

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

DISSERTATION

Einfluss der Totraumreduzierung des Beatmungstubus auf den  
Gasaustausch bei surfactantdepletierten Ferkeln

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rena Wendel

aus Salzwedel

Datum der Promotion: 14.02.2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen mit respiratorischer Insuffizienz</b>	<b>4</b>
2.1.	Klinische Bedeutung des neonatalen Atemnotsyndroms	4
2.1.1.	Ursachen des neonatalen Atemnotsyndroms	4
2.1.2.	Anteil des neonatalen Atemnotsyndroms an der neonatalen Morbidität und Mortalität	6
2.1.3.	Prävention und Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms	6
2.2.	Maschinelle Beatmung von Neugeborenen und Säuglingen	9
2.2.1.	Invasive Beatmungsformen	9
2.2.1.1.	Druckkontrollierte Beatmung	10
2.2.1.2.	Volumenkontrollierte Beatmung	10
2.2.1.3.	Patientengetriggerte Beatmung	11
2.2.1.4.	Beatmung mit Volumengarantie	12
2.2.2.	Ursachen der <i>ventilator-induced lung injury</i>	13
2.2.3.	Bedeutung des Beatmungsmonitorings	15
2.3.	Endotracheale Intubation	17
2.3.1.	Historische Entwicklung des Endotrachealtubus	17
2.3.2.	Indikationen und Gefahren der endotrachealen Intubation	18
2.3.3.	Geblockte und ungeblockte Beatmungstuben und ihre Eigenschaften	20
2.3.4.	Entwicklung des <i>ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube</i>	22
2.4.	Schlussfolgerungen und Aufgabenstellung	24
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3.1.	In-vitro-Widerstandsmessungen an einem Lungenmodell	25
3.1.1.	Versuchsanordnung	25
3.1.2.	Berechnung des Tubuswiderstandes	27
3.1.3.	Messablauf	28
3.2.	In-vivo-Untersuchungen zum Gasaustausch im beatmeten Tiermodell	29

3.2.1.	Versuchstiere	29
3.2.2.	Verwendete Tubusadapter	29
3.2.3	Messaufbau	31
3.2.4.	Prämedikation und Präparation	32
3.2.5.	Bronchoalveoläre Lavage	33
3.2.6.	Maschinelle Beatmung vor, während und nach bronchoalveolärer Lavage	34
3.2.7.	Versuchsprotokoll	34
3.3.	Statistische Auswertung	36
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1.	In-vitro-Widerstandsmessungen	38
4.1.1.	Vergleich der geometrischen Abmessungen und Toträume der untersuchten Beatmungstuben	38
4.1.2.	Strömungswiderstände der Beatmungstuben	39
4.1.3.	Flowabhängigkeit des Tubuswiderstandes	40
4.2.	In-vivo-Untersuchungen der beatmeten Ferkel	42
4.2.1.	Apparative Toträume der verwendeten Adapter bei den In-vivo-Untersuchungen	42
4.2.2.	Änderungen der Blutgaswerte in Abhängigkeit vom verwendeten Adapter	43
4.2.3.	Einfluss des Körpergewichtes auf die Änderung der Blutgaswerte	46
4.2.4.	Einfluss der initialen arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke auf den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckabfall	47
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1.	Beatmungsmonitoring bei Frühgeborenen und Säuglingen	49
5.2.	In-vitro-Messungen	51
5.2.1.	Tubuswiderstände	51
5.2.2.	Turbulente Strömungen im Beatmungstubus	54
5.2.3.	Limitierungen der Widerstandsmessungen	56
5.3.	In-vivo-Untersuchungen	58
5.3.1.	Einfluss der Totraumreduktion auf den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck	58

