgeklemmter Nase) über ein Mundstück ein und aus. Drücke am Mundrohr und die Kammerdruckveränderungen durch die Atemarbeit des Patienten werden registriert und zu den Flussveränderungen in Beziehung gesetzt. Das Messgerät erfordert dabei eine räumliche und technische Ausstattung, die sich bei beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen kaum realisieren lässt.

1.4.3. Dreidimensionale bildgebende Verfahren

Mittels Röntgenthoraxaufnahmen lassen sich unter geringer Strahlenbelastung (ca. 0,08 mSv pro Aufnahme [40]) erste Aussagen über die strukturellen Veränderungen der Lunge in 2 Ebenen treffen. Diese haben jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft und erlauben keine detaillierte Darstellung des Lungenparenchyms oder dessen pathologische Veränderungen. Mit Hilfe dreidimensionaler bildgebenden Verfahren, wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie, lassen sich Aussagen zur Veränderungen des Parenchyms sowie zum thorakalen Volumen treffen. Durch die Einführung der Mehrzeilen-CT (Multislice- oder Multidetektor-CT) hat sich diese Bildgebung zu einem aussagekräftigen dreidimensionalen Verfahren entwickelt. Aufgrund der hohen Auflösung und der überlagerungsfreien Darstellung der Strukturen kann die CT Lungenveränderungen auch dann nachweisen, wenn sie im Röntgenthoraxbild nicht sicher erkennbar sind. Anhand der im CT gewonnenen Bilder können mittels speziell entwickelter Softwareprogramme die Lungenvolumina berechnet werden. Im Vergleich zeigen Multiple Breath Washout Technik und Multislice-CT hohe Korrelationen der berechneten Lungenvolumina, was beispielsweise in Studien von Elgeti et al. [41] sowie Kauczor et al. [42] beschrieben wird. Einen wichtigen limitierenden Faktor des Verfahrens stellt die Strahlenbelastung (ca. 5,4 mSv [42]) dar. Die kindlichen Organe reagieren empfindlicher auf Strahlung und haben zum Zeitpunkt der Untersuchung noch eine große Anzahl an Lebensjahren vor sich, in denen sich strahleninduzierte Schäden manifestieren könnten [43]. Die mögliche Reduktion der Strahlendosis durch immer neuere Technologien reduziert zwar die Strahlenbelastung, kann diese jedoch nicht vollständig verhindern. Der Einsatz in der Praxis ist somit denkbar, jedoch müssen Indikation und Strahlenbelastung abgewogen werden. Die MRT, als strahlenfreies Schnittbildverfahren, kam bei der Bildgebung der Lunge anfangs kaum routinemäßig zum Einsatz, da mit dem CT zum einen hochwertige Schnittbildverfahren des Thorax zur Verfügung stehen, zum anderen technische und physikalische Einschränkungen eine große Rolle spielen. Die geringe Protonendichte, die vielen Luft-Gewebe-Grenzflächen und die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte machte die Darstellung des Lungenparenchyms schwierig. In den letzten Jahren wurden durch die Einführung neuer Technologien (Turbo-Spinecho-Sequenzen und Gradienten-Techno-Sequenzen) sowie den Einsatz von Kontrastmechanismen (Sauerstoff, polarisierte Gase) aussagekräftige Ergebnisse erzielt [44]. So können beispielsweise

pränatal Aussagen über die Lungenbeschaffenheit kongenitaler Lungenmalformationen getroffen werden [45, 46].

1.5. Fragestellung

Basierend auf der vorbeschriebenen Problematik sollen die folgenden Fragestellungen den Rahmen dieser Studie bilden:

- Inwiefern wirken sich die jeweilige zur Operation führende Malformation sowie deren operative Therapie auf die Lungenfunktion aus?
- Haben thorako-abdominelle Operationen einen Einfluss auf das Lungenvolumen Neugeborener?
- Welchen Vorteil hat die genaue Kenntnis der Funktionellen Residualkapazität des Patienten für das peri- bzw. postoperative Beatmungsmanagement?

2. Patienten, Material und Methoden

Die klinische Studie „Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das Lungenvolumen bei beatmeten Neugeborenen“ umfasste den Zeitraum von November 2006 bis Juni 2008.

Die Studie wurde im Rahmen der Forschungsgruppe „Neonatale Lungenfunktion“ unter der Leitung und Betreuung von Herrn Dr. med. H. Proquitté in Kooperation mit der Firma Dräger in der Klinik für Neonatologie (Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte) durchgeführt. Der Beginn erfolgte nach Vorliegen des Votums der Ethikkommission der Charité (EA1/121/06). Ausgehend von den vorangegangenen Tierversuchen gab es zwei Änderungen der anfänglichen Studienplanung (17.02.2006; vgl. Anhang I), welche jedoch den Anforderungen des festgelegten Studienplans entsprachen sowie dessen Vorgaben erfüllten.

1. Aufgrund des gerätespezifischen Totraumes ($V_{D,app}$) von 4,5 ml wurden nur Kinder in die Studie aufgenommen, deren Tidalvolumen mit (V_T) > 10 ml nach Intubation mit dem Babylog® (BL) 8000 (Dräger, Lübeck, Deutschland) gemessen wurde. Zu Beginn lag das Aufnahmegewicht in die Studie bei > 2500 Gramm, um ein ausreichend großes Tidalvolumen zu gewährleisten, welches im Schnitt 4–7 ml/kg Körpergewicht beträgt. Es konnten im Verlauf der Studie auch 12 Neugeborene mit einem Körpergewicht unter 2500 Gramm in die Studie aufgenommen werden, da bei diesen Patienten ein ausreichend großes Atemzugvolumen (> 10 ml) vorlag und eine zuverlässige FRC-Messung gewährleistet werden konnte.
2. Der anfangs geplante Untersuchungszeitpunkt 96-120 Stunden nach erfolgter Operation ließ sich nur bei acht Patienten realisieren. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache, dass 21/29 Kinder zu besagtem Zeitpunkt bereits wieder extubiert waren. Der Messzeitpunkt wurde somit aufgrund der kleinen Fallzahl nicht in die Auswertung einbezogen.

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden Neugeborene untersucht, bei denen ein thorako-abdomineller chirurgischer Eingriff notwendig war. Dies stellte das eigentliche Eingangskriterium für die Aufnahme in die Studie dar.

Einschlusskriterien laut Studienprotokoll sind:

1. Neugeborene, die thorako-abdominelle Fehlbildungen mit dringlicher Notwendigkeit zur Operation aufwiesen,
2. Patienten mit einem Körpergewicht von > 2500 Gramm bzw. $V_T > 10$ ml,
3. Schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern zur Studienteilnahme des Kindes.

Ausgeschlossen wurden Kinder,

1. bei denen zu einem der Untersuchungszeitpunkte keine FRC-Messung möglich war,
2. deren Eltern nicht in die Studie einwilligten.

62 der im Studienzeitraum geborenen Kinder kamen potenziell, im Sinne einer thorako-abdominellen Operation, für die Studie in Frage. Von diesen Patienten mussten 33 Kinder ausgeschlossen werden, da keine maschinelle Nachbeatmung notwendig war ($n = 10$), die Messungen nicht entsprechend des Protokolls durchgeführt werden konnten ($n = 11$), das $V_T < 10$ ml war ($n = 7$) bzw. die Eltern nicht ihre Zustimmung gaben ($n = 5$). Letztlich konnten 29 Neugeborene in die Studie aufgenommen werden. Die Darstellung des gesamten Patientenkollektivs, Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Aufschlüsselung zeigt Abbildung 2.

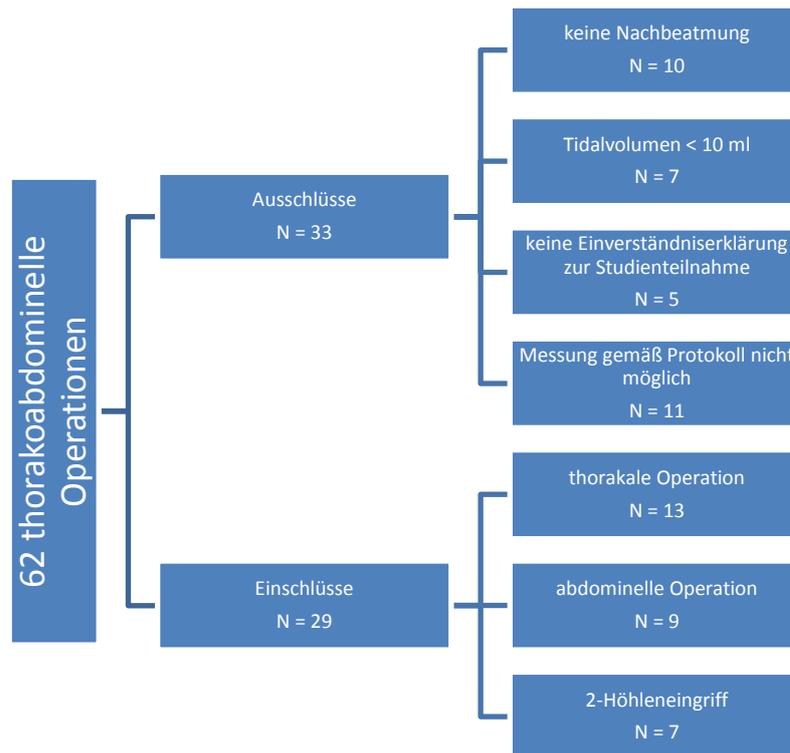


Abbildung 2: Darstellung des gesamten Patientenkollektivs, Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Aufschlüsselung

Die zugehörigen Patienteneckdaten dieser 29 Patienten werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Patienteneckdaten der in die Studie aufgenommenen Patienten

(angegeben sind Mittelwerte oder n(%) aller Patienten)

| | Patienten N = 29 |
|-----------------------------|---------------------|
| Geburtsgewicht (g) | 2504,2 |
| Gestationsalter (Wochen) | 36,3 |
| Männlich | 16/29 (55 %) |
| Sectio | 24/29 (83 %) |

Entsprechend der jeweiligen Diagnose wurden die verbleibenden 29 Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Bei 13 Kindern wurde eine thorakale (angeborene Herzfehler oder Ösophagusatresie), bei 9 Kindern eine abdominelle Operation durchgeführt (Gastroschisis, Omphalocele oder Volvolus). Bei 7 Kindern wurde eine angeborene Zwerchfellhernie (CDH) korrigiert, was einem 2-Höhlen-Eingriff (Thorax/Abdomen) entspricht.

2.2. Geräte und Zubehör

2.2.1. PulmoVol Mess-System

Bei dem PulmoVol Mess-System (Abb. 3, [47]) handelt es sich um einen Prototypen, der erstmalig und bisher nur im Rahmen dieser klinischen Studie eingesetzt wurde. Aufgabe des Systems ist die Dosierung des Tracergases Heptafluorpropan (HFP) und die Bestimmung des dem Gasaustausch zugänglichen endexpiratorischen Lungenvolumens (Accessible End-expiratory Lung volume, AELV) von intubierten, neonatalen Intensivpatienten während der Beatmung. In Rahmen der Studie galt es die FRC unter Anwendung der Gas-Ein-Auswaschmethode mit HFP als Tracergas zu bestimmen. Die Entwicklung der Messeinheit erfolgte für das Dräger Beatmungsgerät BL 8000 mit Software Version 5.n sowie mit der Option Babylink, einem Dräger Standard RS232 Interface zur Weiterverarbeitung der vom Babylog 8000 übermittelten Daten. Die Anordnung der einzelnen Komponenten eines PulmoVol-Messsystems zeigt Abbildung 3 [47].

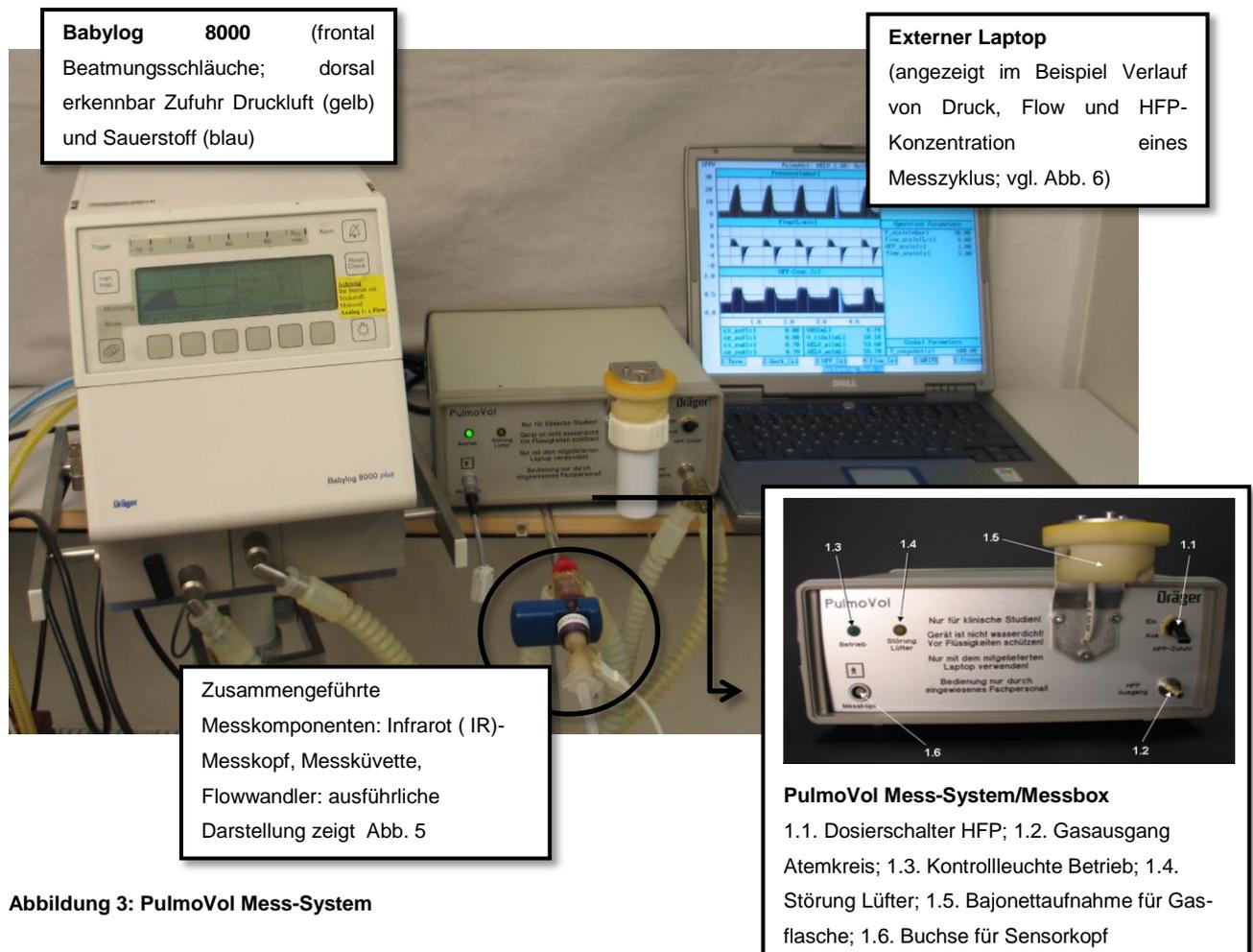


Abbildung 3: PulmoVol Mess-System

Gegenüber der Standardbeatmung mit dem Babylog 8000 wurde für diese Studie zusätzlich zu dem kommerziellen Flowsensor ein speziell von der Firma Dräger entwickelter HFP-Sensor eingesetzt.

2.2.2. Heptafluorpropan (HFP)

Proquitté et al. fanden in Heptafluorpropan (HFP; Gasflaschen Abb. 4, [47]) eine



Abbildung 4: PulmoVol Mess-System / Gasflaschen

Alternative zu SF_6 [37]. Bei Heptafluorpropan (Solkane 227) handelt es sich um ein farbloses nicht brennbares, druckverflüssigbares Gas mit schwachem Geruch nach Ether bei einer Molmasse von 170,03 g/mol und einem Siedepunkt von $-17,3^\circ\text{C}$.

Häufigen Gebrauch findet das inerte Gas v.a. als Kältemittel sowie als Treibmittel in Feuerlöschsystemen und medizinischen Sprays, wie beispielsweise Asthma- oder Nasensprays [48]. Ein auf Forschungsebene in der

Lungenvolumenbestimmung häufig verwendeten Gas ist Schwefelhexafluorid (SF_6). Tabelle 3 [13, 41, 48, 49] zeigt einen Vergleich der Eigenschaften von SF_6 und HFP. Beide Gase sind hinsichtlich ihrer Eigenschaften ähnlich und haben keine Zulassung als diagnostisches Gas. HFP wird jedoch im Gegensatz zu SF_6 bereits als Treibmittel in medizinischen Aerosolen eingesetzt.

Tabelle 3: Vergleich SF6 und HFP

| | SF6 (Schwefelhexafluorid) | HFP (Heptafluorpropan) |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aussehen | Farblos | Farblos |
| Geruch | Geruchlos | Ätherisch |
| Molekulargewicht | 146,05 g/mol | 170,03 g/mol |
| Zustand bei 20 °C | flüssiges Gas | flüssiges Gas |
| Siedepunkt | -64 °C | -17,3 °C |
| Kritische Temperatur | 45,5 °C | 100 °C |
| Dampfdruck (20 °C) | 21,5 bar | 4 bar |
| Relative Dichte, gasförmig (Luft = 1) | 5,114 | 5,9 |
| Relative Dichte, flüssig (Wasser = 1) | 1,4 | 1,4 |
| Wasserlöslichkeit (20 °C, 1 bar) | 0,04561 g/l | 0,23 g/l |
| Negativaspekte | <ul style="list-style-type: none"> - hohes Treibhauspotential - hoher Reinheitsgrad notwendig - gefährliche Dämpfe im Brandfall - mögliche Ödementwicklung im Respirationstrakt bei Inhalation größerer Mengen - MAK-Wert 1000 ppm - TLV- u. TWA-Wert 1000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> - thermische Stabilität nur bis ca. 40 °C unbegrenzt - ab einer inhalierten Konzentration von 7.5 Vol.% kann kardiologische Funktion gestört werden - Kontakt mit flüssigem HFP verursacht Verätzungen an Augen und Haut [47] |

2.3. Messtechnik und Methodik zur HFP-Bestimmung

Als Beatmungsgerät dient ein Dräger Babylog 8000, das mit Überdruck nach dem Continuous-Flow-Prinzip arbeitet. Der Infrarot HFP-Sensor wird zwischen Flow-Sensor (Prinzip: Hitzdrahtanemometer) des BL 8000 und das Y-Stück der Beatmungsschläuche eingebracht. Der apparative Totraum der Messanordnung (HFP-Sensor, Flow-Sensor und Konnektor des Endotrachealtubus) liegt bei 4.5 ml. Mithilfe eines mechanischen Ventils wird HFP aus einem Gaszylinder (Abb. 4; HFP, Solvay, Hannover, Germany) mit konstantem Druck und einer konstanten HFP-Konzentration von 0.8 % über den Inspirationszweig in den Beatmungskreis eingespeist. Der Beatmungsflow liegt dabei zwischen 8 und 16 l/min, je nach erforderlichem Beatmungsdruck. Ein- und Auswaschvorgang werden über einen Kippschalter an der Gaszuleitung manuell gesteuert und die Gaskonzentration mittels eines über die Küvette geschobenen Infrarot-Sensors (Abb. 5, [47] Fa. Dräger) gemessen. Für jeden Patienten wird eine neue IR-Messküvette verwendet. Ein Sensorkabel führt die dabei vom Sensor stammenden Spannungssignale zur sogenannten Messbox, wo sie von einem AD-Wandler in digitale Signale umgewandelt und über eine parallele Schnittstelle in einen externen Laptop eingelesen werden.

Über den Babylog-Flowsensor können die Flowdaten registriert und dem Beatmungsgerät zur Verfügung gestellt werden. Die Übertragung und direkte Speicherung dieser Daten erfolgt parallel zur Aufnahme der HFP-Konzentrationswerte über ein Verbindungskabel (Nullmodem) zwischen Babylog und Laptop.

Die vom Flow-Sensor des BL 8000 und HFP-Sensor ermittelten Daten erlauben die Berechnung der automatisch Totraum-korrigierten FRC über eine Auswertesoftware.

Die FRC-Bestimmung wird mit einem durch manuelles Umlegen des Kippschalters verbundenen Ein- oder Auswaschvorgang des Tracergases HFP gestartet und durch das Auswerteprogramm abgebrochen, wenn die Summe der in der Beatmungsluft erhaltenen Werte den errechneten FRC-Wert um den Faktor 10 übertrifft. Die Mindestanzahl an Zyklen wurde auf $N = 40$ festgelegt, die Berechnung erfolgt nach der Formel $\Sigma (V_T - V_D) = 40 \times FRC_{\text{berechnet}}$.

Die Software registriert automatisch Veränderungen der HFP-Dichte und errechnet die jeweiligen $FRC_{\text{wash-in}}$ und $FRC_{\text{wash-out}}$ -Werte. Die Messungen werden automatisch beendet, sobald das Volumen $V_T - V_{Dapp}$ das zehnfache FRC-Volumen übersteigt ($V_T - V_{Dapp} > 10 * FRC$) und mindestens 40 Atemzüge erfasst wurden. Die Kalibrierung des Flow-Sensors erfolgte nach Empfehlung des Herstellers jeweils zu Versuchsbeginn während der Startphase des Beatmungsgerätes. Der HFP-Sensor wurde elektronisch über Lichtsignale kalibriert (Hell-Dunkel) [50].

Abbildung 5 [47] zeigt die Anordnung von IR-Messkopf, IR-Messküvette und Flowwandler im Messsystem.