5.3.2.	Vor- und Nachteile des <i>ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube</i>	62
5.3.3.	Limitierungen der In-vivo-Kolobow-Versuchsreihe am beatmeten Ferkel	64
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Referenzliste</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	-	Außendurchmesser
AF	-	Atemfrequenz
BAL	-	Bronchoalveoläre Lavage
BE	-	<i>Base excess</i>
BGA	-	Blutgasanalyse
BL	-	Babylog(-Adapter)
BPD	-	Bronchopulmonale Dysplasie
CMV	-	<i>Continuous mandatory ventilation</i>
CO <sub>2</sub>	-	Kohlenstoffdioxid
CPAP	-	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CSV	-	<i>Continuous spontaneous ventilation</i>
ELBW	-	<i>Extremely low birth weight</i> (Geburtsgewicht < 1000 g)
ETT	-	Endotrachealtubus
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	-	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	-	Funktionelle Residualkapazität
HFNC	-	<i>Humidified high-flow nasal cannulas</i>
η <sub>AL</sub>	-	Viskosität der Atemluft
ID	-	Innendurchmesser
IPPV	-	<i>Intermittent positive pressure ventilation</i>
IQR	-	<i>Inter quartile range</i> = Interquartilsabstand
KB	-	Kolobow(-Adapter)
KG	-	Körpergewicht
I	-	Länge
LFNC	-	<i>Low-flow nasal cannulas</i>
M	-	Mallinckrodt(-Endotrachealtubus)
MMV	-	<i>Mandatory minute ventilation</i>
MW	-	Mittelwert
nANS	-	Neonatales Atemnotsyndrom
nBiPAP	-	<i>Nasal bilevel positive airway pressure</i>
nHFV	-	<i>Nasal or nasopharyngeal high-frequency ventilation</i>
NAVA	-	<i>Neurally adjusted ventilatory assist</i>

P	-	Portex(-Endotrachealtubus)
$p_a\text{CO}_2$	-	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
$p_a\text{O}_2$	-	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAV	-	<i>Proportional assisted ventilation</i>
PEEP	-	<i>Positive end-expiratory pressure</i>
PIP	-	<i>Peak inspiratory pressure</i>
PSV	-	<i>Pressure support ventilation</i>
$r_i$	-	Innenradius
$R_{\text{Tubus}}$	-	Tubuswiderstand
$RR_{\text{dia}}$	-	Diastolischer Blutdruck
$RR_{\text{sys}}$	-	Systolischer Blutdruck
$S_a\text{O}_2$	-	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	-	Standardabweichung
SIMV	-	<i>Synchronized intermittent mandatory ventilation</i>
SIPPV/AC	-	<i>Synchronized intermittent positive pressure ventilation/assist-control</i>
SSW	-	Schwangerschaftswoche
UTTS-T-ETT	-	<i>Ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube</i>
V	-	Vygon(-Endotrachealtubus)
$V_{\text{Dapp}}$	-	<i>Apparatus deadspace volume</i> = Apparativer Totraum
VC	-	Variationskoeffizient
VG	-	<i>Volume guarantee mode</i>
VILI	-	<i>Ventilator-induced lung injury</i>
VLBW	-	<i>Very low birth weight</i> (Geburtsgewicht < 1500 g)
$V_T$	-	<i>Tidal volume</i> = Atemzugvolumen
VTV	-	<i>Volume-targeted ventilation</i>
WD	-	Wanddicke

## Abstrakt

**Hintergrund:** Der Tubuswiderstand und der apparative Totraum sind wesentliche Kenngrößen eines Endotrachealtubus (ETT), die sich invers zueinander verhalten und bei der Beatmung Frühgeborener zu einer Beeinträchtigung des Gasaustausches führen können. Die Forschungsgruppe um Kolobow entwickelte 2003 einen *ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube* (UTTS-T-ETT). Der vergrößerte Innendurchmesser und das integrierte Y-Stück, das den in- und expiratorischen Schenkel trennt, bewirken eine Reduktion des Tubuswiderstandes und des Totraumes. Allerdings ist damit die heute übliche In-line-Flowmessung nicht mehr möglich. Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, im Rahmen einer In-vitro- und einer In-vivo-Studie die Überlegenheit des UTTS-T-ETT im Vergleich zu Standard-ETT mit angeschlossenem Flowsensor hinsichtlich Tubuswiderstand und Totraum zu untersuchen.