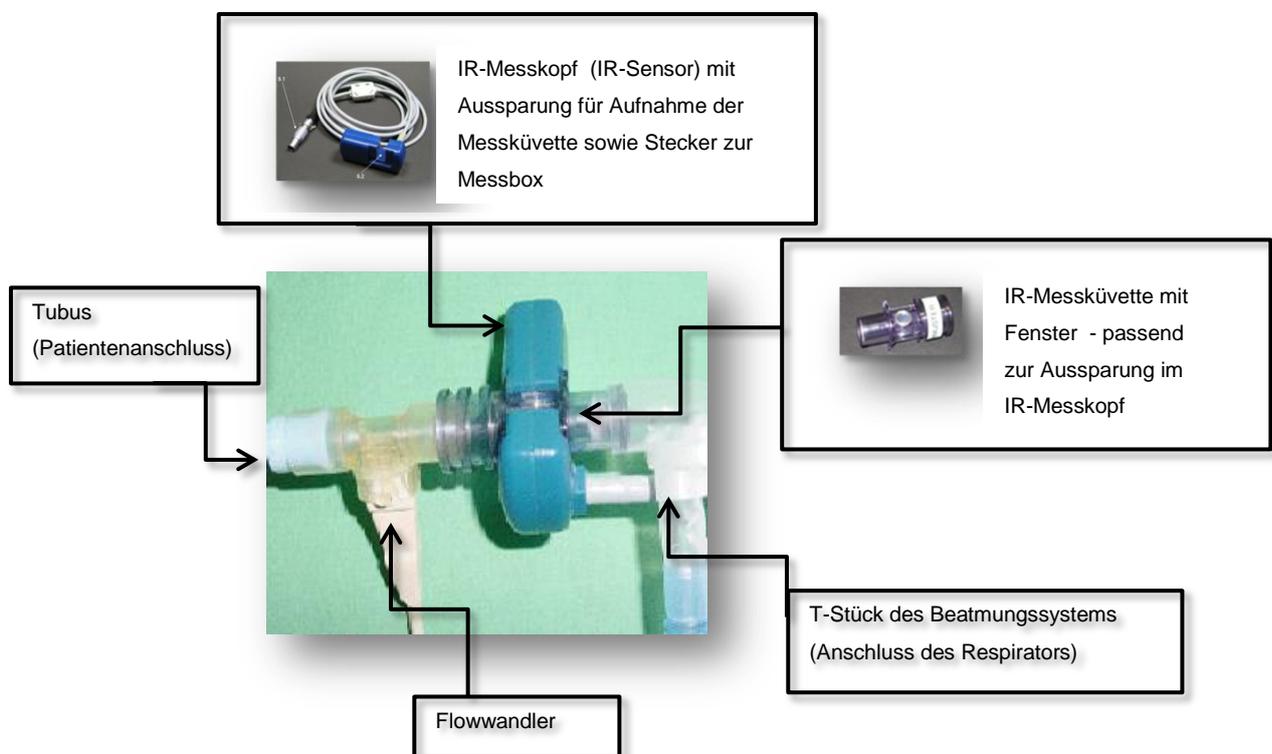


Abbildung 5: Darstellung des Messsystems nach korrekter Zusammenführung der einzelnen Messkomponenten

2.4. Software – Operationsmodus, Grafik und Bildschirmaufbau

Das Programm startet über den Aufruf AELV.BAT aus dem Hauptverzeichnis der aktiven Partition.

Das Bedienfeld befindet sich auf der rechten Seite des Bildschirms und ist in drei Bereiche unterteilt. Unterschieden werden Operation Mode, Operation Parameters und Global Parameters.

Je nach gewähltem Modus (Operation Mode) werden im Grafikfenster bestimmte Parameter hervorgehoben.

Bildschirmaufbau

Zu Beginn der Messung startet das Programm im Mode 1:x(t). Hier werden der zeitliche Verlauf von Druck in mbar, Flow in l/min und HFP-Konzentration in Vol.-% angezeigt. Die senkrechte durchgezogene Linie markiert den Beginn einer Inspiration, die gestrichelte den Beginn einer Expiration (Abb. 6, [47]).

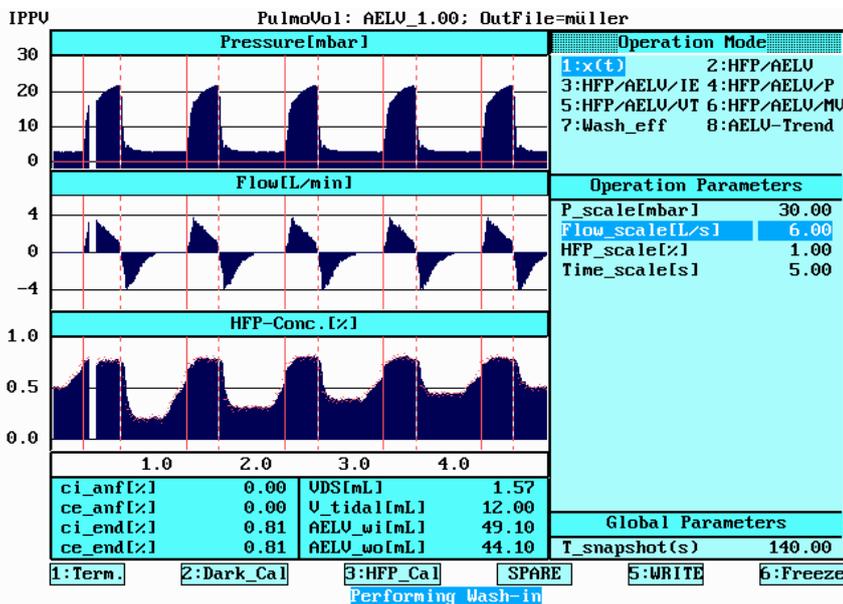


Abbildung 6: Bildschirmaufbau PulmoVol x(t)

Angezeigt werden die Verläufe von Druck in mbar (oben), Flow in l/min (mittig), HFP-Konzentration in % (unten) innerhalb eines Messzyklus in Abhängigkeit von der Zeit. Dabei wird im hier dargestellten Beispiel ein max. Druck von etwa 20 mbar, ein Flow von max. 4 l/min und eine max. HFP-Konzentration von ca. 0,8 % erreicht.

Unterhalb der Grafikfelder zeigt das System an, welche Phase der Messung gerade durchlaufen wird:

- AELV: ready for measurement
- Performing Wash-in
- Performing Wash-out.

Die einzelnen Operationsmodi erlauben die Auflösung der Messwerte nach unterschiedlichen Kriterien. Das Programm beginnt stets mit der Darstellung in Abhängigkeit von der Zeit $x(t)$. Während und nach der Messung könnte der Operationsmodus verändert und andere Parameter hervorgehoben werden. So lässt sich beispielsweise die mittlere HFP-Konzentration pro Atemzug und der Verlauf des AELV pro Atemzug darstellen (2: HFP/AELV) und deren Kontinuität während des Ein-/Auswaschvorganges überprüfen. Eine Qualitätskontrolle direkt nach der Messung ist somit möglich.

2.5. Studienablauf

Für jeden Patienten wurden drei Messzeitpunkte festgelegt:

- Zeitpunkt eins unmittelbar bis maximal 6 Stunden vor Operation,
- Messung zwei erfolgte innerhalb von 22 bis 26 Stunden nach der Operation,
- Messung drei weniger als 6 Stunden vor Extubation des Patienten.

Die Kinder befanden sich bei der jeweiligen Messung stets in Rückenlage.

Jede FRC-Messung erfolgte wie im Studienplan (siehe Anhang) festgelegt. Der Messplatz wurde zum Kind transportiert und an die dort vorhandene Sauerstoff-, Druckluft und Stromversorgung angeschlossen. Im Anschluss wurde das System gestartet und die Aufwärmphase abgewartet. Dieses wird durch „Sensor Warm-up“ im Display des Laptops angezeigt. Nach Beendigung der Aufwärmphase erfolgte, wie vom Hersteller empfohlen, die Kalibrierung des IR-Sensors mittels F3 (Meldung: Calibrate Sensor: Press F3) ohne den Einwasch von HFP, wodurch der Computer einen

Ausgangswert zum Zeitpunkt „0“ (d.h. ohne HFP) erhält. Diese Hell-Kalibrierung des HFP-IR-Sensors wurde mit den zuvor dem Patienten-Babylog entnommenen Beatmungseinstellungen mit einem an das Messsystem angeschlossenen Faltenbalglungenmodell durchgeführt. Vor jeder Messung am Patienten wurde somit immer eine Messung am Faltenbalgmodell, dessen FRC-Größe bekannt war, durchgeführt, um die Funktionalität zu überprüfen und somit die Qualität der Messung zu gewährleisten [37].

Nach erfolgreicher Kalibrierung wurde die Messung von der Software freigegeben (Meldung: AELV: Ready for measurement). Diese erfolgte analog zu der späteren HFP-Messung am Patienten. Durch manuelle Betätigung des Kippschalters am Inspirationszweig (vgl. Abb. 3, PulmoVol Messsystem/Messbox 1.1.) auf „ein“ wurde der Einwaschvorgang und somit die Messung gestartet. Die Zudosierung von HFP erfolgte direkt aus der Versorgungsflasche. Über den Inspirationsflow wurde die HFP-Konzentration von 0,8 % konstant gehalten. Das Manöver konnte über den Bildschirm visuell überprüft werden (vgl. Abb. 6). Die jeweilige Messung wurde automatisch durch die Software beendet, wenn das Volumen $V_T - V_{Dapp}$ das zehnfache FRC-Volumen übersteigt ($V_T - V_{Dapp} > 10 * FRC$) und mindestens 40 Atemzüge erfasst wurden. Durch erneute Betätigung des Kippschalters, diesmal auf „aus“, wurde der Auswaschvorgang gestartet und dieser automatisch vom System beendet.

Die anschließende HFP-Messung am Patienten wurde wie folgt durchgeführt:

Vor jedem der drei Messzeitpunkte wurden Name und Geburtsdatum des Patienten sowie das aktuelle Datum und der jeweilige Messzeitpunkt in die Software eingegeben. Es erfolgte im Anschluss die kurzfristige Abklemmung des Tubus des Kindes, um einen FRC-Verlust zu verhindern. Im Anschluss erfolgte ein Switch zwischen dem Beatmungsgerät des Kindes und dem Messplatz, unter Wahrung der gewählten Beatmungsparameter, und die unmittelbare Lösung der Tubusabklemmung. Der Messplatz enthält die Messeinheit inklusive eines zum vorhandenen Gerät identen Beatmungsgerätes (BL 8000). Um bezüglich der Atemmechanik, Herzfrequenz und Blutgase eine stabile Ausgangssituation (steady state) für die FRC-Messung zu schaffen, wurde zwischen dem Anschluss des Kindes an den Messplatz und dem Beginn der Messung ein Zeitraum von mindestens 15 Minuten ohne weitere Änderungen oder Interventionen eingehalten. Durch Betätigung des Kippschalters begann die Einwaschphase, welche automatisch beendet wurde. Durch Betätigung des Kippschalters in die entgegengesetzte Richtung wurde der Auswaschvorgang

eingeleitet, welcher ebenfalls automatisch vom System beendet wurde. Damit war eine Messung beendet. Innerhalb des Protokolls waren keine spezifischen Ventilationsparameter, bis auf den Beatmungsmodus mit IMV/ SIMV, vorgeschrieben. Die Ventilation und FiO_2 wurden der jeweiligen klinischen Situation entsprechend angepasst.

Zu Beginn der Messung erfolgte die schriftliche Dokumentation von Gewicht, Blutgasen, Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur anhand der kindlichen Monitorwerte des jeweiligen Überwachungsplatzes. Um die Reproduzierbarkeit der gemessenen FRC-Werte zu verifizieren, wurden pro Kind mindestens drei paarige FRC-Einzelmessungen durchgeführt. Ein Messzyklus, bestehend aus einem HFP-Einwaschvorgang ($\text{FRC}_{\text{wash-in}}$) bis zum Erreichen einer konstanten pulmonalen HFP-Konzentration und dem darauf folgenden HFP-Auswaschvorgang ($\text{FRC}_{\text{wash-out}}$), wurde zur Kalkulation akzeptiert, wenn die Differenz zwischen $\text{FRC}_{\text{wash-in}}$ und $\text{FRC}_{\text{wash-out}}$ weniger als 20 Prozent betrug. Bei größerer Abweichung der Werte wurde der gesamte Messzyklus wiederholt. Während der gesamten Messung erfolgte die genaue Dokumentation und Speicherung aller erhaltenen Einzelmesswerte für die retrospektive Berechnung der Inhomogenitäts-Indizes. Nach Beendigung der FRC-Messzyklen wurde das Kind, unter Wahrung der gewählten Beatmungsparameter, wieder an das ursprüngliche Beatmungsgerät angeschlossen. Die anschließende Überwachung von mindestens 15 Minuten diente der Kontrolle von Atemmechanik, Herzfrequenz und Blutgasen.

Neben der primären Zielgröße der Studie (FRC vor und nach Operation) wurden folgende sekundäre Größen im Protokoll für die deskriptive Statistik erfasst und ausgewertet.

1. Patientendaten (Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsklinik, Diagnosen, Nabelschnur-pH, APGAR bei 1 und 5 Minuten, Sauerstoffbedarf postnatal, Surfactanttherapie, konnatale Infektionen, Antibiotikabedarf)
2. Geburtshilfliche Daten (Alter, Nikotin- oder Drogenabusus der Mutter, prä/intrapartale Infektion oder Antibiotikatherapie, Lungenreifeinduktion, Geburtsmodus und Schwangerschaftskomplikationen)
3. Angaben zur Operation (Art, Dauer und Ort der Operation, Dauer der Anästhesie)
4. Beatmungsparameter (PIP, PEEP, AF, T_{insp} , T_{exp} , Leck)

Zusätzlich zu den mittels des Systems aufgezeichneten Beatmungsparametern während der FRC-Messung wurden maximaler Beatmungsdruck (PIP), positiv endexpiratorischer Druck (PEEP), Atemfrequenz (AF), Inspirationszeit (Ti), Expirationszeit (Te) sowie das prozentual angegebene Leck zu Beginn eines Messzeitpunktes direkt vom Beatmungsgerät abgelesen und im Studienprotokoll festgehalten.

5. Blutgase (PaO_2 , PaCO_2 , pH, BE) wurden arteriell oder kapillär vor Beginn eines jeden Messzeitpunktes bestimmt
6. Parameter zur Homogenität der Ventilation (Inhomogenitäts-Indizes: LCI, M_1/M_0 , M_2/M_0 , AMDN_1 , AMDN_2) wurden nach der Messung anhand der erhaltenen Werte zusätzlich berechnet

Die grobe Beurteilung und Einschätzung der Messdaten erfolgte unmittelbar nach jeder Messung. So konnte beispielsweise der Einfluss des Tubuslecks oder der Eigenatmung des Kindes auf die FRC-Messung frühzeitig erkannt und über einen eventuellen vorzeitigen Abbruch der Messungen entschieden werden.

Abbruchkriterien waren:

- Tubsleck > 20 %
- ausgeprägte Eigenatmung des Kindes, welche das Erreichen eines stable state nicht möglich machte
- mehrfach vorzeitiger Abbruch der Messung durch das Messsystem

Eine tabellarische Darstellung des Messablaufes zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Darstellung des Messablaufes

| In Vitro HFP-Referenzmessung |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Transport des Messplatzes zum Beatmungsplatz des Kindes, Anschluss der Sauerstoff-, Druckluft- und Stromversorgung und Einschalten der Geräte |
| 2. Übertragung der am Babylog des zu messenden Kindes ablesbaren Beatmungsparameter auf das Babylog 8000 des Messsystems |
| 3. Erfassung der Patientendaten (Name und Geburtsdatum) sowie des Messzeitpunktes durch Eingabe in Software |
| 4. Hellkalibrierung des HFP-Sensors ohne HFP (Schalter der Messbox auf „aus“) nach Aufforderung durch das Softwareprogramm |
| 5. Durchführung mindestens einer HFP-Referenzmessung mit Faltenbalgmodell |
| In Vivo HFP-Messung |
| 1. Anschluss des Patienten an Messplatz |
| 2. Stabilisierungsphase von 15 Minuten ohne Änderung der Beatmungsparameter |
| 3. Hellkalibrierung des HFP-Sensors ohne HFP vor Beginn der FRC-Messung am Patienten |
| 4. Beginn der HFP-Messung durch manuelle Betätigung des Kippschalters am Inspirationszweig und somit Zudosierung von HFP, Überprüfung des HFP-Einwasch-Vorganges visuell über die Software |
| 5. Erfassen der Werte von PIP, PEEP, AF, Ti, Te sowie Leck in Prozent anhand der vom Babylog angezeigten Werte; Festhalten der Daten im Studienprotokoll |
| 6. Beendigung des Einwaschvorganges automatisch durch Software; Anzeige „AELV ready for measurement“ erscheint |
| 7. Abstellen der Gaszufuhr durch manuelle Betätigung des Kippschalters auf „aus“, wodurch automatisch der Auswaschvorgang gestartet wird; Beendigung des Auswaschvorganges automatisch durch Software |
| 8. Festhalten des im Bildschirm angezeigten FRC-Wertes im Studienprotokoll |
| <i>Durchführung von mindestens drei FRC-Messzyklen auf die gleiche Weise (5. – 9.)</i> |
| 9. Abschluss der Messung durch Anschluss des Kindes an das ursprüngliche Beatmungsgerät unter Wahrung der zuvor eingestellten Beatmungsparameter |
| 10. Kontrolle von Atemmechanik, Herzfrequenz und Blutgasen (einmalige Bestimmung) innerhalb der ersten 15 Minuten nach Beendigung der Messung |

2.5. Berechnung der Lungenfunktionsparameter

Aus den erhaltenen Messwerten lassen sich, zu den gemessenen Lungenvolumina, Inhomogenitätsindizes bezüglich der Ventilation bestimmen.

Dazu zählen lung clearance index (LCI), moment ratios (M_1/M_0 , M_2/M_0) sowie $AMDN_1$, und $AMDN_2$ der Washout-Kurve.

Der LCI beschreibt die Anzahl der Umwälzungen, die nötig sind, um die Tracergaskonzentration auf 1/40 des Ausgangswertes zu reduzieren und gilt als Maß für die Homogenität der alveolären Ventilation. Die ersten drei Momente der Auswaschkurve (M_0 , M_1 , M_2) wurden, wie auch die moment ratios und AMDN von den Berechnungen abgeleitet, welche bei Punkt „0“ des Beatmungszyklus begannen und endeten, wenn 1/40 der Ausgangstracergaskonzentration erreicht war.

Alle VI Indizes wurden durch eine speziell entwickelte Software berechnet. Das Programm übernimmt die Messdaten des Babylog und der FRC-Einheit für das Atemzugvolumen, die inspiratorische und expiratorische HFP-Konzentration und berechnet daraus die HFP-Ein- und Auswaschkurve. Diese Kurven bilden die Grundlage für die Berechnung der FRC, des Totraumes und der Verteilungsindizes mithilfe spezieller Formeln [49].

2.6. Statistische Auswertung

Die Daten sind in Text, Abbildungen und Tabellen dargestellt und die angegebenen Messgrößen werden, sofern nicht anders beschrieben, als Mittelwerte \pm SD angegeben. Eine Ergänzung der Datenbeschreibung erfolgte mit Hilfe von Balken- und Streudiagrammen. Die Analyse kategorialer Variablen innerhalb der Gruppen erfolgt mit dem χ^2 -Test und ANOVA. Nicht-normalverteilte Parameter (z.B. Alter bei OP) werden durch Median und Range (Spannbreite) beschrieben, Unterschiede mit Hilfe des Kruskal Wallis Tests ermittelt.

Die physiologischen Daten sind als Mittelwerte (SD) in den Tabellen und Median mit 95% Konfidenzintervall in den Diagrammen dargestellt. Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden mithilfe ANOVA mit Student-Newman-Keul's post-hoc Test geprüft. Unterschiede zwischen zwei Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe wurden mit dem paarigen t-Test auf die statistische Signifikanz überprüft. Die intraindividuellen

Verläufe wurden mittels ANOVA for repeated measurements mit Dunnett post-hoc Test auf signifikante Abweichungen untersucht. Die Alphafehler-Kumulierung für multiple Paarvergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen erfolgte mit der Bonferroni-Korrektur [6].

Basierend auf der vorangegangenen Studie von Proquitté et al. [37] wurde eine SD der FRC-Differenz von 3,8 ml/kg, ein alpha Fehler von 0,05 und ein beta Fehler von 0,1 angenommen. Basierend auf den in dieser Studie gewonnenen Erkenntnissen, ist davon auszugehen dass eine postoperative FRC-Veränderung von mindestens 2 ml/kg als echte Veränderung der FRC angesehen werden kann und nicht Resultat von Schwankungen innerhalb des Toleranzbereiches ist. Für die statistische Auswertung wurden die Programme Statgraphics Centurion (Version 15.0, Statpoint Inc., Herndon, Verginia, USA) und GraphPad PRISM (Vers 4. San Diego, California, USA) genutzt. Es konnte ein Stichprobenumfang von 22 non-CDH Kindern errechnet werden. Diese Anzahl ist erforderlich, um in der Auswertung der Messergebnisse die erforderlichen 2 ml/kg zu erfassen und somit eine allgemein repräsentative Aussage bezüglich der FRC-Veränderungen vor und nach thorako-abdominellen Operationen bei Neugeborenen treffen zu können. Die CDH ist mit ca. 1/3500 Geburten pro Jahr zu selten, um einen alleinigen Stichprobenumfang innerhalb der Studie zu bilden [6].

Das Signifikanzniveau ist mit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Geburt

Präoperativ zeigte sich zwischen den drei Patientengruppen (thorakale oder abdominale bzw. CDH-Operation) kein signifikanter Unterschied zwischen Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, Art der Geburt, pränataler Lungenreifeinduktion durch Glukokortikoide oder postnataler Surfactantgabe (Tab. 4). Bei 4/29 (15.4 %) Kindern erhielten die Mütter pränatal Steroide und 2/29 der Neugeborenen wurden mit Surfactant behandelt. Die kleinere Gesamtzahl der Kinder, deren Mütter mit Steroiden behandelt wurden ergab sich aufgrund unsicherer Angaben der betroffenen Patienten.

Tabelle 5: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Geburt

(Angabe der Daten als Mittelwert (+/- SD), n/N (%) oder Median (Range));

¹⁾ fehlende Information bei 3 Müttern führt zur abweichenden Gesamtzahl

| | Thorakale Operation N = 13 | Abdominale Operation N = 9 | CDH Operation N = 7 | p-Wert |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Geburtsgewicht (g) | 2742,1 (1075,8) | 2075,6 (855,0) | 2695,0 (556,3) | 0,224 |
| Gestationsalter (Wochen) | 36,6 (3,54) | 34,4 (4,34) | 37,9 (1,55) | 0,134 |
| Geburtsort Charité | 9/13 (70 %) | 7/9 (78 %) | 5/7 (71 %) | 0,905 |
| Männlich | 9/13 (69 %) | 3/9 (33 %) | 4/7 (54 %) | 0,248 |
| Sectio | 10/13 (77 %) | 8/9 (89 %) | 6/7 (86 %) | 0,847 |
| Pränatale Gabe von Steroiden ¹⁾ | 3/11 (27,3 %) | 0/8 (0 %) | 1/7 (14 %) | 0,265 |
| Surfactant | 1/13 (7.7 %) | 1/9 (11 %) | 0/7 (0 %) | 0,678 |
| Apgar 1min | 7,2 (2,6) | 6,3 (2,4) | 4,3 (2,6) | 0,066 |
| Apgar 5min | 8,1 (2,1) | 8,3 (0,7) | 6,8 (1,7) | 0,281 |

3.2. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Operation

Tabelle 6: Patientencharakteristika zum OP-Zeitpunkt (dargestellt sind Mittelwert (SD) oder Median (Range))

| | Thorakale Operation N = 13 | Abdominale Operation N = 9 | CDH Operation N = 7 | p-Wert |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Körpergewicht zum Zeitpunkt der OP (g) | 2992,3 (754,0) | 2580,6 (996,9) | 2680,0 (539,3) | 0,462 |
| Alter zum OP-Zeitpunkt (d) | 9,0 (1 bis 113) | 2,0 (1 bis 103) | 2 (2 bis 2) | 0,022 |
| Operationsdauer (min) | 145 (60 bis 235) | 150 (45 bis 540) | 100 (30 bis 120) | 0,091 |
| Intubationsdauer (d) | 10,5 (3 bis 23) | 9,0 (4 bis 25) | 8,0 (6 bis 22) | 0,914 |
| Gesamtinfusionsmenge innerhalb von 24 h nach OP (ml) | 473,5 (296,0) | 592,6 (210,1) | 741,0 (139,9) | 0,122 |

Zum Zeitpunkt der Operation gab es zwischen den drei Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Körpergewichts (Tab. 5). Im Hinblick auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lässt sich ein Unterschied feststellen ($p = 0.022$). Kinder mit thorakalen oder abdominellen Fehlbildungen wurden im Alter von 1 bis 113 Lebenstagen bzw. 1 bis 103 Lebenstage operiert. Die Patienten mit CDH wurden einheitlich am 2. Lebenstag operiert.

Bezüglich der Operations- oder Intubationsdauer sowie der Gesamtinfusionsmenge innerhalb von 24 Stunden nach Operation zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

3.3. Beatmungsparameter, Blutgase und Kreislaufparameter

Tabelle 7: Vergleich von Beatmungsparametern, Atemmechanik, Blutgasen und Kreislaufparametern der drei Patientengruppen vor und nach OP

(dargestellt sind Mittelwerte mean (SD), statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben; die Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz sowie des Blutdrucks ergeben sich aus dem Mittelwert der zu Beginn jeder Messung registrierten Werte)

| | Thorakale Operation N = 13 | Abdominale Operation N = 9 | CDH Operation N = 7 | p-Wert |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------|
| vor OP | | | | |
| PIP (cmH ₂ O) | 20,9 (3,57) | 20,33 (1,8) | 25,29 (4,0)* | 0,022 |
| PEEP (cmH ₂ O) | 4,31 (0,9) | 4,21 (0,74) | 4,63 (0,37) | 0,563 |
| f (1/min) | 44,3 (4,15) | 47,8 (9,32) | 77,9 (26,1)*** | 0,0004 |
| V _T (ml/kg) | 5,7 (0,86) | 5,7 (0,82) | 3,92 (0,57)*** | 0,0001 |
| OI | 4,9 (3,04) | 4,42 (1,41) | 9,84 (12,5) | 0,196 |
| VEI | 0,17 (0,1) | 0,13 (0,05) | 0,08 (0,05) | 0,085 |
| P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg) | 225,5 (128,1) | 200,5 (55,8) | 156,9 (90,1) | 0,371 |
| P _a CO ₂ (mmHg) | 39,78 (10,66) | 40,53 (8,68) | 43,8 (9,7) | 0,687 |
| S _a O ₂ (%) | 92,08 (4,37) | 93,38 (2,26) | 96,1 (4,88) | 0,120 |
| HF | 142,0 (19,02) | 139,22 (18,52) | 151,4 (11,28) | 0,364 |
| RR _{diast} (mmHg) | 38,77 (8,71) | 31,56 (9,14) | 37,29 (6,97) | 0,155 |
| RR _{sys} (mmHg) | 64,46 (10,96) | 56,56 (16,82) | 51,0 (8,49) | 0,080 |
| | | | | |
| 24 h nach OP | | | | |
| PIP (cmH ₂ O) | 22,15 (4,98) | 22,11 (1,76) | 24,86 (6,33) | 0,416 |
| PEEP (cmH ₂ O) | 4,85 (0,97) | 4,96 (0,77) | 4,70 (0,34) | 0,820 |
| f (1/min) | 39,26 (7,16) | 43,95 (8,77) | 58,55 (23,1)* | 0,014 |
| V _T (ml/kg) | 5,68 (0,88) | 5,18 (0,96) | 4,06 (0,43)** | 0,001 |
| OI | 6,85 (4,61) | 4,94 (1,44) | 4,90 (3,91) | 0,407 |
| VEI | 0,17 (0,09) | 0,12 (0,06) | 0,09 (0,05) | 0,078 |
| P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg) | 198,2 (113,4) | 194,4 (59,4) | 294,4 (142,7) | 0,137 |
| P _a CO ₂ (mmHg) | 39,07 (8,2) | 47,66 (10,6) | 44,9 (5,3) | 0,081 |
| S _a O ₂ (%) | 90,15 (6,56) | 90,0 (4,77) | 95,7 (1,60) | 0,064 |
| HF | 149,23 (20,95) | 135,67 (8,34) | 148,7 (18,9) | 0,183 |
| RR _{diast} (mmHg) | 38,31 (7,09) | 35,11 (9,26) | 38,43 (4,83) | 0,559 |
| RR _{sys} (mmHg) | 64,77 (9,48) | 57,22 (12,31) | 58,0 (5,86) | 0,162 |

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; (Vergleich mit non-CDH Kindern)

Innerhalb der jeweiligen Patientengruppe gab es präoperativ keine signifikanten Unterschiede bezüglich der in Tabelle 7 untersuchten Parameter.

Bei der 24 Stunden nach Operation durchgeführten Messung zeigten sich zwischen Patienten mit thorakalen und abdominellen Operationen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Beatmungsparameter, Blutgase und Kreislaufparameter. Einzig CDH-Kinder wiesen deutliche Unterschiede auf. In dieser Gruppe waren PIP und f ($p < 0,001$) vor Operation signifikant höher und V_T ($p < 0,001$) signifikant niedriger, verglichen mit den anderen beiden Patientengruppen. Nach Operation unterschied sich einzig V_T signifikant und war mit 4,1 ml/kg deutlich niedriger als bei den non-CDH Kindern (5,5 ml/kg). Abgesehen von diesen Unterschieden innerhalb der Beatmungsparameter und -einstellungen ließen sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen CDH und non-CDH Kindern feststellen. In der Gruppe der non-CDH Kinder werden solche mit thorakalen oder abdominellen Operationen zusammengefasst.

3.4. Einfluss der OP-Diagnose auf die Lungenfunktion

Bei der Gegenüberstellung der verschiedenen OP-Diagnosen wurde im Hinblick auf die Lungenfunktion deutlich, dass die CDH, verglichen mit den non-CDH-Kindern, einen signifikanten Einfluss auf die vor OP gemessenen Parameter der Lungenfunktion nimmt. Dies gilt besonders für die respiratorische Compliance (C_{resp}) und die FRC (Abb. 7) Wenngleich zwischen Kindern mit und ohne CDH keine signifikanten Unterschiede bezüglich weiterer spezifischer Merkmale bestanden, wiesen Kinder mit CDH eine signifikant niedrigere Compliance und FRC auf. Zwischen Patienten mit thorakalen und abdominellen Operationen sind keine signifikanten Unterschiede auszumachen (Abb. 7).

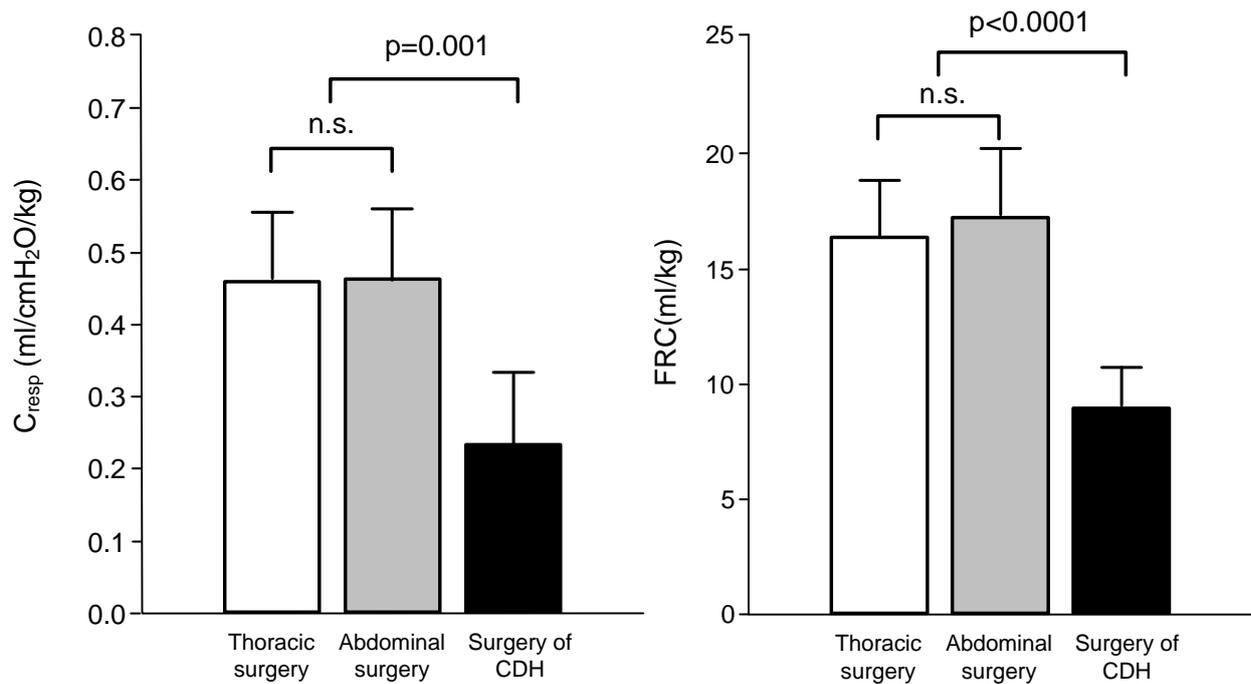


Abbildung 7: Gewichtsbezogene Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder präoperativ, dargestellt sind die drei operationsspezifischen Gruppen: Thorax-, Abdomen-, CDH-Operation

3.5. Patientencharakteristika postoperativ

Die nach erfolgter OP bestimmten Lungenfunktionsparameter zeigten eine deutliche Abnahme der C_{resp} und FRC sowie Zunahme des LCI bei non-CDH-Patienten. Deutliche Unterschiede ließen sich v.a. im Hinblick auf die o.g. Parameter bei Neugeborenen mit CDH nachweisen (Abb. 8).

Bei non-CDH Kindern fielen sowohl Compliance als auch FRC nach der Operation ab (Messzeitpunkt 2) und erreichten in den darauffolgenden Tagen mindestens wieder den Ausgangswert (Messzeitpunkt 3).

Aufgrund der Tatsache, dass sich zwischen der Gruppe der Non-CDH und der Gruppe der Kinder mit CDH signifikante Verlaufsunterschiede festmachen lassen, werden in den nachfolgenden Auswertungen die beiden Gruppen getrennt voneinander betrachtet.

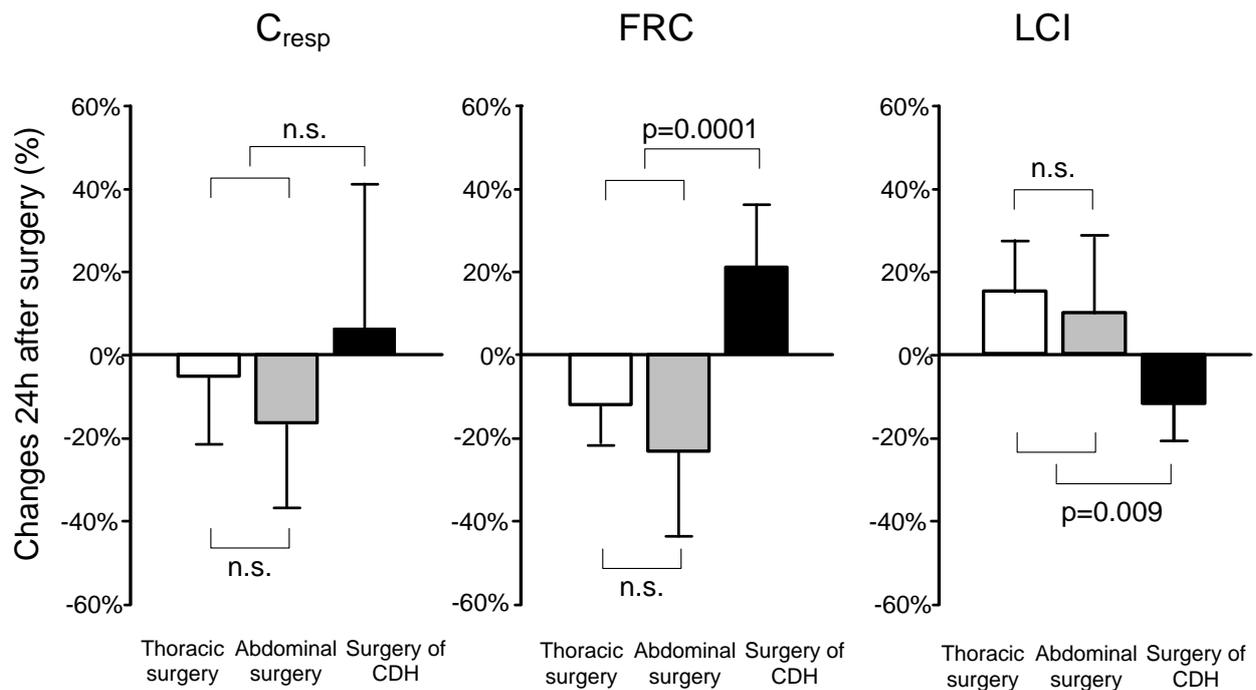


Abbildung 8: Veränderungen (%) von C_{resp} , FRC und LCI 24 h der in der Studie untersuchten Kinder postoperativ im Vergleich zu den präoperativ gewonnenen Werten, dargestellt in den drei operationsspezifischen Gruppen (thorakal, abdominal, CDH)

3.6. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Extubation

Den Vergleich von C_{resp} und FRC zwischen den Patientengruppen kurz vor Extubation zeigt Abbildung 9. Zwischen thorakalen und abdominalen Operationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Obwohl bei den CDH-Patienten die C_{resp} zunimmt und eine signifikante Verbesserung der FRC zu verzeichnen ist, zeigt sich im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen eine geringere Zunahme. Zum Zeitpunkt der Extubation gab es bezüglich der Ventilationsinhomogenitätsindizes keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen.

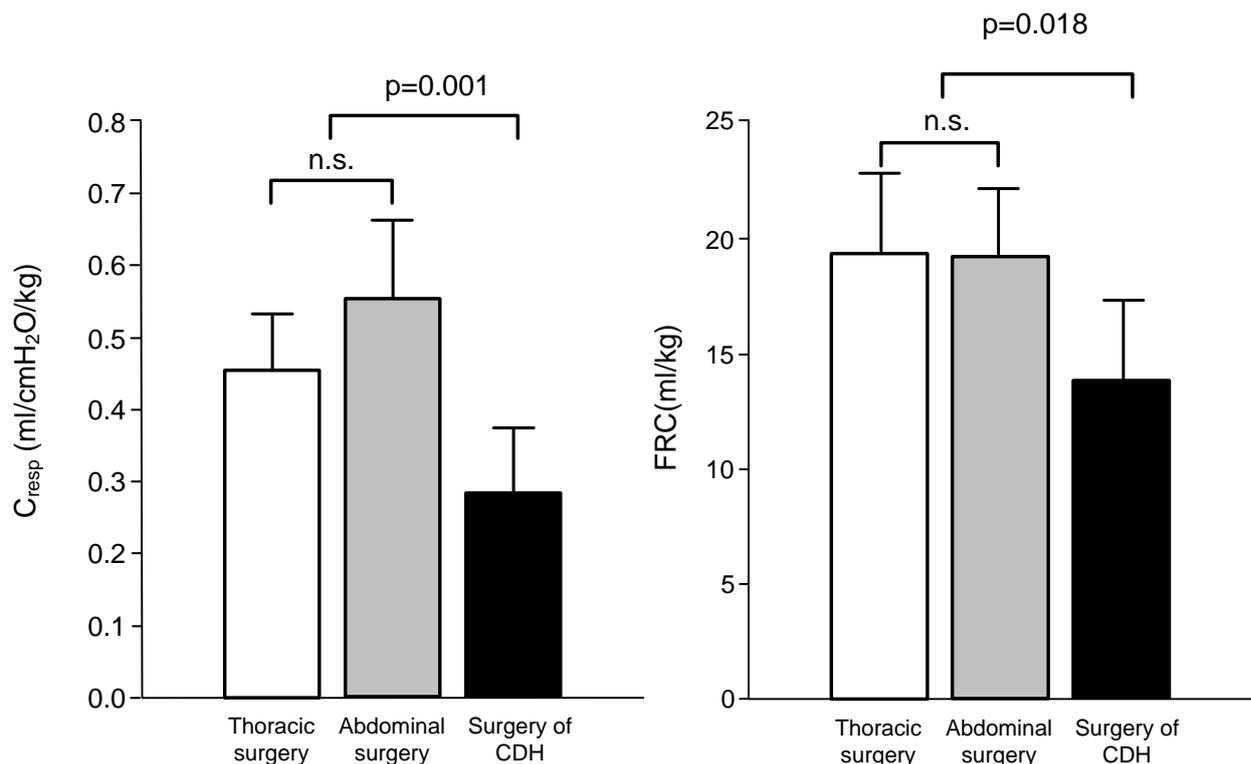


Abbildung 9: Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder vor Extubation, dargestellt in den drei operationsspezifischen Gruppen (thorakal, abdominell, CDH)

3.7. Individuelle Verläufe der FRC und Verteilungsindizes

FRC

Bei 20/22 der non-CDH-Kinder (91 %) nahm die FRC nach OP im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ($p < 0,001$) ab, im Mittel $2,5 \pm 5,1$ ml/kg. Unmittelbar vor Extubation, zum Messzeitpunkt 3, erreichte die FRC Werte mit $2,8 \pm 4,0$ ml/kg über dem Ausgangswert, was als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert einzustufen ist ($p = 0,004$).

Kinder mit CDH haben im Vergleich zu non-CDH-Kindern eine deutlich niedrigere FRC ($9,4 \pm 1,9$ ml/kg gegenüber $15,5 \pm 3,5$ ml/kg, $p = 0,005$). Bei 5/6 (83 %) der CDH-Kinder stieg nach der OP die FRC um $2,1 \pm 1,5$ ml/kg ($p = 0,02$) an und vergrößerte sich bis zum Messzeitpunkt vor Extubation noch um $4,4 \pm 2,8$ ml/kg gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,01$) (Abb. 10).

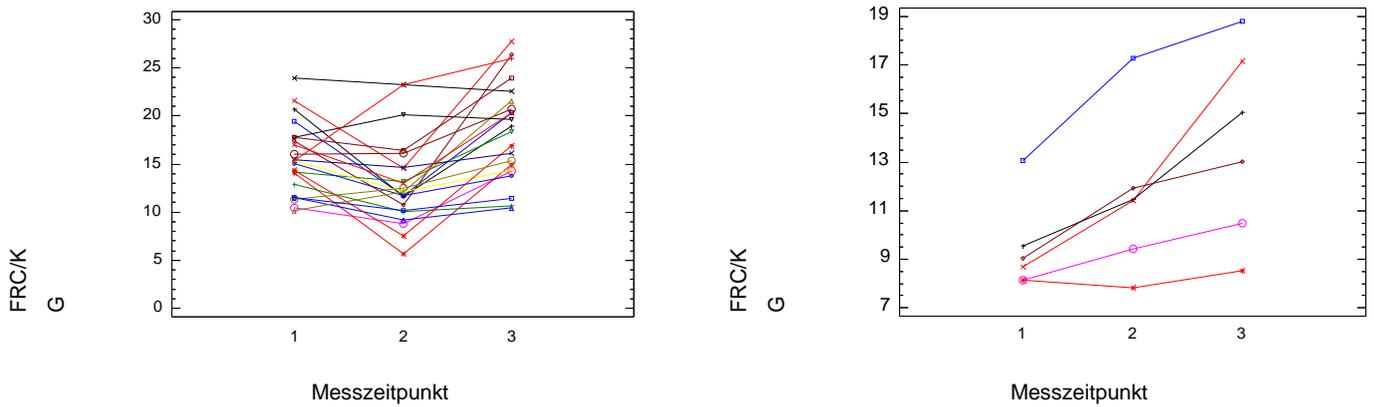


Abbildung 10: Intraindividuelle FRC-Entwicklungen der in der Studie untersuchten Kinder ohne CDH (N=22) (links) und mit CDH (N=6) (rechts) zu den Messzeitpunkten 1 - 3.

Compliance und FRC

Bei Kindern mit CDH war zum Messzeitpunkt 2 bereits ein deutlicher Anstieg der FRC gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen. Auch die Compliance verbesserte sich im Verlauf, so dass zum Messzeitpunkt 3 ein deutlich feststellbarer Unterschied verglichen mit der präoperativen Messung ausgemacht werden konnte.

Bei non-CDH-Kindern fielen Compliance und FRC postoperativ ab, um zum Extubationszeitpunkt wieder auf mindestens den Ausgangswert anzusteigen (Abb. 11).

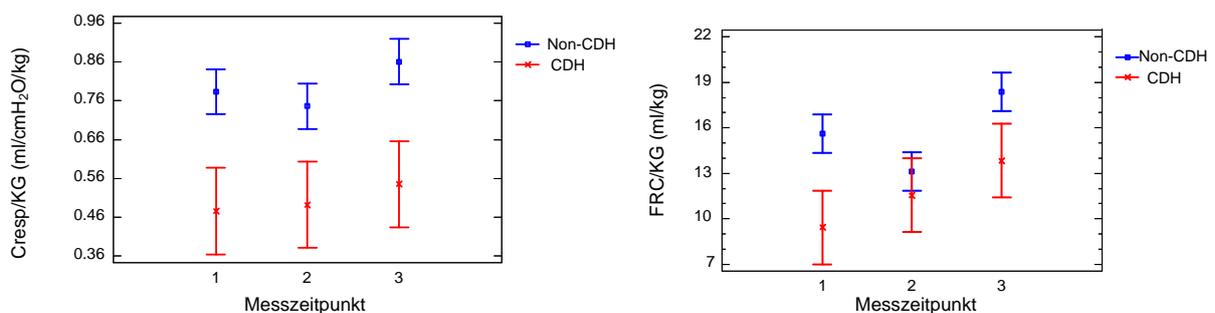


Abbildung 11: Respiratorischer Compliance (links) und FRC (rechts) der in der Studie untersuchten Kinder mit (rot) und ohne CDH (blau) zu den jeweiligen Messzeitpunkten 1 - 3.

LCI

Der Verlauf des LCI verhält sich reziprok zur FRC (Abb. 12). Bei Non-CDH-Kindern kam es nach der Operation, zum Messzeitpunkt 2, zu einem deutlichen Anstieg des LCI

sowohl bei Patienten mit thorakaler OP (von $9,25 \pm 2,25$ auf $10,42 \pm 1,79$) als auch mit abdomineller OP (von $9,7 \pm 1,3$ auf $10,57 \pm 2,31$). Vor Extubation normalisierte sich der LCI wieder auf Werte, die im Ausgangsbereich liegen ($8,67 \pm 2,02$ bzw. $9,07 \pm 0,97$). Im Vergleich zum Ausgangswert ($11,2 \pm 1,21$) ist bei den CDH-Kindern ein deutlicher Abfall des LCI auf Präextubationswerte von $9,24 \pm 1,08$ ($p = 0,005$) zu verzeichnen.