**Methoden:** Die Untersuchung der Tubuswiderstände des UTTS-T-ETT und von Standard-ETT (Portex, Vygon und Mallinckrodt) erfolgte unter Beatmung an einem Lungenmodell (50 ml-Faltenbalg; Compliance von 0,6 ml/kPa) bei einem Respiratorflow von 6 l/min und 8 l/min. Die Tuben wiesen inklusive ETT-Konnektor eine standardisierte Länge von 12,6 cm auf.

Die Untersuchung des Einflusses der Totraumreduktion des UTTS-T-ETT im Vergleich zu einem konventionellen Beatmungssystem auf den Gasaustausch erfolgte im Rahmen einer *Crossover-Studie* an 14 tracheotomierten surfactantdepletierten Ferkeln (Lebensalter <12 h; Körpergewicht 705 g bis 1200 g). Die Tiere wurden abwechselnd 15 min mit einem Standardbeatmungssystem oder dem UTTS-T-ETT beatmet. Der Innendurchmesser des ETT betrug für beide Systeme 3,6 mm. Der Totraum des Standardbeatmungssystemes (3,0 ml) war im Vergleich zum Totraum des UTTS-T-ETT (1,34 ml) mehr als doppelt so groß.

**Ergebnisse:** Der UTTS-T-ETT wies mit  $98,25 \pm 0,43$  cmH<sub>2</sub>O/l/s und  $102,63 \pm 0,86$  cmH<sub>2</sub>O/l/s bei einem Respiratorflow von 6 l/min bzw. 8 l/min den niedrigsten Tubuswiderstand auf. Entgegen bisherigen Publikationen konnte gezeigt werden, dass die Tubuswiderstände der Standard-ETT kaum höher im Vergleich zu denen des UTTS-T-ETT waren mit Abweichungen <7 % bei 6 l/min und <6 % bei 8 l/min.

Die In-vivo-Untersuchungen zum Gasaustausch am Tiermodell zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung bei Einsatz des UTTS-T-ETT nur bei den kleineren Tieren (Körpergewicht <900 g). Der  $p_a\text{CO}_2$  konnte um 11 % ( $p < 0,01$ ) gesenkt werden, wobei der  $p_a\text{CO}_2$ -Abfall eine positive Korrelation zum  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswert ( $p < 0,05$ ) aufwies. Der  $p_a\text{O}_2$  stieg um 8,7 % ( $p < 0,05$ ) und die  $S_a\text{O}_2$  um 2,2 % ( $p < 0,05$ ) an.

**Schlussfolgerung:** Die durchgeführten Untersuchungen zeigten eine Reduktion des Tubuswiderstandes und des apparativen Totraumes beim Einsatz des UTTS-T-ETT im Vergleich zu Standard-ETT mit angeschlossenem Flowsensor. Bei dem verwendeten Tiermodell war der Einfluss auf den Gasaustausch jedoch gering, so dass ein mit Einsatz des UTTS-T-ETT derzeit einhergehender Verzicht auf das Volumenmonitoring nicht gerechtfertigt erscheint.



## Abstract

**Background:** Tube resistance and apparatus dead space are essential parameters of an endotracheal tube (ETT). They are inversely correlated and may result in impaired gas exchange in the ventilation of premature infants. In 2003, Kolobow and his research team developed an *ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube* (UTTS-T-ETT). This tube's increased internal diameter and integrated Y piece separating the inspiratory and expiratory limb of the ventilator circuit reduce both tube resistance and dead space. However, by inserting the Y piece use of a conventional in-line flow sensor for volume monitoring is no longer possible. The aim of this doctoral thesis was - based on an in-vitro and an in-vivo study - to investigate the superiority of the UTTS-T-ETT compared with standard ETT with connected flow sensor in terms of tube resistance and dead space.

**Methods:** Tube resistances of the UTTS-T-ETT and of the standard ETT (Portex, Vygon and Mallinckrodt) were investigated by ventilating a lung model (50 ml bellows; compliance 0.6 ml/kPa) at a respirator flow of 6 l/min and 8 l/min. The tubes including ETT connector had a standardized length of 12.6 cm.

The impact of the UTTS-T-ETT's dead space reduction on gas exchange, compared with a conventional ventilation system, was analyzed in a crossover trial in 14 tracheotomized surfactant depleted piglets (aged <12 hours; body weight 705 g to 1200 g). The animals were ventilated alternately for 15 minutes by either a standard ventilation system or the UTTS-T-ETT. In both systems the internal diameter of the ETT was 3.6 mm. Compared with the dead space of the UTTS-T-ETT (1.34 ml), the dead space of the standard ventilation system (3.0 ml) was more than twice the size.

**Results:** Within the in-vitro study the UTTS-T-ETT showed the lowest tube resistance at  $98.25 \pm 0.43$  cmH<sub>2</sub>O/l/s and  $102.63 \pm 0.86$  cmH<sub>2</sub>O/l/s at a respirator flow of 6 l/min and 8 l/min, respectively. Contrary to previous publications the tube resistances of the standard ETT were hardly higher than those of the UTTS-T-ETT. The deviations were <7% at 6 l/min and <6% at 8 l/min.

Within the in-vivo study a statistically significant improvement in gas exchange was only evident in the smaller animals (body weight <900 g) when using the UTTS-T-ETT. In this weight group p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> was decreased by 11% (p<0.01) whereas the decline in p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>

showed a positive correlation with the  $p_a\text{CO}_2$  baseline ( $p<0.05$ ). Furthermore,  $p_a\text{O}_2$  increased by 8.7% ( $p<0.05$ ) and  $S_a\text{O}_2$  by 2.2% ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The investigations showed that compared with the standard ETT with connected flow sensor the UTTS-T-ETT allows reducing both tube resistance and apparatus dead space. However, in the animal model studied the impact on gas exchange was low and therefore the current concomitant loss of volume monitoring seems not to be justified.

## 1. Einleitung

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g - auch *very low birth weight* (VLBW)-Neugeborene genannt - sind in erheblichem Maße an der postnatalen Morbidität und Mortalität beteiligt.<sup>1,2</sup> Im Vordergrund stehen dabei reifebedingte Atemstörungen, da die Lunge eines Frühgeborenen noch nicht ausreichend auf den postnatalen Gasaustausch vorbereitet ist.<sup>3</sup> Durch die inzwischen breite Anwendung der pränatalen Steroidprophylaxe, Surfactantsubstitution und minimalinvasiver Methoden der Atemunterstützung sowie weitere Fortschritte auf dem Gebiet der neonatalen Intensivmedizin konnte in den letzten Jahren die Überlebensrate Frühgeborener deutlich erhöht werden.<sup>4-6</sup> Infolge der maschinellen Atemunterstützung auftretende Lungenschäden sind jedoch häufig zu beobachten und führen nicht selten zu einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Die Ursachen der BPD sind multifaktoriell. Lungenunreife, Beatmungstrauma, Sauerstofftoxizität und perinatale Infektionen werden als Hauptfaktoren angesehen.<sup>7</sup>

In den vergangenen Jahren sind zahlreiche neue Methoden für eine lungenschonende Atemunterstützung entwickelt worden.<sup>6,8,9</sup> Im Vordergrund stehen heute nicht-invasive Methoden zur Atemunterstützung, bei denen eine Intubation und die sich daraus ergebenden Risiken vermieden werden.<sup>8</sup> Ein *continuous positive airway pressure* (CPAP), appliziert über eine Gesichtsmaske bzw. bi- oder mononasale Nasentuben,<sup>10</sup> ist gegenwärtig die bei Früh- und Neugeborenen am häufigsten angewandte Form der Atemunterstützung, die allerdings eine ausreichende Spontanatmung voraussetzt. Bei fehlender Spontanatmung oder schwerer respiratorischer Insuffizienz ist eine Intubation und maschinelle Beatmung unvermeidbar und oft lebensrettend.