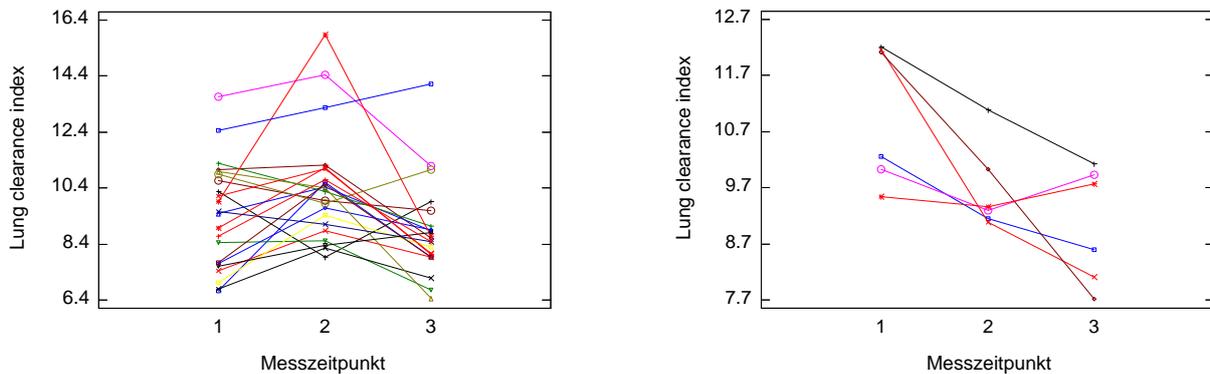


Abbildung 12: Intraindividueller Verlauf des Lung clearance index der in der Studie untersuchten Kinder ohne (links) und mit CDH (rechts) zum jeweiligen Messzeitpunkt 1 - 3.

Verteilungsindizes im Verlauf

Aufgrund der Tatsache, dass zwischen den einzelnen Indizes eine enge Korrelation besteht [49], sind die Verläufe von M_1/M_0 , M_2/M_0 sowie $AMDN_1$ und $AMDN_2$ ähnlich, was in Abb. 13 verdeutlicht wird.

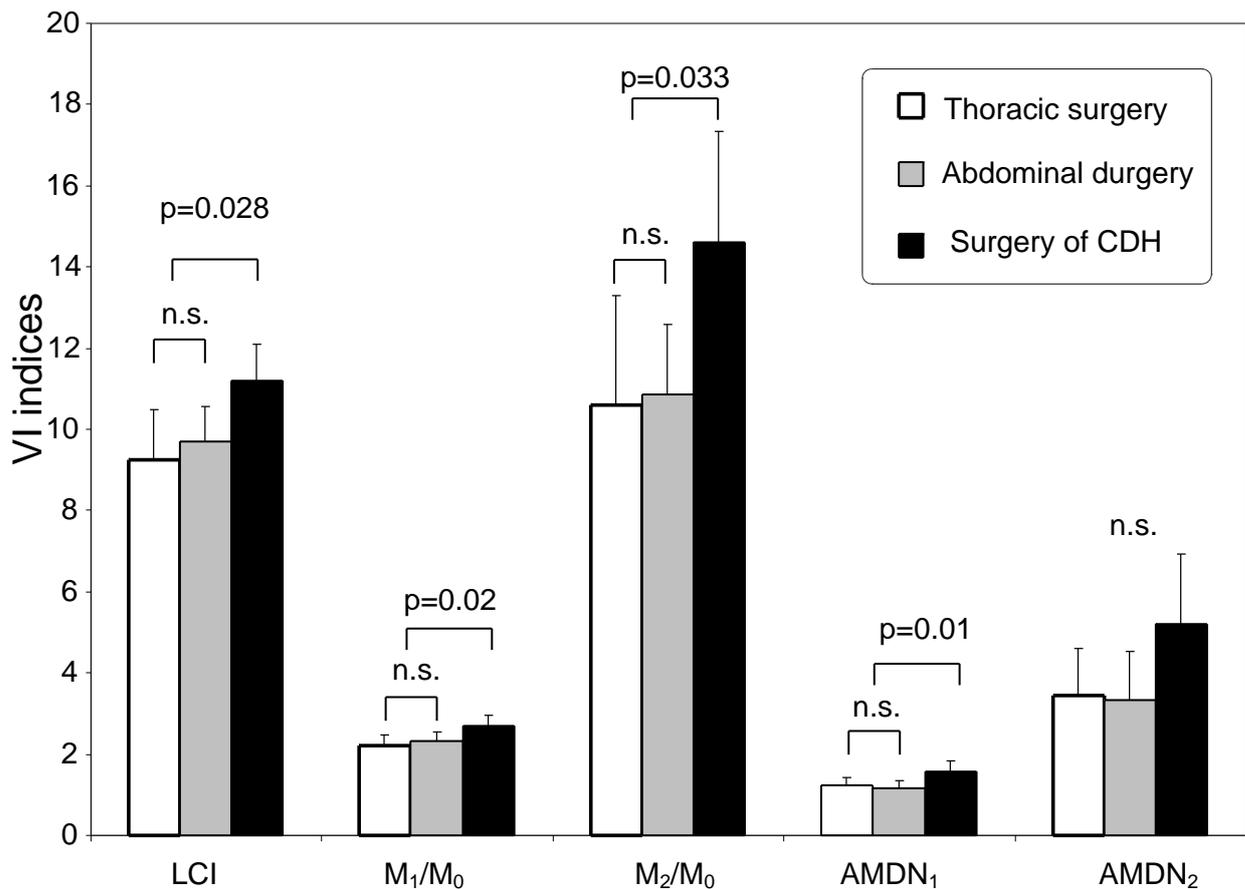


Abbildung 13: Vergleich der verschiedenen Verteilungsindizes der in der Studie untersuchten Kinder vor thorakalen, abdominalen oder CDH Operationen

In Tabelle 7 werden die Gruppenmittelwerte der FRC und der übrigen Verteilungsindizes im Verlauf genauer aufgeführt.

Nach thorakalen Operationen bleibt die C_{resp} nahezu konstant, während FRC, LCI und Moment Ratio verglichen mit den Ausgangswerten statistisch signifikante Unterschiede aufweisen. 24 Stunden nach Operation nimmt in dieser Patientengruppe die FRC signifikant ab, während LCI, M_1/M_0 und M_2/M_0 signifikant zunehmen ($p < 0,05$). Vor Extubation erreichen alle Ventilationsparameter annähernd ihre Ausgangswerte. Eine Ausnahme bildet die FRC, die den Ausgangswert signifikant überschreitet ($p < 0,001$).

Abdominelle Operationen beeinflussen C_{resp} und FRC signifikant. 24h nach Operation ist eine signifikante Verkleinerung der FRC feststellbar, die zum Zeitpunkt der Extubation ihren Ausgangswert erreicht. Die Compliance fällt nach abdominalen Operationen ebenfalls ab, um vor Extubation signifikant über den Ausgangswert zu steigen ($p < 0,001$). Signifikante Unterschiede bezüglich der Verteilungsindizes konnten nicht festgestellt werden.

Die Verlaufparameter der CDH Kinder unterscheiden sich signifikant von denen der non-CDH Kinder. Dies wird für CDH Kinder in Abb. 14 verdeutlicht. Abgesehen von C_{resp} zeigte sich eine deutliche Verbesserung aller Lungenparameter nach OP. Im Vergleich zum Ausgangswert nahm die FRC signifikant zu ($p = 0,01$), alle Verteilungsindizes (LCI, M_1/M_0 , M_2/M_0 , $AMDN_1$, $AMDN_2$) signifikant ab ($p < 0,05$) [6].

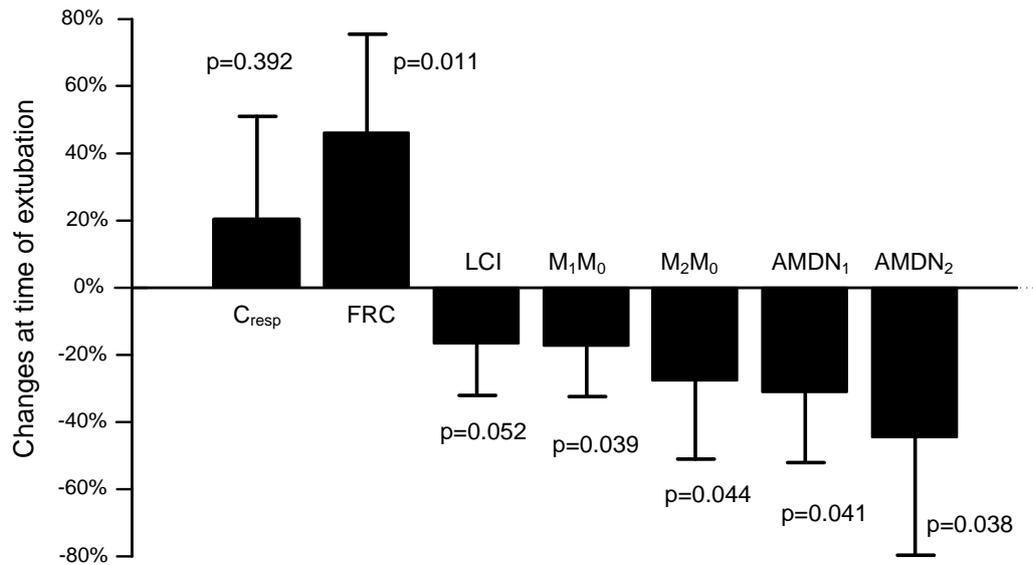


Abbildung 14: Veränderungen (%) von C_{resp} , FRC sowie den Inhomogenitätsindizes bei Neonaten mit CDH zum Zeitpunkt der Extubation im Vergleich zu präoperativ

Tabelle 8 veranschaulicht die Entwicklung (präoperativ, unmittelbar postoperativ sowie unmittelbar vor Extubation) der Lungenfunktionsparameter in den drei Patientengruppen.

Tabelle 8: Entwicklung der Lungenfunktionsparameter in den drei Patientengruppen

(dargestellt sind die Gruppenmittelwerte (SD), statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben; p-Wert als statistisch kalkulierter Vergleich aller Verlaufswerte)

| | vor OP | 24 h nach OP | vor Extubation | p-Wert |
|--------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Thorakale OP | | | | |
| C _{resp} (ml/kPa/kg) | 0,46 (0,16) | 0,42 (0,14) | 0,46 (0,12) | p = 0,541 |
| FRC (ml/kg) | 16,38 (4,0) | 13,89 (3,9)* | 19,04 (6,0)* | p < 0,001 |
| LCI | 9,25 (2,25) | 10,42 (1,79)* | 8,67 (2,02) | p = 0,001 |
| M ₁ /M ₀ | 2,21 (0,48) | 2,46 (0,42)* | 2,07 (0,5) | p = 0,003 |
| M ₂ /M ₀ | 10,61 (4,87) | 12,68 (4,36)* | 9,06 (4,86) | p = 0,004 |
| AMDN ₁ | 1,24 (0,3) | 1,3 (0,36) | 1,17 (0,21) | p = 0,341 |
| AMDN ₂ | 3,46 (2,07) | 3,85 (2,82) | 2,84 (1,02) | p = 0,325 |
| Abdominelle OP | | | | |
| C _{resp} (ml/kPa/kg) | 0,46 (0,14) | 0,37 (0,08) | 0,55 (0,16)** | p = 0,001 |
| FRC (ml/kg) | 17,12 (3,9) | 12,66 (4,3)* | 18,88 (4,0) | p < 0,001 |
| LCI | 9,7 (1,3) | 10,57 (2,31) | 9,07 (0,97) | p = 0,177 |
| M ₁ /M ₀ | 2,32 (0,32) | 2,46 (0,41) | 2,21 (0,23) | p = 0,287 |
| M ₂ /M ₀ | 10,87 (2,58) | 12,51 (4,85) | 9,95 (1,97) | p = 0,285 |
| AMDN ₁ | 1,17 (0,26) | 1,28 (0,49) | 1,21 (0,19) | p = 0,578 |
| AMDN ₂ | 3,34 (1,78) | 3,79 (3,27) | 3,01 (1,01) | p = 0,646 |
| Operation der CDH | | | | |
| C _{resp} (ml/kPa/kg) | 0,25 (0,10) | 0,26 (0,09) | 0,29 (0,09) | p = 0,221 |
| FRC (ml/kg) | 8,99 (2,07) | 11,5 (2,92)* | 13,7 (3,61)** | p < 0,001 |
| LCI | 11,2 (1,21) | 9,78 (0,77)* | 9,24 (1,08)** | p = 0,005 |
| M ₁ /M ₀ | 2,69 (0,36) | 2,34 (0,19)* | 2,20 (0,25)** | p = 0,006 |
| M ₂ /M ₀ | 14,6 (3,65) | 11,1 (1,88)* | 9,91 (2,09)** | p = 0,005 |
| AMDN ₁ | 1,57 (0,34) | 1,20 (0,36)* | 0,98 (0,19)** | p = 0,005 |
| AMDN ₂ | 5,20 (2,28) | 3,06 (1,93)* | 2,09 (0,91)** | p = 0,009 |

*p < 0.05, **p < 0.01 (Vergleich mit der Messung präoperativ)

3.8. Reproduzierbarkeit der FRC-Messungen

Zu jedem FRC-Messzeitpunkt wurden mindestens 3 Ein- und Auswaschzyklen durchgeführt. Somit lagen mindestens 6 FRC-Werte vor, aus denen der Variationskoeffizient (VK) berechnet werden konnte. Der VK gilt als Maß für die Reproduzierbarkeit der Messungen. Betrug der Unterschied eines Messwertes mehr als 20 % vom vorangegangenen Wert, wurde dieser abweichende Messzyklus verworfen und wiederholt. Zwischen non-CDH- und CDH-Kindern gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Reproduzierbarkeit der FRC-Messungen.

Ein deutlicher Unterschied ist jedoch zwischen dem VK der FRC und den VKs der Inhomogenitätsindizes auszumachen. Die Verteilungskoeffizienten der Inhomogenitätsindizes sind dabei deutlich höher als die der FRC, was in Abb. 15 graphisch dargestellt ist. Dies trifft v. a. auf M_2/M_0 und $AMDN_2$ zu, deren VKs im Median etwa 40 % betragen und die sich besonders auf den Endteil der Auswaschkurve beziehen. Speziell auf die FRC bezogen lässt sich für die 3 Gruppen zeigen, dass der Koeffizient zu allen 3 Messzeitpunkten unter 10 % liegt (Abb. 16). Die FRC weist somit auch auf die Perzentilen bezogen (Abb. 16) den kleinsten Variationskoeffizienten auf und zeigt somit die geringsten Schwankungen.

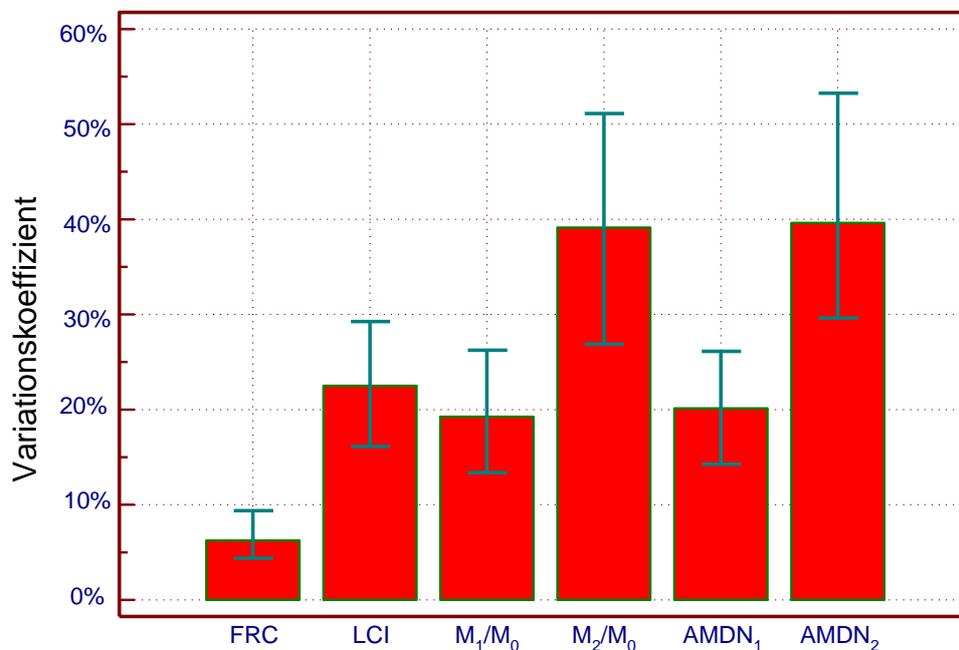


Abbildung 15: Variationskoeffizienten der FRC-Messung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur Messung der Verteilungsindizes.

Die Balken beschreiben den Median und die Streubalken die 25. und 75. Perzentile.

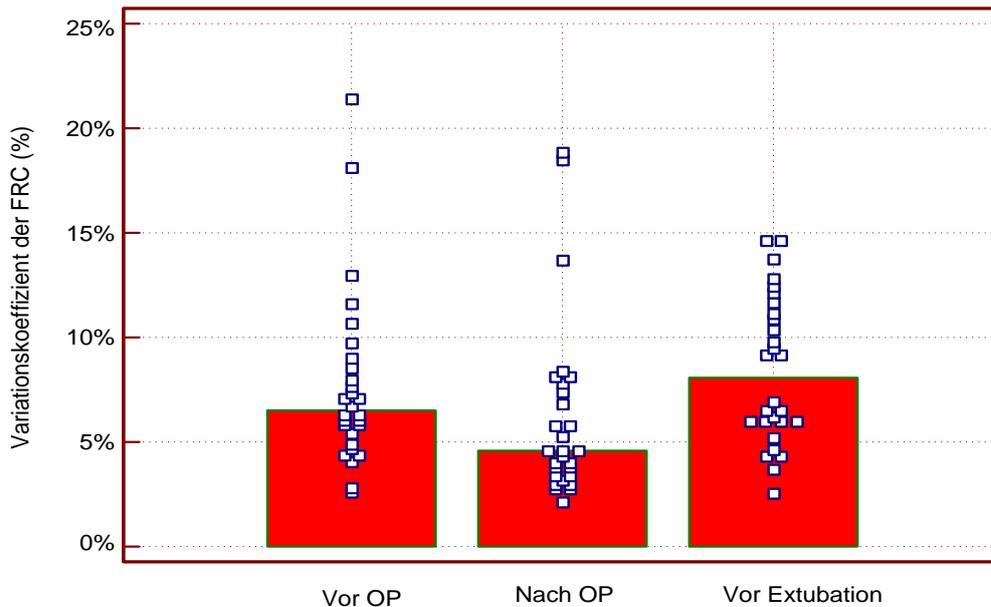


Abbildung 16: Variationskoeffizient der FRC-Messung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten jeweils vor und nach Operation sowie vor Extubation.

Die Balken, welche sich aus den jeweiligen Werten (□) ergeben, beschreiben den Median.

3.9. Diagnostische Wertigkeit der FRC-Messung

In Abb. 17 sind einzelne beatmungsrelevante Parameter vor und unmittelbar nach OP in der Gruppe der non-CDH-Kinder aufgeführt.

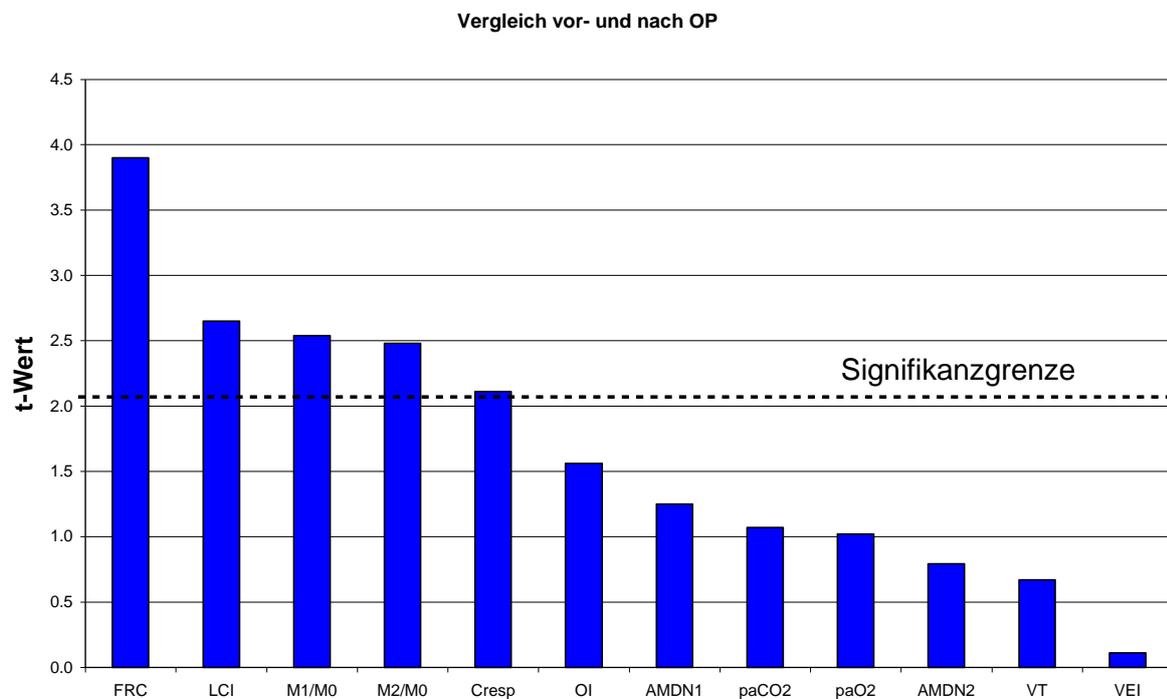


Abbildung 17: Statistische Signifikanz der gemessenen Parameter als Vergleichsergebnis vor und nach OP bei Kindern ohne CDH. Dargestellt ist der Betrag der Prüfgröße t des individuellen Vergleichs (paariger t-Test) innerhalb der Gruppe der non-CDH-Kinder im Vergleich des jeweilig prä- und unmittelbar postoperativen Wertes, geordnet nach dem Wert von t.

Dargestellt ist der t-Wert als Aufzeichnung der statistischen Signifikanz der Messergebnisse. Anhand der Mittelwerte der jeweiligen Parameter beider Stichproben (prä- und postoperativer Messzeitpunkt) wurde der t-Wert ermittelt. Ein hoher t-Wert entspricht dabei einem großen Unterschied zwischen den Vergleichspaaren. In der Abbildung wird deutlich, dass die FRC die größte und am stärksten signifikante Veränderung im Vergleich der beiden Messzeitpunkte aufweist. Weitere deutliche Veränderungen zeigen sich im Verlauf der Verteilungsindizes LCI und M_1/M_0 bzw. M_2/M_0 sowie der Compliance, liegen im Vergleich jedoch deutlich unter der Aussagekraft der FRC.

4. Diskussion

Innerhalb der letzten 20 Jahre hat die Überlebenswahrscheinlichkeit Neugeborener nach Operationen angeborener Herzfehler [51, 52], Bauchwanddefekte [53] oder Zwerchfellhernien [54] deutlich zugenommen.