Die maschinelle Beatmung ist einer der invasivsten Eingriffe in der Intensivtherapie von Früh- und Neugeborenen; in den letzten Jahrzehnten sind hierfür zahlreiche Beatmungsformen entwickelt worden. Die älteste und auch heute noch am häufigsten genutzte Beatmungsform ist die zeitgesteuerte druckkontrollierte Beatmung mit kontinuierlichem Flow.<sup>11</sup> Unabhängig davon, welche Beatmungsform genutzt wird, die kontinuierliche Überwachung der applizierten Drücke und Volumina ist die Grundvoraussetzung für eine lungenschonende Beatmung.

Neben der klinischen und radiologischen Diagnostik sowie der Überwachung der Blutgase war vor 30 Jahren das Druckmanometer des Respirators die einzige Möglichkeit zur Beatmungsüberwachung und Vermeidung eines Barotraumas. Über die

applizierten Volumina erhielt man auf diesem Wege jedoch keine Rückinformationen. Außerdem waren bei höheren Atemfrequenzen (AF) die meist verwendeten mechanischen Manometer wegen ihrer Trägheit wenig nützlich. Durch entscheidende Entwicklungen auf dem Gebiet der Sensortechnik und der computergestützten Signalverarbeitung<sup>12</sup> war es seit Beginn der 90er-Jahre im Rahmen der Beatmungsüberwachung erstmals möglich, nicht nur die applizierten Drücke, sondern auch das applizierte Volumen mittels transportabler Monitore zu messen.<sup>13</sup> Damit bestand nun die Möglichkeit, das Beatmungsvolumen zu optimieren und so ein Volutrauma, welches heute als wesentliche Ursache für die Entstehung einer *ventilator-induced lung injury* (VILI) angesehen wird, zu vermeiden.<sup>14-16</sup> In einer klinischen Studie mit 53 beatmeten Frühgeborenen konnten Lista et al.<sup>14</sup> zeigen, dass nicht nur ein zu großes, sondern auch ein zu kleines Beatmungsvolumen zur Schädigung des Lungengewebes und damit zur BPD führen können. Daher ist gerade bei den sehr unreifen Neugeborenen eine sorgfältige Überwachung des Beatmungsvolumens besonders wichtig.

Die ersten Monitore waren jedoch aufwendig in der Bedienung. Als Flowsensoren wurden meist Pneumotachographen eingesetzt, die Kapillaren, Siebe oder Lamellen zur Erzeugung eines laminaren Flows enthielten. Diese Pneumotachographen waren empfindlich gegenüber Kondenswasser und Verschmutzungen durch Sekrete und ermöglichten oft nur Kurzzeitmessungen. Zudem war die zur Messung notwendige Dekonnektierung des Patienten vom Respirator kontraproduktiv für die Beatmung.

Heutzutage sind die meisten Respiratoren mit Flowsensoren ausgestattet, die ein Langzeitmonitoring ermöglichen und üblicherweise *in-line* zwischen dem T-Stück des Beatmungskreislaufes und dem Endotrachealtubus (ETT) lokalisiert sind. Diese neuartigen Sensoren sind im Vergleich zu ihren Vorgängern leichter, kleiner und außerdem relativ robust gegenüber Verlegungen. Zwei verschiedene Messprinzipien werden derzeit genutzt: das Hitzedrahtanemometer und die Messung des Druckabfalles über einen Strömungswiderstand. Flowsensoren mit Hitzedrahtanemometer werden aktuell bevorzugt eingesetzt, da sie einen sehr geringen Flowwiderstand haben und das Risiko einer Okklusion gering ist. Für die weitverbreitete *intermittent positive pressure ventilation* (IPPV) ist das zeitlich unbegrenzte Monitoring der Lungenfunktion mittlerweile klinischer Standard und integraler Bestandteil aller Neonatalrespiratoren.<sup>13,17</sup>

Die übliche *In-line-Anordnung* der Flowsensoren ermöglicht dabei zwar die präziseste Messung des Atemzugvolumens (*tidal volume*;  $V_T$ ),<sup>18</sup> erhöht aber den apparativen

Totraum (*apparatus deadspace volume*,  $V_{Dapp}$ ) des Beatmungssystems.<sup>19</sup> Bei beatmeten Frühgeborenen ist der  $V_{Dapp}$  in Relation zum  $V_T$  deutlich höher als bei älteren Kindern,<sup>20,21</sup> was eine Behinderung des alveolären Gasaustausches bedingt und zeitgleich die Abhängigkeit der Frühgeborenen von der Atemunterstützung erhöht.<sup>22,23</sup> Neben der Herstellung eines tottraumminimierten Equipments<sup>24</sup> wurden verschiedene Techniken zur Minderung des tottraumbedingten Effektes auf den Gasaustausch entwickelt: dazu zählen u. a. die kontinuierliche Trachealgasinsufflation,<sup>25,26</sup> die intratracheale Beatmung,<sup>27,28</sup> die Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ )-Absaugung<sup>29</sup> und die Tottraumauswaschung durch einen erzeugten Leckflow.<sup>21</sup>

Kolobow et al.<sup>30</sup> entwickelten einen spezialisierten *ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube* (UTTS-T-ETT), der sich im Vergleich zu konventionellen, in der Neonatologie eingesetzten ETT durch einen reduzierten Tubuswiderstand und  $V_{Dapp}$  auszeichnete. Die Vorteile dieses Tubus wurden im Rahmen einer Pilotstudie an 28 beatmeten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 Schwangerschaftswochen (SSW) bis 28 SSW und einem Geburtsgewicht von 510 g bis 1160 g gezeigt.<sup>31</sup> Das beim UTTS-T-ETT zur Tottraumminimierung verwendete Y-Stück verhindert allerdings eine konventionelle *In-line-Volumenmessung*. Eine Volumenmessung ist bei diesem Tubus nur durch eine getrennte Flowmessung im In- und Expirationsschenkel (Differentialpneumotachographie) möglich. Diese ist jedoch messtechnisch sehr anspruchsvoll und derzeit nicht kommerziell erhältlich.<sup>32,33</sup>

Ziel dieser Arbeit war es daher, mittels In-vitro-Untersuchungen den Strömungswiderstand des UTTS-T-ETT an einem mechanischen Lungenmodell zu messen und mit anderen, in der Neonatologie weit verbreiteten Beatmungstuben zu vergleichen. In vivo wurde bei beatmeten neugeborenen Ferkeln untersucht, in welchem Maße der UTTS-T-ETT den Gasaustausch verbessert und ob diese Verbesserung einen Verzicht auf das Volumenmonitoring bzw. die Anwendung moderner volumengesteuerter Beatnungsmodi rechtfertigt.

## **2. Endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen mit respiratorischer Insuffizienz**

### **2.1. Klinische Bedeutung des neonatalen Atemnotsyndroms**

#### **2.1.1. Ursachen des neonatalen Atemnotsyndroms**

Das neonatale Atemnotsyndrom (nANS) stellt die häufigste respiratorische Erkrankung Frühgeborener dar. Typischerweise sind dabei Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 35 SSW betroffen.<sup>34</sup> Ursächlich für die Entstehung eines nANS sind ein Mangel sowie eine Funktionsstörung des oberflächenaktiven pulmonalen Surfactants (*surface active agent*) in einer morphologisch, biochemisch und funktionell unreifen Lunge. Deshalb steigt die Inzidenz des nANS mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht.<sup>35,36</sup>

Klinische Symptome des sich unmittelbar oder kurz nach der Geburt manifestierenden nANS sind thorakale Einziehungen, Nasenflügeln, eine erhöhte Atemarbeit sowie eine Tachypnoe mit einer AF über 60/min und ein begleitendes expiratorisches Stöhnen.

Umfangreiche Untersuchungen hinsichtlich der physiologischen Eigenschaften und der für die Alveolenstabilität entscheidenden Rolle des Surfactants erfolgten in den 50er-Jahren. Clements<sup>37</sup> berichtete vom Surfactant als einer dünnen, die Alveolenoberfläche auskleidenden Schicht, die zu einer Verminderung der alveolären Oberflächenspannung führt.