Trotz dieses Fortschritts stellen thorako-abdominelle Operationen schwere Eingriffe dar, welche die Lungenfunktion sowohl hinsichtlich des Gasaustausches als auch der Lungenmechanik beeinträchtigen können.

In eben diesen Situationen ist eine genaue Kenntnis der Lungenvolumina von entscheidendem Vorteil, um mögliche Schäden der Lunge zu verhindern und die Beatmung entsprechend anzupassen zu können [55]. Zur Beurteilung der jeweiligen Behandlungserfolge werden, neben der regelmäßigen Kontrolle gängiger Beatmungsparameter, Blutgasanalysen und Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Zusätzlich spielen eher globale Lungenfunktionstests sowohl für die Verlaufskontrolle als auch für Prognose und Behandlungsanpassung eine wichtige Rolle [56].

Derzeit sind FRC und V_T die einzigen Lungenvolumina, welche genau, wiederholt sowie zuverlässig bereits bei Neugeborenen und Kleinkindern unter Spontanatmung beispielsweise mittels Plethysmographie gemessen werden können. Andere Volumina wie TLC, VC und RV bedürfen eines endotrachealen Tubus und kommen vornehmlich in der Forschung zum Einsatz [57]. Eines der wichtigsten Ziele der Beatmungsbehandlung bleibt das Offenhalten der am Gasaustausch teilnehmenden Lungenareale bzw. die Rekrutierung verschlossener Bereiche [8]. Im Gegensatz zu V_T lässt sich mittels der FRC eine Aussage über die nach Expiration in der Lunge verbleibenden und am Gasaustausch beteiligten Volumina treffen [58]. Die Kenntnis der FRC und Inhomogenitätsindizes könnte somit behilflich sein Respirationsstörungen zu diagnostizieren, Therapieerfolge einzuschätzen sowie die geeignete Beatmung in Abhängigkeit von Druck und Frequenz zu finden um somit eine suffiziente und schonende Beatmung zu erreichen [59]. Unterschiedliche Methoden werden angewandt, um die FRC bei Neugeborenen so präzise wie möglich zu bestimmen. Gasauswaschmethoden stellen eine gute Möglichkeit dar, wobei Helium [60] und Stickstoff [61, 62, 63] sowie seit mehr als zwei Jahrzehnten SF_6 als Dilutionsgase verwendet wurden. Diese nicht-invasive Auswaschmethode basiert auf der Multiple-Breath Washin/Washout Technik (MBW) unter Verwendung eines Tracergases und

ermöglicht durch die Messung der FRC und Ventilationsinhomogenitäts (VI) Indizes die Beurteilung der Lungenbelüftung [49, 64].

Vor allem in Bezug auf Neugeborene birgt der dabei häufig bei der Helium- oder Stickstoffmethode zum Auswaschen verwendete 100%ige Sauerstoff Nachteile. Die Hyperoxie mit möglich resultierender Ausbildung von Absorptionsatelektasen sowie sauerstoffinduzierter Retinopathie als Folge wird heute in jeder Form abgelehnt. Ferner kann die Verstoffwechslung des Sauerstoffs zu Messfehlern und somit falschen Ergebnissen führen.

Im Gegensatz zur Intensivtherapie des Erwachsenen scheint in der Neonatologie der Multiple-Breath-Nitrogen Washin/Washout (MBNW) einen festen Platz im Monitoring gefunden zu haben [8]. Hier existieren sowohl Verfahren zur automatisierten Erfassung der FRC unter Beatmung [62] als auch bei Spontanatmung [65]. SF₆ wurde erstmals Mitte der 80er Jahre durch Jonmarker [31] bei Erwachsenen beschrieben. In der Folgezeit wurde die Technik, welche sich eines speziellen SF₆ Messensors bedient, auch bei Kindern angewandt [32, 64, 66]. In vielen Studien zur Messung der FRC bei Neugeborenen wird von dieser Technik Gebrauch gemacht [34, 35, 67].

Das Gas ist zwar, wie auch HFP, in geringen Konzentrationen mittels Infrarot- oder Ultraschall-Sensor messbar, jedoch in Deutschland weder frei im Handel verfügbar noch für den medizinischen Gebrauch offiziell freigegeben. Forschungsergebnisse, welche auf Messung der Lungenvolumina mittels SF₆ zurückgehen, stammen zum einen aus Jahren in denen die Emission von Treibhausgasen nicht gesetzlich geregelt wurde [31, 32] bzw. aus Ländern deren Regierung den Umgang mit SF₆ nicht offiziell eingeschränkt hat. Für die Forschung in Deutschland als EU-Mitglied gelten bestimmte umweltpolitische Vorgaben. So beispielsweise die Verordnung für die Herstellung der Verwendung chemischer Stoffe in der EU „REACH“ (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), welcher die Schweiz, als Nichtmitglied der EU bis 2008 nicht beitrug [68] oder das EU ETS (Emission Trading System) [69]. Die Verwendung von Gasen in der Forschung, welche nachgewiesen den Treibhauseffekt negativ beeinflussen, ist durch die Europäische Klimapolitik somit untersagt.

Die Bodyplethysmographie ist wegen der geringen Größenverhältnisse bei Neonaten unter Sedierung leichter durchführbar, hat jedoch gegenüber der Stickstoffauswaschmethode keine entscheidenden Vorteile [70] und fordert eine räumliche und technische Ausstattung, welche sich nur schwer bei beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen realisieren lässt.

Auch ist die für Messungen mittels MBW nötige Ausrüstung noch immer sehr umfangreich, benötigt ausreichend Stellplatz und ist somit für die routinemäßige Anwendung bei beatmeten Neu- oder Frühgeborenen nur bedingt in Einzelfällen geeignet [71]. Proquitté et al. entwickelten den Prototypen eines für die MBW bei Neugeborenen erweiterten Beatmungsgerätes, unter Einbeziehung eines Leichtgewicht-Sensors und Heptafluorpropan (HFP) als Tracergas [37].

Dabei konnte nachgewiesen werden, dass in HFP ein Gas gefunden wurde, welches in seinen Eigenschaften denen des SF₆ ähnelt, jedoch keinen Treibhauseffekt aufweist und mit 100 °C eine weit höhere kritische Temperatur besitzt als SF₆ (45,5 °C).

Die vorliegende Studie knüpft an diese Arbeit an und bedient sich des Gases HFP zur Messung der FRC bei Neugeborenen. Aufgrund seines niedrigen Dampfdruckes bei Raumtemperatur von ca. 4 bar ist es als Tracergas gut geeignet, da auf einen druckvermindernden Zusatz verzichtet werden kann. Laut IPACT II (International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicity Testing for HFA 227) gilt es als nicht toxisch und bis Temperaturen von 475 °C als chemisch stabil [72, 73].

Mit Hilfe dieser neuen Technik wurde in der vorliegenden klinischen Studie der Effekt thorako-abdomineller Operationen auf das Lungenvolumen untersucht und die Veränderungen der FRC und VI mit den Veränderungen der herkömmlich Kontrollparameter verglichen [6].

Unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse soll im Verlauf auf die in der Einleitung aufgeführten Fragestellungen eingegangen werden.

4.1. Patientenkollektiv

Die drei Patientengruppen (Thorax-, Abomen- oder CDH-Operation) waren, bezüglich ihrer Eigenschaften zum Zeitpunkt der Geburt bzw. der Operation, gut miteinander vergleichbar (Tab. 5 und 6). Abgesehen vom Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Operation ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen feststellen. Die breite Streuung des Alters zum Zeitpunkt der Operation lässt sich auf die jeweilige zur Operation führende Diagnose und die damit verbundenen klinischen Anforderungen zurückführen [6]. Dies lässt sich damit begründen, dass alle Kinder mit CDH, entsprechend unserem klinischen Standard, am zweiten Lebenstag operiert wurden. Aufgrund der im Protokoll festgelegten Messzeitpunkte ergibt sich ein relativ enges Zeitfenster, in welchem die Messungen durchgeführt werden mussten.

Besonders die präoperative Messung, im Mittel zwischen dem ersten und neunten Lebenstag, spiegelt einen, verglichen mit anderen Studien [74, 75, 76, 77], sehr frühen Zeitpunkt der Lungenfunktionsmessung wider. Damit wird unmittelbar postnatal eine Aussage über das Lungenvolumen möglich und ein Vergleich im weiteren Verlauf geschaffen. Bezüglich der Handhabung und Genauigkeit stellte gerade in dieser Zeit das sehr kleine Volumen der Lungen eine Herausforderung an die Technik dar. Aufgrund des relativ großen Totraums der Apparatur (V_{Dapp}) von 4,5 ml konnten nur Kinder berücksichtigt werden, deren Tidalvolumen (V_T) > 10 ml betrug. Unter Berücksichtigung des anatomischen Totraumes würde ein Tidalvolumen, welches unterhalb des Gesamttotraumvolumens liegt zu unzureichendem Austausch des Alveolargases führen, unabhängig von Atemfrequenz oder Minutenvolumen. Kohlendioxid würde sich schnell im Blutkreislauf ansammeln und die damit verbundenen Komplikationen einer Hyperkapnie hervorrufen. Fernen können sehr kleine Tidalvolumina in Verbindung mit anatomischem und mechanischem Totraumvolumen zu progressiver Atelektase führen, das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verschlechtern und schließlich die Oxygenierung beeinträchtigen. Bei kleineren Tidalvolumina kann somit eine ausreichende alveoläre Ventilation nicht sicher gewährleistet werden. Die Zahl der in Frage kommenden Patienten war demnach limitiert. Kinder, die aufgrund ihrer Fehlbildung und vorgesehenen Operation als Studienteilnehmer in Frage gekommen wären, jedoch Tidalvolumina < 10 ml vorwiesen, mussten vom Einschluss in die Studie ausgeschlossen werden.

4.2. MBW-Technik und potenzielle Messfehler

Die FRC wurde mithilfe einer, wie bereits von Pillow et al. [78] beschriebenen, Multiple-Breath Washin/Washout Technik (MBW) gemessen.

Der Großteil der MBW-Messungen bei beatmeten Neugeborenen erfolgte in der Vergangenheit mit speziell dafür entwickelten Geräten, wie Heliumdilution [60], Nitrogenwashout [61, 63, 79] und innerhalb der letzten 20 Jahre v.a. SF₆-washout [34, 35, 67].

Von Ungern-Sternberg et al. wandten, basierend auf der Ultraschall-Spirometrie mithilfe von SF₆ als Tracergas, das bisher einzig mögliche System für Beatmungspatienten an [80], welches jedoch noch nicht generell verfügbar [81] ist. Die Handhabung dieser Apparate mit hohem V_D (2,7 - 3,7 ml pro kg Körpergewicht) und einem sperrigen,

schweren Messkopf wurde vorrangig bei älteren beatmeten oder Vorschulkindern im Alter von 13 Monaten bis 7 Jahren eingesetzt [82, 83, 84].

Verglichen mit diesen Gerätschaften, ist der in dieser Studie verwendete Messkopf kleiner, leichter im Gewicht und somit besser für Messungen kleiner Lungen geeignet.

Sowohl HFP als auch SF₆ zählen zu den inerten Gasen.

Sie unterscheiden sich jedoch in ihren Eigenschaften wie Molekulargewicht (170,03 vs. 146,05 g/mol), Wasserlöslichkeit (0,23 vs. 0,046 g/l), spezifischer (Luft = 1) Dichte (5,9 vs. 5,114) und Dampfdruck (4 vs. 21,5 bar).

Im Gegensatz zu SF₆ ist HFP ein medizinisch zugelassenes und zertifiziertes Gas [38], dessen für eine Messung benötigte Konzentration mit 0,8 % niedriger als die einer entsprechenden Messung mit SF₆ ist (4 %) [67, 81, 38]. Die für die Messung notwendige Konzentration im Beatmungsgas wird somit schneller erreicht. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wiesen Proquitté et al. [37] an beatmeten Ferkeln die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der HFP-MBW-Technik für FRC und VI Indizes nach. Darüber hinaus trat während der Messung keine relevante HFP-Akkumulation in Blut oder Lunge auf, die eine klinische Anwendung der Methode bei Neugeborenen in Frage stellen könnte [38].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die HFP-MBW-Technik eine ausreichend genaue und sensitive Methode ist, den Effekt von thorako-abdominellen Operationen auf die Lungenfunktion darzustellen. Trotzdem gibt es bezüglich dieser Messtechnik einige Einschränkungen, die es zu berücksichtigen gilt.

Der Einsatz von MBW-Techniken ist bei beatmeten Neugeborenen v.a. im Hinblick auf das Tubusleck schwierig, da die Messungen bezüglich des Tubuslecks besonders anfällig sind [37, 85, 86]. Ein hohes Tubusleck führt zu Schwankungen der HFP-Konzentration, verzögerter Ausbildung oder Ausbleiben eines Steady state und somit zu verlängerten Messzyklen bzw. vorzeitigem Abbruch durch das System.

Aufgrund von Beobachtung über die Entwicklung von Intubationsverletzungen sind Endotrachealtuben mit Cuff bei Neugeborenen verboten [87], um Atemwege zu schützen und Stenosen im Bereich der Subglottis zu vermeiden. Im Falle älterer beatmeter Patienten ist der Einsatz möglich, die Undichte während der Messung damit geringer [80].

In der vorliegenden Studie konnte ein erheblicher Einfluss des Tubuslecks auf die FRC-Messung ausgeschlossen werden. Bei 95 % der Kinder war das Tubusleck < 20 %, was einem relativen Fehler von < 3 %, bzw. 6 % bei einem Tubusleck < 40 % entspricht [6].

Die Messungen wurden bei den angeführten 95 % der Patienten nicht unterbrochen und das stable state ohne Auftreten von Konzentrationsschwankungen erreicht. Daraus ergibt sich die Feststellung, dass ein Tubusleck bis max. 20 % für eine repräsentative Messung am günstigsten ist. Mit Zunahme des Lecks erhöht sich der relative Fehler und die Ungenauigkeit der Messung, wobei das Tubusleck während der Studie zu keinem Zeitpunkt > 40 % war. Abgesehen von der Größe des Lecks spielen weitere Parameter eine wichtige Rolle, die zu Beschränkungen der Anwendbarkeit der HFP-MBW-Technik führen können.

Aufgrund des relativ hohen Totraumes V_D des kombinierten Flow- und HFP-Sensors, konnten, um eine erfolgreiche Messung durchzuführen, nur Patienten in die Studie einbezogen werden, deren Tidalvolumen > 10 ml betrug. Zum einen liegt die Erklärung in der bereits angeführten Gefahr der unzureichenden Alveolarbelüftung, zum anderen ergibt sich eine relative Unsicherheit über die tatsächlich in der Lunge vorhandene HFP-Konzentration bei hohem Totraumvolumen, wodurch Messungenauigkeiten hervorgerufen werden können. Die Zahl der geeigneten Patienten war somit begrenzt und das Patientenkollektiv relativ klein, was die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse einschränkt. Besonders sehr kleine Patienten mit niedrigem V_T profitieren bisher somit nicht von der FRC-Messung, welche beispielsweise eine bessere Steuerung der Beatmung zur Folge haben könnte.

Weitere mögliche Fehler liegen in der Handhabung des Messsystems. So können zu kurz gewählte Erwärmungszeit, unzureichende Kalibrierung und ein zu warmes Umfeld ebenso zu verfälschten Daten führen, wie die zu starke Eigenatmung des Patienten und ein, daraus möglicherweise resultierendes, verzögertes Erreichen des stable state während der Messung. Hinweis darauf gaben vereinzelte Messungen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Messung führten, wenn die Umgebungstemperatur (in beheizten Räumen unmittelbar präoperativ) zu hoch war. Die angeführten Fehler können nur nachträglich vermutet bzw. beschrieben werden. So konnten wir während der Messungen zwar sowohl einen vorzeitigen Messabbruch oder auch ein verzögertes Erreichen des stable state registrieren, jedoch während der Messung keine definitive Ursache ausmachen. Die genauere Beleuchtung der Messfehler und deren mögliche Einflussgrößen wurden erst im Rahmen der Ergebnisauswertung möglich. So könnte eine Erhöhung der Umgebungstemperatur zu Veränderungen der Widerstandsverhältnisse am Sensor führen, welche in einer unterschiedlichen Volumenkalkulation resultieren.

4.3. Auswirkungen der OP-Diagnose auf die Lungenfunktion (Messzeitpunkt 1)

Vor OP (Messzeitpunkt 1) gab es keine signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen den Kindern, bei denen ein thorakaler oder abdomineller Eingriff durchgeführt werden sollte. Trotzdem waren die FRC-Werte sowohl vor als auch nach OP verglichen mit gesunden Neugeborenen gering. Obwohl die Lungen der Kinder mit thorakalen oder abdominellen Eingriffen vermeintlich nahezu normal entwickelt waren, zeigten sich in der vorliegenden Studie bereits präoperativ relativ niedrige FRC-Werte ($16,38 \pm 4,0$ ml/kg und $17,12 \pm 3,9$ ml/kg) in beiden Patientengruppen.

Dies resultiert möglicherweise aus der Tatsache, dass die zugrundeliegende Krankheit bereits indirekt die Lunge geschädigt hat, da Malformationen häufig mit weiteren Dys- oder Hypoplasien vergesellschaftet sind. So gehen beispielsweise große Bauchwanddefekte mit Deformitäten des Thorax und Lungenhypoplasie einher, was eine geringere FRC mit sich bringt [88, 89].

Weitere Hinweise darauf, dass angeborene thorako-abdominelle Fehlbildungen einen Einfluss auf die Lungenfunktion haben können, finden sich in einigen anderen Studien. Matthews et al. beschrieben eine geringere Compliance und ein geringeres V_T bei Kindern mit univentrikulärem Herzen im Vergleich zu gesunden Vergleichspatienten [90]. Thompson et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Lungenfunktion bei Kindern mit vorderen Bauchwanddefekten. Diese wiesen, verglichen mit gesunden Kontrollpatienten, eine signifikant niedrigere FRC auf [91].

Eine weitere mögliche Ursache beschreiben Ungern-Sternberg et al. [80]. In einer Studie mit 14 anästhesierten Kindern im Alter von 0 - 6 Monaten demonstrierten sie die signifikante Abnahme der FRC im Zusammenhang mit neuromuskulärer Blockade. Durch zusätzliche PEEP-erhöhung um 3 cmH₂O konnte der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt werden. Die bei einer Intubation oder Operation verwendeten Muskelrelaxantien im Rahmen einer Narkose führen somit ohne Veränderung des PEEP zu einer Abnahme der FRC. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Fletcher et al. [92], die den Einfluss der Anästhesie auf die C_{resp} untersuchten.

In der vorliegenden Studie wurde keine Veränderung des PEEP im Zusammenhang mit einer FRC-Messung vorgenommen. Aufgrund der Operationssituation waren die Kinder

sowohl vor als auch 24h nach OP immer sediert und meist relaxiert, was die gegenüber den beschriebenen Werten verminderte FRC ebenfalls erklären könnte.

Bei Kindern mit CDH zeigten sich präoperativ signifikant niedrigere FRC und C_{resp} . Dies lässt sich darauf zurückführen, dass kongenitale Zwerchfellhernien die Lungenreifung während der Entwicklung des Kindes einschränken [93] und die Lungenfunktion somit erheblich beeinträchtigt ist. Zu ähnlichen signifikanten Ergebnissen kamen Studien von Katz et al., Peralta et al. und Stefanutti et al. [94, 95, 96]. Da die Umgebungsbedingungen in allen 3 Patientengruppen vergleichbar waren, handelt es sich hier um einen signifikanten Effekt.

4.4. Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das Lungenvolumen

Der Einfluss einer Operation auf das Lungenvolumen hängt von der jeweiligen Diagnose ab.

Post-OP-Messung (Messzeitpunkt 2 - innerhalb von 24 h postoperativ)

Innerhalb von 24 Stunden nach OP nahm die FRC bei Kindern mit thorakalen oder abdominellen Operationen ab, die VI stiegen an. Gegensätzlich verhielt es sich bei Patienten mit CDH. Diese zeigten eine deutliche Verbesserung von FRC und VI (Tab. 8; Abb. 8).

In der Literatur finden sich nur wenige prä- [90] und postoperative [97, 98] Studien bezüglich der Lungenfunktion Neugeborener. Die Abnahme der FRC nach einem thorakalen [75, 77, 98] bzw. abdominellen [99, 100] Eingriff wird in einigen Arbeiten beschrieben und entspricht den Ergebnissen dieser Studie.

In der vorliegenden Studie ließ sich postoperativ eine deutliche Abnahme der FRC feststellen, während die Verteilungsindizes LCI und M_1/M_0 signifikant anstiegen ($p < 0.05$), was auf eine Verschlechterung des alveolären Gasaustausches hinweist.

Möglicher Erklärungspunkt ist die durch den operativen Stress hervorgerufene Reaktion des Körpers. Dabei kann es zur Ausschüttung von Zytokinen kommen, welche eine Inflammation mit Flüssigkeitseinlagerungen in das Gewebe, einschließlich der Lunge, mit sich führen und somit die Compliance herabsetzen können. Eine weitere Erklärung wird durch Dimitriou et al. [101] beschrieben. Sie konnten zeigen, dass bei Kindern mit Bauchwanddefekten die chirurgische Reposition der Bruchorgane und der Verschluss

des Defektes mit einer Verschlechterung von C_{resp} einherging. Diesen Effekt deuteten sie als Folge des erhöhten intraabdominellen Druckes nach Reposition der Organe. Obwohl die Ergebnisse in der vorliegenden Studie nicht signifikant waren, konnte bezüglich der C_{resp} die gleiche Tendenz festgestellt werden. Anders verhält es sich bei Kindern mit CDH. Hier lässt sich ein deutlicher Unterschied zu der Gruppe der non-CDH Patienten erkennen, der sich, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, nicht durch Volumenbelastung oder Dauer von Anästhesie und Operation erklären lässt.

Dinger et al. [93] beschrieben bei 5 Patienten mit angeborener Zwerchfellhernie einen eindeutigen Anstieg der FRC, je nach PEEP und Förderleistung der Thoraxdrainage.

In der vorliegenden Studie gleichen sowohl FRC als auch C_{resp} den Werten von Dinger et al, obwohl weder der PEEP verändert, noch Thoraxdrainagen verwendet wurden, um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden [54]. Neben C_{resp} war bei allen Lungenparametern eine Verbesserung zu verzeichnen, was durch die signifikante Erhöhung der FRC ($p < 0,01$) und die signifikante ($p < 0,05$) Abnahme der Verteilungsindizes (LCI, M_1/M_0 , M_2/M_0 , AMDN_1 , AMDN_2) zum Ausdruck kam. Gerade im Säuglingsalter ist der LCI ein inzwischen gern genutzter Ventilationsindex. Er beschreibt die Anzahl der Umwälzungen, die nötig sind, um die Tracergaskonzentration auf 1/40 des Ausgangswertes zu reduzieren und gilt als Maß für die Homogenität der alveolären Ventilation. Die moment ratios sind mathematische Maße, die sich auf die gesamte Auswaschkurve beziehen. Dabei stellt das Verhältnis M_1/M_0 vorrangig den ansteigenden, M_2/M_0 den abfallenden Teil der Auswaschkurve dar. Sowohl M_1/M_0 als auch M_2/M_0 sind stark von dem jeweiligen Totraum (V_D) abhängig. Habib und Lutchen ersetzten das kumulativ ausgeatmete Volumen durch das kumulative Alveolarvolumen, um so den Einfluss des V_D zu reduzieren. Sie beschreiben in diesem Zusammenhang die ersten beiden moment ratios der Auswaschkurve als alveolar-based mean dilution numbers AMDN_1 und AMDN_2 [49, 102].