Surfactant wird zunehmend ab der 24. Woche durch Pneumozyten vom Typ II gebildet.<sup>38</sup> Es besteht zu 80 % aus verschiedenen Phospholipiden, zu 10 % aus unterschiedlichen Proteinen und zu weiteren 10 % aus Lipiden und wird in Form sogenannter *lamellar bodies* intrazellulär gespeichert.<sup>34</sup>

Das während des erst einige Wochen später folgenden alveolären Stadiums in die Alveolen sezernierte Surfactant verhindert über eine Erhöhung der Compliance und eine damit einhergehende Herabsetzung der Oberflächenspannung einen Alveolenkollaps während der Expiration. In der Folge sinkt der alveoläre Eröffnungsdruck während die funktionelle Residualkapazität (FRC) und das Lungenvolumen steigen. Eine ausreichende Surfactantsynthese wird erst ab der 34. bis 35. SSW angenommen.<sup>39</sup>

Der mit der Frühgeburtlichkeit assoziierte Surfactantmangel führt infolge der pathologisch vermehrten Wandspannung und der daraus resultierenden erhöhten Kollapsneigung der Alveolen über eine Minderbelüftung der Alveolen zu einer

Hypoxämie und einem Anstieg des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ( $p_a\text{CO}_2$ ). Der dadurch bedingten Vasokonstriktion folgt eine Minderperfusion der pulmonalen Kapillaren. Die pulmonale Vasokonstriktion ist Ursache einer aufrechterhaltenen pulmonalen Hypertension. Resultierende Rechts-Links-Shunts über das noch offene Foramen ovale und/oder einen persistierenden Ductus arteriosus botalli verschärfen die Problematik durch eine noch ausgeprägtere Hypoxie.<sup>34</sup>

Zusätzlich komplizierend kann sich die im späteren Verlauf zu beobachtende Ausbildung sogenannter hyaliner Membranen auswirken. Pulmonale Epithelschäden induzieren einen Austritt verschiedener Plasmaproteine aus den Kapillaren in die Alveolen, wo sie eine Inaktivierung des pulmonalen Surfactants bewirken. Im Extremfall kommt es zur Auskleidung der Alveolen durch hyaline Membranen, die als intraalveoläre Gerinnsel im Wesentlichen aus Zelldetritus der nekrotischen Epithelzellen sowie aus inaktiviertem Surfactant bestehen.<sup>39</sup> Dieser steht dem Surfactantrecycling nicht mehr zur Verfügung, was den Verlust einer wesentlichen Bezugsquelle der endogenen Surfactantnachbildung bedeutet.<sup>40</sup> Dadurch kommt es im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer zusätzlichen Inhibition der postnatal einsetzenden De-novo-Synthese des Surfactants.

Je früher der intrauterine pulmonale Entwicklungsprozess durch eine Frühgeburt unterbrochen wird, desto deutlicher sind die Folgen der Lungenunreife und dem damit verbundenen Mangel an Surfactant zu spüren und desto höher ist das Risiko eines progredienten Lungenversagens bei nicht adäquat therapiertem nANS.

Über die Frühgeburtlichkeit hinaus ist eine Vielzahl weiterer nANS-begünstigender pränataler Faktoren bekannt. Dazu zählen u. a. mütterliche Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus,<sup>41</sup> ein fortgeschrittenes mütterliches Alter,<sup>42</sup> Kaiserschnittentbindungen,<sup>43</sup> Mehrlingsschwangerschaften, weiße Hautfarbe und männliches Geschlecht.<sup>44</sup>

### **2.1.2. Anteil des neonatalen Atemnotsyndroms an der neonatalen Morbidität und Mortalität**

Die Hauptursachen für die neonatale Morbidität und Mortalität sind die mit der Unreife assoziierten Erkrankungen des untergewichtigen Neu- und Frühgeborenen.