Die in der vorliegenden Studie erhaltenen Ergebnisse weisen auf eine postoperativ deutliche Verbesserung des alveolären Gasaustauschs bei Kindern mit CDH hin.

Der Grund des Anstiegs der FRC ist noch nicht vollkommen geklärt. Dinger et al. [93] machen die Entfaltung der unterentwickelten Lunge nach OP für diesen Früheffekt verantwortlich. Zu einer ähnlichen Aussage kommen Koumbourlis et al. [103], die eine kompensatorische Blähung der ipsi- und/oder kontralateralen Lunge nach CDH-Operationen als Grund für die „normale“ oder auch erhöhte postoperative FRC anführt.

Fehrenbach et al. [104] hingegen sehen die Erklärung eher in der Alveolenwachstum und erläutern dies in ihrer Studie anhand von pneumektomierten adulten Mäusen. Welcher der beschriebenen Effekte wirklich für den Zuwachs der FRC in der vorliegenden Studie verantwortlich ist, bleibt jedoch offen und bedarf weiterer zukünftiger Studien. Dabei könnten Nachweise beispielsweise durch Bildgebung wie CT und/oder Angiographie und/oder Szintigraphie zum einen bzw. durch histologische Gewebeaufarbeitung bei Verstorbenen gebracht werden.

Präextubationsmessung (Messzeitpunkt 3)

Zum Zeitpunkt der Extubation ist der Unterschied bezüglich der Lungenfunktion zwischen CDH und non-CDH Kindern deutlich geringer, jedoch weiterhin vorhanden (Tab. 8; Abb. 9).

Bei den CDH-Kindern ist im Verlauf ein deutlicher Abfall des LCI sowie Anstieg der FRC zu verzeichnen. Der zum Zeitpunkt vor Extubation signifikant niedrigere LCI von $9,24 \pm 1,08$ ($p = 0,005$) zeigt eine deutliche Verbesserung der alveolären Ventilation im Vergleich zum Ausgangswert ($11,2 \pm 1,21$). In der Gruppe der non-CDH Kinder konnte zum Messzeitpunkt 3 kein signifikanter Unterschied bezüglich der FRC oder LCI zwischen Kindern mit thorakaler ($19,04 \pm 6,0$ ml/kg) oder abdomineller ($18,88 \pm 4,0$ ml/kg) OP festgestellt werden. Die Art der Operation hat somit, abgesehen von der CDH, keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderungen der benannten Größen. Deutlich wird der signifikante Anstieg der FRC bei non-CDH-Kindern zum Zeitpunkt der Extubation im Vergleich zur Messung unmittelbar postoperativ. Die Werte liegen im Mittel sogar höher als vor der Operation und weisen auf eine Verbesserung der Belüftungssituation im Verlauf hin.

Der schnellere Anstieg der FRC, verglichen mit der C_{resp} bei CDH-Kindern im Rahmen dieser Studie deckt sich mit den Ergebnissen einer kürzlich erfolgten Studie von CDH Patienten nach Entlastungsoperation. Roehr et al. [105] zeigten, dass bei CDH Kindern trotz vermeintlich gut entfalteten Lungen nach OP signifikante Beeinträchtigungen der Respirationsparameter und eine deutliche Reduktion der C_{resp} bestanden. Dies lässt den Einfluss der bereits beschriebenen Lungenfunktionseinschränkung dieser Patienten deutlich werden, die sich durch einen Verschluss des Zwerchfells nicht vollständig beheben lässt.

Obgleich alle Kinder der vorliegenden Studie erfolgreich extubiert werden konnten und nicht mehr unter neuromuskulärer Blockade standen, waren die FRC-Werte, verglichen mit den Ergebnissen von Ungern-Sternberg et al. ($21,3 \pm 4,7$ ml/kg) bei beatmeten Kindern [80], deutlich geringer. Eine mögliche Ursache liegt darin, dass die Kinder der aktuellen Studie deutlich jünger und leichter waren und die FRC-Werte weitgehend mit Messungen übereinstimmten, die bei surfactanttherapierten Frühgeborenen gefunden wurden [34, 106, 107]. Das Alter, Gewicht und v.a. die bereits erfolgte Lungenreife spielen somit in der Auswertung der Daten eine entscheidende Rolle.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass, unabhängig von der Art der Operation, die FRC und VI Indizes, gemessen mittels HFP-MBW, die sensitivsten Parameter darstellen, um den spezifischen Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf die Lungenfunktion zu beschreiben.

4.5. Klinische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie kann, analog zu anderen Studien [59, 63, 74, 86, 108, 109, 110, 111, 112], bestätigt werden, dass die FRC einen äußerst wichtigen Parameter für die Beurteilung der Lungenfunktion darstellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Lungenvolumen vor und nach thorako-abdominellen Operationen. Die genaue Kenntnis der Lungenfunktion ermöglicht es im Klinikalltag die Beatmung anzupassen und frühzeitig beatmungsinduzierten Schäden vorzubeugen.

Aufgrund der sehr kleinen Lungenvolumina stellt die Lungenfunktionsmessung gerade bei beatmeten Neugeborenen und Säuglingen eine Herausforderung dar.

Mit dem von der Fa. Dräger für den Respirator Babylog 8000 entwickelten Verfahren zur FRC-Messung mittels HFP-Tracergastechnik steht eine Messtechnik zur Verfügung, die speziell auch bei dieser Altersgruppe einsetzbar ist.

Aufgrund des zusätzlichen apparativen Totraumes des HFP-Sensors ist die Messung derzeit erst bei Patienten > 2500 g möglich, bzw. bei Kindern deren $V_T > 10$ ml beträgt. Dies hat zur Folge, dass beatmete Frühgeborene mit einem Gewicht < 2000 g, die jedoch einen Großteil des potenziellen Patientenkollektivs ausmachen, nicht berücksichtigt werden können. Ziel der zukünftigen Entwicklung wären diesbezüglich leichtere und kleinere Sensoren, deren Totraum $V_{Dapp} < 1$ ml beträgt und welche somit auch bei sehr leichten Frühgeborenen eine FRC-Messung erlauben.

Die Apparatur mit PC, mehreren Transformatoren und einem Schaltmechanismus war für Studienzwecke durchaus einsetzbar, stellt sich jedoch aufgrund der Größe und Komplexität für den Klinikalltag noch recht aufwändig dar.

Ein zusätzliches Problem ergab sich durch die hohe Empfindlichkeit der Messung. In analgosediertem und meist auch relaxiertem Zustand ergaben sich kaum Probleme. Die Messung vor Extubation bereitete einige Schwierigkeiten, da die Kombination aus eigenen Atemanstrengungen des Kindes und maschinellen Atemzügen zu Irritationen der Software führte, was einen vorzeitigen Messabbruch bewirkte. Wenn Patienten die maschinelle Beatmung tolerierten, ergaben sich diese Probleme nicht.

Bei zunehmender Eigenatmung nimmt der Anteil der Messungen zu, deren inspiratorische und expiratorische Werte mehr als 20 % voneinander abweichen. Die könnte eine Erklärung für den Anstieg des Variationskoeffizienten vor Extubation liefern. Der deutlich höhere VK der Inhomogenitätsindizes im Vergleich zum VK der FRC gibt Grund zur Annahme, dass wesentlich mehr Messzyklen notwendig sind, um die Verteilungsindizes mit ausreichender Genauigkeit zu messen, als dies bei der bisherigen Einstellung der FRC-Messung der Fall ist. Dies spräche für die Reproduzierbarkeit der FRC-Messung.

Dabei muss bedacht werden, dass die VI jeweils bestimmte berechnete Werte sind, welche Kompartimente der Auswaschkurve beschreiben, die FRC jedoch durch die Gesamtkurve dargestellt wird und somit Schwankungen ausgeglichen werden können. Trotz der noch vorhandenen apparativen Einschränkungen konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, welchen Einfluss thorako-abdominelle Operationen auf das Lungenvolumen und die alveoläre Ventilation haben und dass die jeweilige Diagnose eine wichtige Rolle spielt.

Die Ergebnisse rechtfertigen weitere Studien und technische Verbesserungen, um die Bedienung zu vereinfachen, die Signaldarstellung übersichtlicher darzustellen und durch zusätzliche Integration des FRC-Monitorings in das Grundgerät die Einführung der FRC-Messung in den Klinikalltag zu ermöglichen.

Die klinische Studie hat jedoch deutlich gezeigt, dass operative Maßnahmen einen erheblichen Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen, was einer individuellen Einstellung der Beatmungsparameter bedarf. Die FRC-Messung stellt in diesem Zusammenhang einen relevanten Parameter für das Beatmungsmonitoring dar.

In welchem Maße die FRC-Messung zur Optimierung der Beatmung genutzt werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

5. Zusammenfassung

Besonders im Neugeborenenalter gehen thorako-abdominelle Operationen mit einer hohen postoperative Mortalität und Langzeitmorbidity einher. Dabei spielt die Überdehnung der Lunge, das sogenannte Volutrauma eine wesentliche Rolle. Die Überblähung der Lunge und die damit verbundenen Folgeschäden sind unbedingt zu vermeiden. Gerade bei Neugeborenen stellt sich jedoch die Bestimmung der Lungenvolumina als problematisch dar, da gängige Verfahren, wie sie beispielsweise bei Erwachsenen zur Anwendung kommen, nicht einsetzbar sind.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Einflusses einer thorako-abdominellen Operation auf das Lungenvolumen bei beatmeten Neugeborenen. Zu diesem Zweck wurden im Zeitraum zwischen November 2006 und Juni 2008 insgesamt 29 Patienten aufgenommen, deren Daten vollständig auswertbar waren. Von diesen 29 Kindern erfuhren 13 eine thorakale, 9 eine abdominelle und 7 Kinder eine Zwerchfellhernien- (CDH) Operation. Die FRC-Messung erfolgte innerhalb von 6 Stunden vor, 22-26 Stunden nach OP und innerhalb von 6 Stunden vor Extubation mit Hilfe der von der Fa. Dräger entwickelten HFP Ein- und Auswasch-Messtechnik unter Beatmung. Während der Messung wurden die Daten zu Gasaustausch, Atemmechanik, FRC und Verteilungsindizes (VI) aufgenommen. In Bezug auf die zu Beginn dieser Arbeit unter 1.5. angeführten Fragestellungen lassen sich folgende Aussagen treffen: "Inwiefern wirkt sich die jeweilige zur Operation führende Malformation bereits präoperativ auf die Lungenfunktion aus?" Bei der Gegenüberstellung der einzelnen zur Operation führenden Malformationen wurde im Hinblick auf die Lungenfunktion deutlich, dass die CDH, verglichen mit den non-CDH-Kindern, einen signifikanten Einfluss auf die vor OP gemessenen Parameter der Lungenfunktion nimmt. Besonders Compliance und FRC zeigten signifikant niedrigere Werte. Dies lässt sich auf die Verdrängung des Lungengewebes durch die nach intrathorakal gelangten Organe und die somit verminderte Ausdehnungsfähigkeit der Lunge zurückführen. Zwischen non-CDH-Patienten mit thorakalen und abdominellen Operationen sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich der präoperativen Lungenfunktion auszumachen.

"Haben thorako-abdominelle Operationen einen Einfluss auf das Lungenvolumen Neugeborener?" Die Auswertung der Studiendaten ergab, dass thorako-abdominelle Operationen keinen wesentlichen Einfluss auf herkömmlich erfasste Vitalparameter

haben, wohingegen ein diagnoseabhängiger Einfluss der OP sowohl auf die FRC als auch auf die VI zu beobachten war. Bei Kindern ohne CDH fiel die FRC nach OP signifikant ab, während bei den CDH-Kindern ein kontinuierlicher Anstieg der FRC zu verzeichnen war. Einen ebenfalls diagnoseabhängigen, aber reziproken Verlauf zeigten die Verteilungsindizes (VI). Daraus lässt sich schließen, dass es bei non-CDH-Kindern durch den operativen Stress der OP zu einer gestörten alveolären Ventilation kommt, welche sich auf die Lungenfunktion auswirkt. Im weiteren Verlauf nahm die FRC wieder Werte um den Ausgangsbereich an, was auf eine verbesserte Belüftungssituation zum Zeitpunkt der Extubation schließen lässt. Bei CDH-Kindern war bereits nach der Operation eine deutliche Verbesserung der alveolären Ventilation zu beobachten. Die FRC stieg signifikant an, während die VI abfielen. Der gewonnene Raum, welcher durch die Operation für die Lunge geschaffen wird und zu ihrer Ausdehnung führt, überwiegt somit im Vergleich mit dem durch die Operation hervorgerufenen Stressfaktor in Zusammenhang mit Flüssigkeitseinlagerungen im Gewebe. Trotz der Verbesserung von FRC und VI war der Unterschied zwischen CDH- und non-CDH-Kindern auch nach Operation weiterhin zu erkennen, was auf ein Fortbestehen der Beeinträchtigung der Lunge dieser Patienten hinweist.

"Welchen Vorteil hat die genaue Kenntnis der Funktionellen Residualkapazität des Patienten für das peri- bzw. postoperative Beatmungsmanagement?" Die Kenntnis der FRC erlaubt eine patientenoptimierte Einstellung der Beatmungsparameter und somit eine individuelle Anpassung der Beatmung. Auf peri- und postoperative Veränderungen der Lungenfunktion kann unmittelbar eingegangen und sowohl Minderbelüftung als auch Volumenüberlastung der Lunge entgegengewirkt werden. Ferner lässt sich der Einfluss der Operation auf die Lungenfunktion und deren Entwicklung im Verlauf bis zum Zeitpunkt der Extubation verfolgen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern jedoch noch keine abschließenden Erkenntnisse über den Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf die Lungenfunktion. Sie belegen jedoch nachhaltig die Berechtigung der These, dass die Kenntnis der FRC bei beatmeten Neugeborenen ein wichtiges Hilfsmittel ist, um die Grundlage für eine optimierte postoperative maschinelle Beatmung zu liefern. Dabei stellt die FRC-Messung mittels HFP als Tracergas eine äußerst sensitive nicht-invasive Methode dar, operationsbedingte Veränderungen der Lungenfunktion als Folge einer thorako-abdominellen Operation unter Beatmung nachzuweisen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] P. Losty. Recent advances: paediatric surgery. *BMJ* 1999, 1668-1672.
- [2] N. Smith, E. Jesudason, N. Featherstone, H. Corbett, P. Losty. Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2005, 426-428.
- [3] A. Sarajuuri, T. Lonnqvist, L. Mildh, et al. Prospective follow-up study of children with univentricular heart: neurodevelopmental outcome at age 12 months. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 139-45, 145.
- [4] L. Migliazza, C. Bellan, D. Alberti, A. Auriemma, G. Burgio, G. e. a. Lacatelli. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *Pediatr Surg* 2007, 1526-1532.
- [5] J. Fuchs, R. Depner. Postoperativer Ernährungsaufbau. *Pädiatrische Gastroenterologie*, Springer 2008, 550-551.
- [6] H. Proquitté, O. Freiburger, S. Yilmaz, et al. The effect of surgery on lung volume and conventional monitoring parameters in ventilated newborn infants. *Eur Respir J* 2010, 1072-1078.
- [7] W. Abdulla. Intensivmedizinisch relevante Organerkrankungen. *Interdisziplinäre Intensivmedizin*, Urban & Fischer, 2007, 515-582.
- [8] H. Wauer, B. Lorenz, W. Kox. FRC measurements in intensive care patients. A definition of standards. *Anaesthesist* 1998, 844-855.
- [9] C. Rieger, H. v. d. Hardt, F. Sennhauser, U. Wahn, M. Zach. *Pädiatrische Pneumologie*. Springer 2004, 28-62.
- [10] J. Hutchinson. On the capacity of the lungs, and on the respiratory movements, with the view of establishing a precise and easy method of detecting disease by spirometer. *Lancet* 1846, 630.
- [11] C. Lundsgaard, K. Schierbeck. Untersuchungen über die Volumina der Lunge. I. Das gegenseitige Verhältnis der Lungenvolumina bei normalen Individuen. *Acta Med Scand* 1923, 470-485.
- [12] J. Wanger, J. Clausen, A. Coates, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005, 511-522.

- [13] P. Scheid. „Atmung,“ *Physiologie*, Thieme 2005, 256-310.
- [14] T. Berger, M. Stocker. Ventilation of newborns and infants. *Anaesthesist* 2004, 690-701.
- [15] W. Brömme, R. Lietz, J. Bennek. *Handbuch der Kinderintensivmedizin*, Thieme 2003, 116-162; 716-738.
- [16] M. Obladen, R. Maier. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*, Springer 2006, 123-167.
- [17] A. Greenough, A. Milner, G. Dimitriou. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD000456.
- [18] P. Riyas, K. Vijayakumar, M. Kulkarni. Neonatal mechanical ventilation. *Indian J Pediatr* 2003, 537-540.
- [19] P. Maiya, D. Vishwanath, S. Hegde, et al. Mechanical ventilation of newborns: experience from a level II NICU. *Indian Pediatr* 1951, 1275-1280.
- [20] R. Larsen, T. Ziegenfuß. *Beatmung - Grundlagen und Praxis*, Springer 1999, 21-58.
- [21] S. Weinberger, I. Rosen. „Störungen der Lungenfunktion“ in *Harrisons Innere Medizin*, ABW, 2008, 1951-1959.
- [22] T. Gildea, „Cleveland Clinic Continuing Medical Education (CME),“ 2003. [Online]. Available:
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/pulmonary/pulmonary-function-testing/>.
- [23] W. Beaver, K. Wasserman, B. Whipp. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol* 1973, 128-132.
- [24] A. Bouhuys, R. Jonsson. G. Lundin. Non-uniformity of pulmonary ventilation in chronic diffuse obstructive emphysema. *Acta Med Scand* 1958, 29-46.
- [25] G. Cumming, A. Guyatt. Alveolar gas mixing efficiency in the human lung. *Clin Sci (Lond)* 1982, 541-547.
- [26] M. Paiva, M. Demeester. Gas transport in the air phase of the lung simulated by a digital computer. *Comput Biomed Res* 1970, 675-689.

- [27] R. Rossing. Evaluation of a computer solution of exponential decay or washout curves. *J Appl Physiol* 1966, 1907-1910.
- [28] G. Saidel, R. Salmon, E. Chester. Moment analysis of multibreath lung washout. *J Appl Physiol* 1975, 328-334.
- [29] J. Saniie, G. Saidel, E. Chester. Real-time moment analysis of pulmonary nitrogen washout. *J Appl Physiol* 1979, 1184-1190.
- [30] J. Hickam, E. Blair, R. Frayser. An open-circuit helium method for measuring functional residual capacity and defective intrapulmonary gas mixing. *J Clin Invest* 1954, 1277-1286.
- [31] C. Jonmarker, L. Jansson, B. Jonson, A. Larsson, O. Werner. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride washout. *Anesthesiology* 1985, 89-95.
- [32] A. Larsson, D. Linnarsson, C. Jonmarker, B. Jonson, H. Larsson, O. Werner. Measurement of lung volume by sulfur hexafluoride washout during spontaneous and controlled ventilation: further development of a method. *Anesthesiology* 1987, 543-550.
- [33] T. East, K. Andriano, N. Pace. Automated measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride washout. *J Clin Monit* 1987, 14-21.
- [34] J. Dinger, Topfer, A, P. Schaller, R. Schwarze. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2002, 485-490.
- [35] A. Schulze, P. Schaller, A. Topfer, H. Kirpalani. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small-volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Pediatr Res* 1994, 494-499.
- [36] U. Thome, A. Töpfer, P. Schaller, F. Pohlandt. The effect of positive endexpiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur J Pediatr* 1998, 831-7.
- [37] H. Proquitté, A. Kusztrich, V. Auwärter, F. Pragst, R. Wauer, G. Schmalisch. Functional residual capacity measurement by heptafluoropropane in ventilated newborn lungs: in vitro and in vivo validation. *Crit Care Med* 2006, 1789-1795.

- [38] V. Auwärter, H. Proquitté, G. Schmalisch, R. Wauer, F. Pragst. Determination of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFP) in blood by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2005, 574-576.
- [39] D. Tierney, J. Nadel. Concurrent measurements of functional residual capacity by three methods. *J Appl Physiol* 1962, 871-873.
- [40] F. J. Mettler, P. Wiest, J. Locken, C. Kelsey. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* 2000, 353-359.
- [41] T. Elgeti, H. Proquitté, N. Rogalla, et al. Dynamic computed tomography of the neonatal lung: volume calculations and validation in an animal model. *Invest Radiol* 2005, 761-765.
- [42] H. Kauczor, C. Heussel, B. Fischer, R. Klamm, P. Mildemberger und M. Thelen. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 1091-1095.
- [43] D. Frush, L. Donnelly, N. Rosen. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003, 951-957.
- [44] P. Jakob, T. Wang, G. Schlutz, H. Hebestreit, A. Hebestreit, D. Hahn. Assessment of human pulmonary function using oxygenenhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis. *Magn Reson Med* 2004, 51:1009-1016.
- [45] G. Shanmugam, K. MacArthur, J. Pollock. Congenital lung malformations-antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 45-52.
- [46] T. Lee, F. Lim, S. Keswani, et al. Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011, 1165-71.
- [47] Dräger and Siemens Company, PulmoVol Mess-System; Gebrauchsanweisung-Software Rev.1.n, 2008, 13-35.
- [48] Solkane pharma, „solvay-fluor,“ 2009. [Online]. Available: http://www.solvay-fluor.com/chemicals/Solkane_227_pharma_and_Solkane_134a_pharma_NEW.

- [49] G. Schmalisch, H. Proquitté, C. Roehr, R. Wauer. The effect of changing ventilator settings on indices of ventilation inhomogeneity in small ventilated lungs. *BMC Pulm Med* 2006, 20.
- [50] A. Kusztrich. *Einfluss unterschiedlicher Beatmungsmuster auf die Messung der funktionellen Residualkapazität mittels der Heptafluorpropan-Gas-Ein- und Auswasch-Methode im Tiermodell des beatmeten neugeborenen Ferkels*, Berlin 2011, 24-25.
- [51] C. el Zein, M. Ilbawi. Recent advances in neonatal cardiac surgery. *World J Surg* 2008, 340-345.
- [52] L. Zannini, I. Borini. State of the art of cardiac surgery in patients with congenital heart disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007, 3-6.
- [53] S. Islam. Clinical care outcomes in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008, 305-310.
- [54] J. Boloker, D. Bateman, J. Wung, C. Stolar. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002, 357-366.
- [55] D. Dreyfuss, G. Saumon. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 294-323.
- [56] O. Hjalmarson. Lung function testing-useless in ventilated newborns? *Eur J Pediatr* 1994, 22-26.
- [57] J. Hammer, C. Newth. Infant lung function testing in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995, 744-752.
- [58] F. Wapper, P. Tonner, H. Bürkle. *Respiratorische Erkrankungen. Anästhesie und Begleiterkrankungen*. Thieme 2005, 105-106.
- [59] A. Schibler, G. Hall, F. Businger, B. Reinmann, J. Wildhaber, M. e. a. Cernelc. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. *Eur Respir J* 2002, 912-918.
- [60] G. Heldt, R. Peters. A simplified method to determine functional residual capacity during mechanical ventilation. *Chest* 1978,492-496.

- [61] T. Gerhardt, D. Hehre, E. Bancalari, H. Watson. A simple method for measuring functional residual capacity by N₂ washout in small animals and newborn infants. *Pediatr Res* 1985, 1165-1169.
- [62] R. Richardson, M. Anderson. Automated nitrogen-washout methods for infants: evaluated using cats and a mechanical lung. *J Appl Physiol* 1982, 1378-1382.
- [63] Y. Sivan, T. Deakers, C. Newth. An automated bedside method for measuring functional residual capacity by N₂ washout in mechanically ventilated children. *Pediatr Res* 1990, 446-450.
- [64] C. Vilstrup, L. Bjorklund, A. Larsson, B. Lachmann, O. Werner. Functional residual capacity and ventilation homogeneity in mechanically ventilated small neonates. *J Appl Physiol* 1992, 276-283.
- [65] B. Sjoqvist, K. Sandberg, O. Hjalmarson, T. Olsson. Calculation of lung volume in newborn infants by means of a computer-assisted nitrogen washout method. *Pediatr Res* 1984, 1160-1164.
- [66] A. Thorsteinsson, A. Larsson, C. Jonmarker, O. Werner. Pressure-volume relations of the respiratory system in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 421-430.
- [67] J. Pillow, H. Ljungberg, G. Hulskamp, J. Stocks. Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *Eur Respir J* 2004,763-768.
- [68] „Bundesamt für Umwelt BAFU,“ 2010. [Online]. Available: www.BAFU.admin.ch.
- [69] „Portal der Europäischen Union,“ 2010. [Online]. Available: www.ec.europa.eu/clima/policies/ets.
- [70] E. Eber, B. Steinbrugger, M. Modl, E. Weinhandl, M. Zach. Lung volume measurements in wheezy infants: comparison of plethysmography and gas dilution. *Eur Respir J* 1994, 1988-1994.
- [71] A. Schibler, R. Henning. Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res* 2001, 581-588.
- [72] P. Graepel, D. Alexander. CFC replacements: safety testing, approval for use in metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 1991,193-200.

- [73] U. Koster, D. Mayer, H. Deger, W. DeKant. Biotransformation of aerosol propellant 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA-227): lack of protein binding of the metabolite hexafluoroacetone. *Drug Metab Dispos* 1996, 906-910.
- [74] A. Dotta, S. Palamides, A. Braguglia, et al. Lung volumes and distribution of ventilation in survivors to congenital diaphragmatic hernia (CDH) during infancy. *Pediatr Pulmonol* 2007 ,600-604.
- [75] J. Jenkins, A. Lynn, J. Edmonds, G. Barker. Effects of mechanical ventilation on cardiopulmonary function in children after open-heart surgery. *Crit Care Med* 1985, 77-80.
- [76] B. von Ungern-Sternberg, F. Petak, S. Saudan, M. Pellegrini, T. Erb, W. Habre. Effect of cardiopulmonary bypass and aortic clamping on functional residual capacity and ventilation distribution in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 1193-1198.
- [77] A. Larsson, C. Jonmarker, P. Jogi, O. Werner. Ventilatory consequences of the lateral position and thoracotomy in children. *Can J Anaesth* 1987, 141-145.
- [78] J. Pillow, I. S. J. Frerichs. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006,105-121.
- [79] P. Richardson, M. Wyman, A. Jung. A method of estimating the functional residual capacity of infants with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1980, 667-670.
- [80] B. von Ungern-Sternberg, J. Hammer, A. Schibler, F. Freib, T. Erb. Decrease of functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized young infants and preschool children. *Anesthesiology* 2006, 670-675.
- [81] A. Schibler, R. Henning. Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res* 2001,581-588.
- [82] B. von Ungern-Sternberg, F. Frei, J. Hammer, A. Schibler, R. Doering, T. Erb. Impact of depth of propofol anaesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Br J Anaesth* 2007, 503-508.

- [83] B. von Ungern-Sternberg, A. Regli, F. Frei, E. Ritz, J. S. e. a. A. Hammer. A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Paediatr Anaesth* 2007, 1150-1155.
- [84] B. von Ungern-Sternberg, J. Hammer, F. Frei, E. Jordi Ritz, A. Schibler, T. Erb. Prone equals prone? Impact of positioning techniques on respiratory function in anesthetized and paralyzed healthy children. *Intensive Care Med* 2007, 1771-1777.
- [85] W. Fox, J. Schwartz, T. Shaffer. Effects of endotracheal tube leaks on functional residual capacity determination in intubated neonates. *Pediatr Res* 1979, 60-64.
- [86] J. Seidenberg, J. Homberger, H. von der Hardt. Effect of endotracheal tube leakage on functional residual capacity determination by nitrogen washout method in a small-sized lung model. *Pediatr Pulmonol* 1994, 106-112.
- [87] L. Hoeve. Greater caution using tubes with cuffs. Remarks on the paper "The use of cuffed endotracheal tubes in infants and small children" by T.Erb and F.J.Frei (Anaesthetist (2001) 50:395-400). *Anaesthetist* 2002, 320-326.
- [88] J. Argyle. Pulmonary hypoplasia in infants with giant abdominal wall defects. *Pediatr Pathol* 1989, 43-55.
- [89] S. Kamata, S. Ishikawa, N. Usui, et al. Prenatal diagnosis of abdominal wall defects and their prognosis. *J Pediatr Surg* 1996, 267-271.
- [90] I. Matthews, R. Kaldestad, P. Bjornstad, E. Thaulow, M. Gronn. Preoperative lung function in newborn infants with univentricular hearts compared with healthy controls. *Acta Paediatr* 2007,44-48.
- [91] P. Thompson, A. Greenough, E. Dykes, K. Nicolaidis. Impaired respiratory function in infants with anterior abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 1993, 664-666.
- [92] M. Fletcher, C. Stack, M. Ewart, et al. Respiratory compliance during sedation, anesthesia, and paralysis in infants and young children. *J Appl Physiol* 1991, 1977-1982.

- [93] J. Dinger, M. Peter-Kern, P. Goebel, D. Roesner, R. Schwarze. Effect of PEEP and suction via chest drain on functional residual capacity and lung compliance after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations in 5 patients. *J Pediatr Surg* 2000, 1482-1488.
- [94] J. Katz, G. Ozanne, S. Zinn, H. Fairley. Time course and mechanisms of lung-volume increase with PEEP in acute pulmonary failure. *Anesthesiology* 1981, 9-16.
- [95] C. Peralta, J. Jani, T. Cos, K. Nicolaidis, J. Deprest. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 551-554.
- [96] G. Stefanutti, M. Filippone, N. Tommasoni, et al. Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004, 526-531.
- [97] D. Nakayama, R. Mutich, E. Motoyama. Pulmonary dysfunction in surgical conditions of the newborn infant. *Crit Care Med* 1991, 926-933.
- [98] C. Jonmarker, A. Larsson, O. Werner. Changes in lung volume and lung-thorax compliance during cardiac surgery in children 11 days to 4 years of age. *Anesthesiology* 1986, 259-265.
- [99] B. Laubscher, A. Greenough, G. Dimitriou, M. Davenport, K. Nicolaidis. Serial lung volume measurements during the perinatal period in infants with abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 1998, 497-499.
- [100] D. Nakayama, R. Mutich, E. Motoyama. Pulmonary dysfunction after primary closure of an abdominal wall defect and its improvement with bronchodilators. *Pediatr Pulmonol* 1992, 174-180.
- [101] G. Dimitriou, A. Greenough, F. Giffin, M. Davenport, K. Nicolaidis. Temporary impairment of lung function in infants with anterior abdominal wall defects who have undergone surgery. *J Pediatr Surg* 1996, 670-672.
- [102] R. Habib, K. Lutchen. Moment analysis of a multibreath nitrogen washout based on an alveolar gas dilution number. *Am Rev Respir Dis* 1991, 513-519.
- [103] A. Koumbourlis, J. Wung, C. Stolar. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006, 1716-1721.

- [104] H. Fehrenbach, R. Voswinckel, V. Michl, et. al. Neoalveolarisation contributes to compensatory lung growth following pneumonectomy in mice. *Eur Respir J* 2008, 515-522.
- [105] C. Roehr, H. Proquitté, A. Jung, et al. Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia - evidence from a 10-year, single center prospective follow-up study. *J Pediatr Surg* 2009, 1309-1314.
- [106] G. Dimitriou, A. Greenough, B. Laubscher. Appropriate positive end expiratory pressure level in surfactant-treated preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999, 888-891.
- [107] P. Kumar, J. Leonidas, M. Ashtari, B. Napolitano, A. Steele. Comparison of lung area by chest radiograph, with estimation of lung volume by helium dilution during prone and supine positioning in mechanically ventilated preterm infants: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2005, 219-222.
- [108] T. Gerhardt, L. Reifenberg, D. Hehre, R. Feller, E. Bancalari. Functional residual capacity in normal neonates and children up to 5 years of age determined by a N₂ washout method. *Pediatr Res* 1986, 668-671.
- [109] R. Hentschel, A. Suska, A. Volbracht, T. Brune, G. Jorch. Modification of the open circuit N₂ washout technique for measurement of functional residual capacity in premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1997, 434-441.
- [110] G. Hulskamp, A. Hoo, H. Ljungberg, S. Lum, J. Pillow, J. Stocks. Progressive decline in plethysmographic lung volumes in infants: physiology or technology? *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 1003-1009.
- [111] M. Morris, P. Gustafsson, R. Tepper, M. Gappa, J. Stocks. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2001, 529-536.
- [112] K. McCoy, R. Castile, E. Allen, D. Filbrun, R. Flucke, E. Bar-Yishay. Functional residual capacity (FRC) measurements by plethysmography and helium dilution in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1995, 282-290.

Anhang I: Studienplan

Studienplan

1. Allgemeine Angaben:

1.1. Titel der Studie:

FRC-Messung vor und nach thorako-abdomineller Operation bei beatmeten Neugeborenen

Kurztitel: FRC-Messung unter Beatmung

1.2. Verantwortlicher Leiter der Studie:

Prof. Dr. R. R. Wauer
Direktor der Klinik für Neonatologie (CCM)
Schumannstr. 20/21
D-10098 Berlin

Tel: 030 450 516 088

Fax: 030 450 526 921 E-Mail: Roland.Wauer@charite.de

Wissenschaftlicher Lebenslauf und fachliche Qualifikation siehe separate Anlage

1.3. Studienort

Die Studie wird ausschließlich in der Klinik für Neonatologie (Charité Campus Mitte) durchgeführt.

1.4. Kostenträger

Alle FRC-Messungen sollen vor und nach einer unabhängig von der Studie geplanten Operation erfolgen. Die durch die FRC-Messung verursachten Zusatzkosten (Bereitstellung spezieller Mess- und Beatmungstechnik, Kosten für das Tracergas, Personalkosten) werden von der Fa. Dräger/Lübeck übernommen (s. Kostenplanung).

2. Begründung und Ziele

2.1. Ziel der klinischen Studie

Über den Einfluss einer thorako-abdominellen Operation auf das postoperative Lungenenvolumen ist bei Neugeborenen bisher wenig bekannt, wie eine Literaturrecherche in Medline ergab (Stichworte: thoracic surgery, lung volume infants, FRC, ventilation, lung growth). Die verfügbare Information bezieht sich auch auf eine Recherche unter Nutzung spezieller Begriffe wie kardiochirurgische Eingriffe¹, orthopädische Korrekturen^{2,3}, Pneumothorax⁴, kongenitale Zwerchfellhernie⁴⁻⁶. Das ist dadurch erklärlich, dass eine geeignete Messtechnik bisher nicht zur Verfügung stand.

Es ist zu erwarten, dass postoperativ eine mehr oder weniger ausgeprägte Verminderung der funktionellen Residualkapazität (FRC) eintritt, da eine Reposition von extra-abdominell gelegenen

Organen (z.B. Leber, Darm) nach intraabdominell zu einer Zunahme des intraabdominellen Druckes mit Hochstand des Zwerchfells und einer Kompression der Lunge führt.

Die schonende postoperative Stabilisierung des Lungenvolumens setzt die Kenntnis der FRC voraus. Bisher war dies nur qualitativ und grob orientierend durch Röntgenaufnahmen möglich⁷. Für die quantitative Messung der FRC sind zwar auch bei beatmeten Neugeborenen bereits verschiedene Messverfahren wie Stickstoff-Auswaschverfahren⁸, Heliumdilution⁹ oder Ein- und Auswaschung inerte Tracergase (SF₆¹⁰⁻¹²) eingesetzt worden, allerdings waren die verwendete Mess- und Sensortechniken Eigenentwicklungen und nicht allgemein verfügbar.

Mit dem von der Fa. Dräger für den Respirator Babylog 8000 entwickelten Verfahren zur FRC Messung mittels Tracergastechnik steht erstmals eine kommerzielle Messtechnik zur FRC-Messung bei beatmeten Neugeborenen zur Verfügung. Verwendet wird Heptafluorpropan (HFP) in einer Konzentration von 0.8%, welches unter anderem auch als inertes medizinisches Gas in Dosier-Aerosol-Inhalatoren als Treibgas verwendet wird¹³.

Diese Messtechnik ist in unserer Klinik umfassend sowohl an mechanischen Lungenmodellen als auch bei lungengesunden und surfactant-depletierten Ferkeln untersucht worden^{14,15}. Dabei konnte eine hohe Messgenauigkeit (<3% im interessierenden FRC-Bereich) und eine sehr gute Reproduzierbarkeit (VC<4%) nachgewiesen werden¹⁴. Das Messverfahren wurde in-vivo mit simultan durchgeführten Lungenvolumenbestimmungen mittels CT¹⁶ validiert, da eine standardisierte Referenzmethode für dieses Alter bisher nicht zur Verfügung steht. Die Untersuchungen ergaben eine sehr enge Korrelation der mit beiden Verfahrenen gemessenen Lungenvolumina ($r=0.886$). Die Abweichungen zwischen beiden Messverfahren waren rein zufällig und statistisch nicht signifikant¹⁶.

Der apparative Totraum der Messtechnik liegt zurzeit noch bei ca. 4,5ml. Um eine ausreichende alveoläre Ventilation sicherzustellen, muss das Atemzugvolumen deutlich größer als der apparative Totraum sein. Aus diesem Grund ist die Messtechnik erst bei Neugeborenen mit einem Körpergewicht >2500g und einem Atemzugvolumen >15ml einsetzbar.

Die funktionelle Residualkapazität FRC (das ist die Luftmenge in der Lunge, die am Ende der Expiration in der Lunge verbleibt und mit den Atemwegen kommuniziert) ist das intrapulmonale Luftvolumen als Resultante aus dem Kräftegleichgewicht zwischen den Retraktionskräften der Lunge und Gerüststabilität des Thorax. Die FRC besitzt zwei wesentliche Funktionen:

1. Bildung des günstigsten basalen Dehnungszustandes des Thorax-Lungensystems (Einstellung der optimalen Atemmittellage unmittelbar oberhalb des alveolären Eröffnungsdruckes) zur Optimierung der Atemmechanik und
2. Herstellung eines Alveolargasvolumens, das die ventilatorisch bedingten Schwankungen der Alveolargaskonzentrationen abpuffert und eine ausreichend große alveoläre Oberfläche für den Gasaustausch sichert.

Nach erfolgreicher Lungenbelüftung postnatal ist die FRC eine entscheidende pulmonale Funktionsgröße, die u.a. von der morphologischen Reife, von respiratorischen Anpassungsprozessen sowie von der verfügbaren Surfactantmenge oder Surfactantfunktionsstörungen bestimmt wird. Die Lungendehnbarkeit CL variiert mit Änderungen der funktionellen Residualkapazität FRC, des Atemzugvolumen V_T und des PEEP-Niveaus. Eine verminderte FRC erlaubt eine Einschätzung des

Schweregrades des Atemnotsyndroms, ist ein guter Prädiktor mit hoher Sensitivität und Spezifität für eine erforderliche Surfactanttherapie und erlaubt eine optimale Steuerung der Beatmung ohne Gefahr einer Überdehnung der Lunge.

Ziel der klinischen Studie ist es, durch Einsatz dieser neuen Messtechnik erstmals den Einfluss einer thorako-abdominellen Operation auf die FRC bei Neugeborenen mit einem Körpergewicht >2500g zu erfassen, um damit eine Grundlage für die Optimierung der postoperativen maschinellen Beatmung zu liefern. Neben dem Lungenvolumen soll dabei die Homogenität der alveolären Ventilation gemessen

Literatur:

1. Jonmarker C, Larsson A, Werner O. Changes in lung volume and lung-thorax compliance during cardiac surgery in children 11 days to 4 years of age. *Anesthesiology* 1986; 65: 259-65.
2. Lugo N et al. Lung volume histograms after computed tomography of the chest with three-dimensional imaging as a method to substantiate successful surgical expansion of the rib cage in achondroplasia. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 733-6.
3. Laubscher B, Greenough A, Dimitriou G, Davenport M, Nicolaides KH. Serial lung volume measurements during the perinatal period in infants with abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 497-9.
4. Dinger J, Peter-Kern M, Goebel P, Roesner D, Schwarze R. Effect of PEEP and suction via chest drain on functional residual capacity and lung compliance after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations in 5 patients. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1482-8.
5. Dimitriou G et al. Diaphragmatic function in infants with surgically corrected anomalies. *Pediatr Res* 2003; 54: 502-8.
6. Antunes MJ et al. Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1995; 96: 1117-22.
7. Kumar P, Leonidas JC, Ashtari M, Napolitano B, Steele AM. Comparison of lung area by chest radiograph, with estimation of lung volume by helium dilution during prone and supine positioning in mechanically ventilated preterm infants: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 219-22.
8. Shao H, Sandberg K, Sjoqvist BA, Hjalmarson O. Moment analysis of multibreath nitrogen washout in healthy preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 52-8.
9. Yuksel B, Greenough A, Chan V, Russell RR. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 197-200.
10. Vilstrup CT, Bjorklund LJ, Larsson A, Lachmann B, Werner O. Functional residual capacity and ventilation homogeneity in mechanically ventilated small neonates. *J Appl Physiol* 1992; 73: 276-83.
11. Schulze A, Schaller P, Topfer A, Kirpalani H. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small-volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Pediatr Res* 1994; 35: 494-9.
12. Dinger J, Topfer A, Schaller P, Schwarze R. Effect of positive end expiratory pressure on functional residual capacity and compliance in surfactant-treated preterm infants. *J Perinat Med* 2001; 29: 137-43.
13. Emmen HH et al. Human safety and pharmacokinetics of the CFC alternative propellants HFC 134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane) and HFC 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane) following whole-body exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 32: 22-35.
14. Proquitte H et al. FRC-Measurement by heptafluoropropane (HFP) in ventilated newborn lungs: in-vitro and in-vivo validation. *Crit Care Med* 2006; 35: 733-8.
15. Auwarter V, Proquitte H, Schmalisch G, Wauer R, Pragst F. Determination of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFP) in blood by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 574-6.
16. Elgeti T et al. Dynamic computed tomography of the neonatal lung: volume calculations and validation in an animal model. *Invest Radiol* 2005; 40: 761-5.

2.1 Sinnhaftigkeit der Studie und klinische Fragestellungen

Die Studie stellt einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Lungenentwicklung nach thorako-abdominellen Operationen und zur frühzeitigen Vermeidung von Lungenschädigungen dar. Die Messungen des Lungenvolumens vor und nach OP sollen dazu dienen, neue therapeutische Beatmungsstrategien zu entwickeln, die nach erfolgreichem Abschluss dieser Studie ggf. in randomisierten klinischen Studien an noch zu definierenden Patientenkollektiven geprüft werden müssten.

Folgende Fragestellungen stehen für diese Studie vorerst im Vordergrund.

Hauptfragestellung:

Welchen Einfluss hat ein thorako-abdomineller operativer Eingriff auf die quantitative Änderung des Lungenvolumens?

Nebenfragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat ein thorako-abdomineller operativer Eingriff auf die Homogenität der Lungenbelüftung (Berechnung von Inhomogenitäts-Indizes aus der Auswaschkurve)?
2. Wie ist der Verlauf der postoperativen Lungenvolumenänderung bis zur Extubation?
3. Lassen sich aus der Dynamik der Lungenvolumenänderung Extubationsentscheidungen ableiten?
4. Ist die eingesetzte Messtechnik am Patienten praktikabel?

2.3. Ethik

Ein Antrag an die Ethikkommission zur Durchführung wurde an der Charite gestellt. Eine Einwilligungserklärung der Eltern liegt vor (s. Anlage).

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki muss jeder Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter vor Einschluss in die klinische Studie, d.h. vor Durchführung jeglicher in Zusammenhang mit der klinischen Studie stehenden Aktivitäten (z.B. Gewinnung von Blutproben, Labortests etc.) schriftlich seine Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung erklären. Eine Teilnahme an der Studie ist nur dann möglich, wenn nach Aufklärung eine schriftliche Zustimmung der Eltern (informed consent) vorliegt.

Der Prüfarzt (OA Proquitté) klärt die gesetzlichen Vertreter der Patienten über die Art, das Ziel und die Risiken der klinischen Studie im Rahmen eines ausführlichen Gespräches auf. Der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter muss Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einschätzen können. Dem gesetzlichen Vertreter des Patienten wird eine Patienteninformation ausgehändigt, in der die Inhalte des Aufklärungsgespräches schriftlich zusammengefasst sind.

Dem Patienten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter muss genügend Zeit für die Entscheidung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, eingeräumt werden. Der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter muss die Einwilligungserklärung selbst datieren und unterschreiben und erhält eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Diese Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit zurückgezogen werden.

Aufklärung und Einwilligung gefährden nicht den Behandlungserfolg. Dies ist durch die im Prüfplan beschriebenen Sicherheitsmaßnahmen gewährleistet. Die Vorschriften des § 40 (4) AMG sowie des MPG mit seinen entsprechenden Vorschriften bei Untersuchung an Minderjährigen werden eingehalten.

2.4. Abschluss einer Versicherung

Für alle im Zusammenhang mit der FRC-Messung denkbaren Risiken übernimmt die Fa. Dräger die Produkthaftung für Ihr Gerät.

2.5. Geplante Dauer der Studie

Basierend auf dem Patientenaufkommen im Jahr 2005 wird für die geplante Studie eine Dauer von 12 Monaten einschließlich Vorbereitung und Auswertung veranschlagt (nach Erhalt des ethischen Votums).

3. Studienplanung

3.1. Studiendesign

Prospektive intraindividuelle Vergleichsstudie bei beatmeten Neugeborenen >2500g durch Messung der FRC vor und 3x nach einem geplanten thorako-abdominellen operativen Eingriff.

3.2. Patientenrekrutierung

Die Rekrutierungszeit beträgt 12 Monate ab Beginn der Studie. Die Rekrutierungszeit verkürzt sich, sollte das Rekrutierungsziel eher erreicht sein. Bereits während der Studie werden die klinischen, biometrischen und erhobenen Daten gesammelt und in einer Auswertungstabelle zusammengeführt.

Als verantwortlicher Neonatologe ist OA Dr. Proquitté zusammen mit der Studienschwester (Jessica Blank) und Fr. Freiburger für die Patientenrekrutierung und Datenerhebung zuständig (Case Report Form). Die Eingabe in die Datenbank erfolgt Passwort-geschützt.

Ein Daten-Monitoring stellt sicher, dass auch unerwartete Ereignisse wahrgenommen werden. Die Daten werden von den Mitarbeitern sofort erfasst und bei Bedarf gemäß den O'Brian-Fleming-Kriterien ausgewertet (O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 1997; 35(549):556), um über einen eventuellen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden.

Für die Studie erfasst werden alle Neugeborenen und Säuglinge mit einem Körpergewicht >2500g, bei denen ein thorako-abdomineller chirurgischer Eingriff notwendig ist (Definition der Ausgangspopulation) .

Einschlusskriterien sind:

- Körpergewicht >2500g,
- thorako-abdominelle Fehlbildungen mit Notwendigkeit zur Operation
- schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern.

Ausschlusskriterien sind:

Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn

- keine Einwilligungserklärung der Eltern vorliegt,
- Fehlbildungen ohne OP-Indikation vorliegen,
- bei einem der 4 Untersuchungszeitpunkte keine FRC-Messung zu möglich war

Patienten können aus den folgenden Gründen vorzeitig aus der klinischen Studie Prüfung ausscheiden:

- auf Wunsch des gesetzlichen Vertreters (Widerruf der Einwilligungserklärung);

- falls nach Ermessen des Prüfarztes die Gesundheit des Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse, Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen, die nach Eintritt in die klinische Prüfung aufgetreten sind, gefährdet ist,
- bei nachträglicher Feststellung eines bereits bei Einschluss erfüllten Ausschlusskriteriums oder Neuauftreten eines Ausschlusskriteriums während der klinischen Prüfung.

3.4. Messablauf:

Jede FRC-Messung erfolgt nach dem gleichen Schema:

1. Transport des kalibrierten Messplatzes zum Kind
2. Dekonnection des bisherigen Beatmungsgerätes und Anschluss an das Beatmungsgerät vom Messplatz
3. Abwarten eines steady state (Atemmechanik, Blutgase) bzw. mindestens 20min
4. Durchführung von mindestens 3 konsekutiven FRC-Messungen wobei die Differenz zwischen inspiratorisch und expiratorisch gemessenen FRC <20% betragen muss, anderenfalls ist der gesamte Messzyklus zu wiederholen.
5. Speicherung aller Messwerte für die retrospektive Berechnung der Inhomogenitäts-Indizes.
6. Nach erfolgreichen FRC-Messungen ggf. Anschluss an das alte Beatmungsgerät mit gleichen Parametereinstellungen. Mindestens 20 min Kontrolle, ob sich die Ausgangswerte in der Atemmechanik und den Blutgasen wieder einstellen.

Messzeitpunkte:

Es sind für jeden Patient 4 Messzeitpunkte vorgesehen (s. Datenprotokoll)

1. unmittelbar vor OP
2. binnen 24h nach OP
3. 96-120h nach OP
4. Unmittelbar vor Extubation

Qualitätssicherung

Zur Qualitätssicherung der FRC-Messung werden vor jeder Messung die Volumen und HFP-Kalibrierung wie vom Hersteller empfohlen vorgenommen. Außerdem wird vor jedem Patienteneinsatz eine FRC-Referenzmessung an einem Lungenmodell vorgenommen. Die mittleren Abweichungen zwischen Messwert und Modellwert sollten 5% nicht übersteigen.

Verantwortlich für die Vorbereitung, Durchführung der FRC-Messungen und Nachbereitung der FRC-Messungen ist OA Dr. Proquitté (zusammen mit der Doktorandin)

3.5. Datenanalyse

Neben der primären Zielgröße der Studie (FRC vor und nach OP) werden folgende sekundäre Größen (deskriptive Statistik) erfasst und ausgewertet (s. Datenprotokoll):

1. Patientendaten (z.B. Geschlecht, Alter, Gewicht, Länge, pränatale Glucokortikoide, Surfactanttherapie)
2. Geburtshilfliche Daten (z.B. Entbindungsmodus)
3. Angabe zur OP (z.B. Art der OP, Dauer,...)
4. Beatmungsparameter (PIP, PEEP, f, Flow,...)
5. Atemmechanische Parameter (V_T , C_{rs} , R_{rs} ,...)
6. Blutgase (pO_2 , pCO_2)
7. Parameter zur Homogenität der Ventilation (Inhomogenitäts-Indizes LCI, M_1/M_0 , M_2/M_0 , $AMDN_1$, $AMDN_2$)

8. Zwerchfellstand nach Röntgenbild
9. AFD bei Entlassung (FRC_{body} , V_T , f , AMV , R_{resp} , C_{resp} , ...)

Bis auf die Inhomogenitäts-Indizes werden alle anderen Parameter routinemäßig erfasst und für diese Studie nur zusätzlich protokolliert.

Die Datenerfassung und Beurteilung erfolgt unmittelbar nach jeder Messung in der Klinik für Neonatologie (Verantwortlich: Jessica Blank). Damit ist sichergestellt, dass auch unerwartete Ereignisse wahrgenommen werden, um über einen eventuellen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden (Verantwortlich: Studienleitung).

Das KKS der Charité ist über die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie informiert.

Bis auf die Inhomogenitäts-Indizes werden alle anderen Parameter routinemäßig erfasst und für diese Studie nur zusätzlich protokolliert.

Die Datenerfassung und Beurteilung erfolgt unmittelbar nach jeder Messung in der Klinik für Neonatologie (Verantwortlich: Jessica Blank). Damit ist sichergestellt, dass auch unerwartete Ereignisse wahrgenommen werden, um über einen eventuellen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden (Verantwortlich: Studienleitung).

Das KKS der Charité wird über die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie informiert.

3.6. Stichprobenplanung

Das **Primäre Zielkriterium** (konfirmatorische Statistik) der Studie ist die FRC-Änderung nach thorako-abdominellen Eingriffen. Darauf basiert auch die Stichprobenplanung:

Angenommen wird ein sicherer Nachweis einer FRC-Änderung um mindestens $\delta=5\%$ und einer biologischen FRC-Variabilität (intraindividuelle Variationskoeffizient VC) von 5.6% (Median VC aller bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen). Bei vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten von $\alpha=0.05$ (zweiseitig) und $\beta=0.05$ (einseitig, Power=95%) ergibt sich für den zweiseitigen paarigen t-Test (A. Benner: Fallzahlschätzung für klinische Studien. DKFZ):

$$n \geq (t_{1-\alpha, n-1} + t_{1-\beta, n-1})^2 \left(\frac{\sigma}{\Delta} \right)^2 = (t_{1-\alpha, n-1} + t_{1-\beta, n-1})^2 \left(\frac{VC}{\delta} \right)^2$$

Die iterative Fallzahlschätzung ergibt $n=18.3$, also sind mindestens 19 Patienten zu erfassen.

Basierend auf früheren Erfahrungen ist bei diesen Patienten mit einer Ausfallrate (z.B. wenn nicht alle FRC-Messungen durchführbar sind) von ca. 30% zu rechnen. Damit beträgt die Gesamtanzahl **der zu rekrutierenden Patienten N=25**.

3.7. Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung werden alle im Untersuchungszeitraum in Frage kommenden Patienten, sowie auch die abgebrochenen Studienteilnehmer einbezogen, um auch eine Re-Analyse zu ermöglichen (intended to treat-Analyse).

Unterschiede in kategorialen Daten werden mit Fisher's Exact-Test untersucht. Der Einfluss der OP auf die gemessenen metrischen Parameter werden mit dem paarigen bzw. unpaarigen t-Test analysiert. Um Confounder nachzuweisen (SSW, Geburtsgewicht, Geschlecht, Art der OP) wird eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) vorgenommen. Bei nicht-normalverteilten Parametern erfolgt die Auswertung mit dem Wilcoxon oder Mann-Whitney U-Test. Als Signifikanzniveau wird ein $p=0.05$ festgelegt.

Die statistische Auswertung nach Abschluss der Studie erfolgt in der Klinik für Neonatologie (CCM).
Verantwortlich: PD Dr. G. Schmalisch

Die statistische Auswertung der primären Zielgröße (FRC-Messung) soll so präsentiert werden, dass eine einfache Interpretation ihrer klinischen Bedeutung möglich ist. Neben den Mittelwerten der FRC-Änderungen nach OP und ihrer statistischen Signifikanz werden auch die Konfidenzintervalle der FRC-Änderungen angegeben. Es wird dargelegt, inwiefern statistisch signifikante Ergebnisse auch von klinischer Relevanz sind

3.8. Abbruchkriterien

Die Studie wird beendet, wenn die geplante Anzahl von vollständig auswertbaren Protokollen vorliegt.

Ein **vorzeitiger Studienabbruch** ist aber auch vorgesehen, wenn

- im Rahmen dieser klinischen Prüfung mit der hier verwendeten Methode der FRC-Messung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, für die ein mit hinreichender Sicherheit begründeter Kausalzusammenhang zur Methode angenommen werden muss, gehäuft auftreten und eine erhöhte Gefährdung weiterer in dieser klinischen Studie eingeschlossener oder noch einzuschließender Patienten nicht auszuschließen ist,
- sich im Verlauf dieser klinischen Prüfung der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis derartig verändert hat, dass eine Fortsetzung ethisch nicht mehr vertretbar ist.

6. Ressourcen:

6.1. Beteiligte Mitarbeiter der Charité

An der Durchführung der geplanten Untersuchungen sind folgende Mitarbeiter beteiligt:

| Name/Titel | Tätigkeit | Anschrift |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Wauer, Roland Prof. Dr. med. | Studienleitung/Klinikdirektor | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Proquitté, Hans Dr. med. | Oberarzt | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Hammer, Hannes Dr. med. | Oberarzt | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Schmalisch, Gerd PD Dr. sc. nat | Biophysiker, Oberassistent | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Röhr, Charles Dr. med. | Assistenzarzt | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Jessica Blank, MDA | Dokumentationsassistentin | Klinik für Neonatologie (CCM) |
| Odine Freiberger, Cand med. | Doktorandin | Charité |

6.2. Apparative Voraussetzungen

Für die FRC-Messung ist der Aufbau einer transportablen Mess- und Beatmungseinheit notwendig. Voraussetzung für die Durchführung der Studie ist daher die Bereitstellung des Beatmungsgerätes Babylog 8000 Plus (SW 5.0 plus) und der erforderlichen Mess- und Auswertetechnik für die FRC-Messung durch die Fa. Dräger. (Verantwortlich: Fa. Dräger)

Vor jeder Patientenuntersuchung ist eine Validierung der FRC-Messung vorgesehen. Hierfür steht ein Spritzenmodell (federbelastete Glasspritze, angefertigt vom wissenschaftlichen Gerätebau der Charité) zur Verfügung.

Ansonsten wird keine weitere apparative Messtechnik zur Durchführung der FRC-Messung benötigt.

6.3. Kostenabschätzung

Für die Durchführung einer einzelnen FRC-Messung wird folgender Zeitaufwand geplant (in Stunden).
Der angesetzte Stundenlohn entspricht den Charité-Vorgaben.

| Tätigkeit | Doktorandin | MDA Blank | OA Dr. Proquitté /Dr. Röhr | OA Dr. Hammer | PD Dr. Schmalisch | ∑ h |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----------------------------------|------------------|----------------------|-------------|
| Vorbereitung: (Aufbau, warmlaufen lassen, Eichung, ... Aufbau des Messplatzes am Patienten Patientenvorbereitung, Elternaufklärung) | 2 | - | 1 | 0.5 | | 3.5 |
| FRC-Messung (3x): (Patientenanschluss, Abwarten der Adaptation, mindestens 3 HFP-Ein- und Auswaschungen) Messung der Atemmechanik | 2 | - | 1 | - | | 3 |
| Nachbereitung: (Abbau, Desinfektion, Stabilisierung des Patienten, Fortsetzung der Therapie..) off-line Auswertung (VI Indizes) | 2 | - | 1 | 0.5 | 0.5 | 4 |
| Datenerfassung Eingabe der Protokollbögen, Vorbereitung der Auswertung | - | 1 | | - | 0.5 | 1.5 |
| Summe (h) | 6 | 1 | 3 | 1 | 1 | 12 |
| Stundenlohn | 12€ | 24€ | 34€ | 34€ | 34€ | |
| Gesamt | 72€ | 24€ | 102€ | 34€ | 34€ | 266€ |

Insgesamt sind 4x25=100 Messungen durchzuführen. Die Personalkosten aller FRC-Messungen betragen damit 100*266€, was einer Gesamtsumme von **26 600€** entspricht

Darüber hinaus sind folgende Zeitplanungen (in h) für die Studienvorbereitung, Auswertung und Nachbereitung notwendig.

| Tätigkeit | Doktorandin | MDA Blank | Ärztliches und wissenschaftl. Personal | Σ h |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|----------------------------------------|----------------|
| Studienplanerstellung, Entwurf des Protokollbogens, Antrag an Ethikkommission. Aufklärungsbogen Abstimmung mit AVD der Charité Anfertigung des Vertragsentwurfs | 10 | 20 | 60 | 90 |
| Daten-Auswertung und Präsentation der Ergebnisse | 10 | 40 | 80 | 130 |
| Vortrags- und Publikationserstellung, englische Bearbeitung, Einreichung | 10 | 10 | 100 | 120 |
| | | | | |
| | | | | |
| Summe (h) | 30 | 70 | 240 | 340 |
| | | | | |
| Stundenlohn | 12 | 24€ | 34€ | |
| | | | | |
| Gesamt | 360€ | 1 680€ | 8 160€ | 10 200€ |

Hinzu kommen noch folgende Festkosten:

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| • Verbrauchskostenpauschale (Austausch der Beatmungssysteme, Desinfektion der Sensoren,....) | 4 000€ |
| • Antragsgebühr für Ethikkommission | 1 600€ |
| • Reisekostenzuschuss für 2 internationale Kongresse zur Ergebnispräsentation | 1 500€ |
| • Druckkosten für Publikation einschl. engl. Bearbeitungsgebühr | 750€ |
| Gesamt: | 7 850 € |

Finanzielle Gesamtaufwendung für die Durchführung der klinischen Studie:

| Kostenart | Betrag |
|-------------------------------|--------------------|
| 100 FRC Messungen | 26,600.00 € |
| Studienplanung und Auswertung | 10,200.00 € |
| Festkosten | 7,850.00 € |
| gesamt | 44,650.00 € |
| 16% Mwst | 7,144.00 € |
| 5% Overhead | 2,230.50 € |
| Gesamtkosten | 54,026.50 € |

7. Zusammenfassung

Die Kenntnis des Lungenvolumens ist eine entscheidende Voraussetzung zur Beatmungsoptimierung und zur Vermeidung von Lungenschäden (Volu-Trauma). Bei Neugeborenen war dies bisher nur qualitativ durch Röntgenaufnahmen möglich, da die Messtechnik für quantitative Messungen fehlte. Über den Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das postoperative Lungenvolumen bei Neugeborenen und die optimale postoperative Beatmung ist daher noch wenig bekannt.

Mit dem durch die Fa. Dräger für den Respirator Babylog 8000 entwickelten Verfahren zur FRC-Messung mittels Tracergastechnik steht erstmals eine kommerzielle Messtechnik zur FRC-Messung bei beatmeten Neugeborenen und Säuglingen zur Verfügung, die aber gegenwärtig wegen des zusätzlichen apparativen Totraumes erst bei Patienten >2500g einsetzbar ist.

Ziel der klinischen Studie ist es, durch Einsatz dieser neuen Messtechnik erstmals den Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf die FRC bei Neugeborenen >2500g zu erfassen, um damit eine Grundlage für die Optimierung der postoperativen maschinellen Beatmung zu liefern. Neben dem Lungenvolumen soll dabei der Einfluss der Operation auf die Homogenität der alveolären Ventilation untersucht werden.

Berlin, den 17.02.2006

Prof. Dr. R.R. Wauer
Studienleitung

PD Dr. G. Schmalisch
Biometrie

OA Dr. H. Proquitté
Neonatologischer Leiter

Anhang II: Datenerhebungsbogen

FRC-Studie

Studien- ID

Demographische Daten

Name, Vorname Geschlecht m w

Geburtsdatum Uhrzeit : Gestationsalter [Wochen] +

Geburtsgewicht [g]

Geburtsklinik CCM/Charité extern

Diagnosen des Kindes:

Gastroschisis Omphalocele Ösophagusatresie

CDH Vitium Cordis

Sonstige

Daten der Mutter

Geburtsjahr

Raucherin nein ja

Drogenkonsum nein ja

Prä/ intrapartale Infektion nein ja

Prä/ intrapartale Antibiotika nein ja

Oligohydramnion nein ja

Steroidtherapie nein ja

Schwangerschafts-
komplikationen nein ja

Welche ?

Daten des Kindes

NA-ph , Apgar 1 min 5 min 10 min

Einling Mehrling Sectio nein primär sekundär

Sauerstoff nein < 0,4 FiO₂ > 0,4 FiO₂

Atemunterstützung nein ja

Wenn Intubation, Datum Uhrzeit :

Surfactant nein ja

Kon natale Infektion (≤ 72. Lbst.) nein ja

Nachweis klinisch mikrobiologisch Labor

Antibiotikagabe nein ja

Dauer [d]

Studien- ID

Operation

Datum Ort im Operationsaal auf Station

Beginn : Ende :

Dauer Anästhesie [min]

Studienparameter

| | Prae OP | 24h post OP | 96-120h post OP | Vor Extubation |
|--------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-----------------|----------------|
| Gewicht (g) | | | | |
| Blutgase: | PaO ₂ (mmHg) | | | |
| | PaCO ₂ (mmHg) | | | |
| | pH | | | |
| | BE | | | |
| | Arteriell = 1, kapillär = 2 | | | |
| Kreislaufparameter: | Blutdruck (mmHg) | | | |
| | Herzfrequenz (/min) | | | |
| | SaO ₂ (%) | | | |
| | Temperatur (°C) | | | |
| Beatmungsparameter: | PIP (cm H ₂ O) | | | |
| | PEEP (cm H ₂ O) | | | |
| | AF (l/min) | | | |
| | ti | | | |
| | Texsp. (s) | | | |
| | Leck (%) | | | |
| Atemmechanik: | C (ml/kPa) | | | |
| | R (kPa/l/s) | | | |
| FRC-Messung: | V _T (ml) | | | |
| | FRC (ml) | | | |
| | V _d (ml) | | | |
| Inhomogenität-Indizes: | LCI | | | |
| | M ₁ /M ₀ | | | |
| | M ₂ /M ₀ | | | |
| | AMDN ₁ | | | |
| | AMDN ₂ | | | |
| Rö-Thorax Zwerchfellstand (Rippe) : | links | | | |
| | rechts | | | |
| Tubus: | Durchmesser (ch) | | | |
| | Länge (cm) | | | |

Studien- ID

Entlassung

Entlassung nach Hause

Verlegung in anderes Krankenhaus

Liegedauer (d)

Entlassungsgewicht (g)

Beatmungsdauer [d]

CPAP [d]

O₂- Gabe [d]

CT nein ja

AFD nein ja

AFD-Ergebnisse

1. Bodysplethysmografie

| | Mittelwert der Messwerte | CV |
|---------------------------|--------------------------|----|
| R _{aw} (kPa/l/s) | | |
| FRC _{pleth} (ml) | | |

2. Single-breath-Test

| | Mittelwert der Messwerte | CV |
|---------------|--------------------------|----|
| Crs (ml/kPa) | | |
| Rrs (kPa/l/s) | | |

3. Flow-Through-Technik (FTT)

| | Mittelwert der Messwerte | CV | Perzentile |
|-----------------------------|--------------------------|----|------------|
| Atemzugvolumen (ml) | | | |
| Atemfrequenz (/min) | | | |
| Atemminutenvolumen (ml/min) | | | |
| Gemittelte Atemschleife | | | |

4. RTC-Technik

| | Messwert | CV |
|---------------------------------------------|----------|----|
| Vmax FRC (ml/sec) | | |
| Partielle expiratorische Fluß-Volumen-Kurve | | |

5. Kapnografie

Endexpiratorische CO₂-Spannung (P_{alveolär} CO₂) mmHg

Kapnogramm

6. Blutgasanalyse

pH BE PCO₂ mmHg PO₂ mmHg

Abgeleitete Größen:

Alveolo – kapilläre pCO₂-Differenz mmHg

Datum

Unterschrift

FRC-Studie

Seite 3

Anhang III: Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. R. R. Wauer, meinem Doktorvater, für die Überlassung des interessanten Themas sowie die Anmerkungen zur Gestaltung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Proquitté, meinem direkten Ansprechpartner und Betreuer, der durch seine tatkräftige Unterstützung und Vorschläge zum Gelingen der Dissertation beigetragen hat.

Herrn PD Dr. G. Schmalisch danke ich für die ausdauernde Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der gesammelten Daten. Allen Mitarbeitern der Klinik für Neonatologie Campus Charité Mitte möchte ich für ihre Geduld und Unterstützung während der Messungen meinen Dank aussprechen. Im Besonderen Silke Wilitzki, die als Ruhepol der AFD stets eine helfende Hand und ein offenes Ohr bereithielt.

Für die wertvollen Anregungen bezüglich meiner Arbeit und aufbauenden Worte möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester Karolin sowie Stefanie Burmeister danken. Sie waren von Beginn an stets an meiner Seite, halfen mir die ein oder andere Denkblockade zu vertreiben und mein Ziel zu verfolgen.

Anhang IV: Lebenslauf

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

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

Anhang V: Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Odine Freiburger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Einfluss thorako-abdomineller Operationen auf das Lungenvolumen bei beatmeten Neugeborenen" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation 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.

Berlin, den 17.12.2012

Odine Freiburger

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Odine Freiberger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: The effect of surgery on lung volume and conventional monitoring parameters in ventilated newborn infants.

Proquitté H, Freiberger O, Yilmaz S, Bamberg C, Degenhardt P, Roehr CC, Wauer RR, Schmalisch G, "The effect of surgery on lung volume and conventional monitoring parameters in ventilated newborn infants", Eur Respir J. 2010; 35(5):1072-8.

Mitbeteiligung als Doktorandin bei der klinischen Versuchsdurchführung.

Datensammlung sowie deren Auswertung und Präsentation.

Berlin, den 17.12.2012

PD. Dr. Hans Proquitté

Berlin, den 17.12.2012

Odine Freiberger