Prinzipiell gilt, je unreifer das Kind - also je dichter an der Schwelle zur Überlebensfähigkeit entbunden - desto schlechter ist das zu erwartende Outcome bis hin zum Versterben des Kindes.<sup>45,46</sup>

Der Anteil der Überlebenden unter den extrem kleinen und sehr unreifen Frühgeborenen hat sich in den letzten Jahrzehnten im Zuge der sich weiterentwickelnden neonatalen Intensivmedizin dramatisch verbessert.<sup>47,48</sup> In der Gruppe dieser sehr unreifen Frühgeborenen trägt das nANS nach wie vor als eine der am häufigsten auftretenden respiratorischen Erkrankungen erheblich zur postnatalen Morbidität und Mortalität bei. Dieser Zusammenhang erklärt sich durch die vom Gestationsalter abhängige Inzidenz des nANS. So beträgt das Risiko der Entwicklung eines nANS bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 29 SSW etwa 60 %.<sup>49</sup> In der Gruppe der *extremely low birth weight* (ELBW, Geburtsgewicht < 1000 g)-Kinder wird die Inzidenz des nANS unter den kleinsten Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 501 g bis 750 g hingegen mit 86 %<sup>50</sup> beziffert. Doch obwohl in den letzten Jahrzehnten die absolute Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g stetig zunahm,<sup>51</sup> ist die nANS-Letalität geburtsgewichtsbezogener Subpopulationen im Zuge der verbesserten Präventions- und Therapiemöglichkeiten des nANS in den vergangenen Dekaden kontinuierlich gesunken.<sup>35</sup>

### **2.1.3. Prävention und Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms**

Eine risikoadjustierte Organisation der prä- und perinatalen Versorgung in regionalen Perinatalzentren ist bei drohender Frühgeburt Grundlage einer möglichst optimalen Geburtsvorbereitung, Entbindung und Therapie der mit der Frühgeburt assoziierten Erkrankungen. Verschiedene Maßnahmen zeigen einen nachhaltigen Einfluss auf Häufigkeit, Ausmaß und Verlauf eines nANS.

Einen entscheidenden Meilenstein in der Prävention des nANS stellt die von Graham Liggins und Ross Howie<sup>52</sup> 1972 entwickelte und mittlerweile flächendeckend eingeführte fetale Lungenreifeinduktion mittels antenatal verabreichter Glucocorticoide



dar.<sup>53</sup> Hierunter ist eine einmalige Gabe von zumeist Beta- oder Dexamethason bei allen drohenden Frühgeburten zwischen der 24. SSW und 34. SSW 24 Stunden bis 72 Stunden vor der Geburt zu verstehen.

Die Prävention prä- und intranataler Infektionen durch eine geeignete antibiotische Therapie ist mit Blick auf das nANS in dreierlei Hinsicht essentiell. Zum einen führt die Chorioamnionitis zur Frühgeburtslichkeit; zum anderen ist sie Ursache überschießender Entzündungsreaktionen verschiedener Organsysteme und geht mit einem verminderten Ansprechen auf postnatal verabreichtes Surfactant einher.<sup>54-56</sup>

Ein weiterer wichtiger Aspekt bezüglich der nANS-Prävention betrifft die Entbindung selbst. Ein Kaiserschnitt vor Einsetzen der Wehen verhindert bedeutende prä- und intrinatale Adaptationsprozesse, die für die nachfolgende Lungenbelüftung entscheidend sind. Die wehengesteuerte vaginale Entbindung ist insofern mit einem geringeren Risiko der Entwicklung eines nANS assoziiert und damit, wenn nicht andere Gründe eine Sectio erzwingen, einem Kaiserschnitt vorzuziehen.<sup>57-59</sup>

Ebenso bedeutend wie die Einführung der antenatalen Steroidverabreichung zeigte sich die Entwicklung des exogenen Surfactants für die Therapie des nANS und das damit verbesserte Outcome betroffener Patienten.<sup>60,61</sup>

Fujiwara et al.<sup>62</sup> bereiteten den Weg für den Einsatz von Surfactant zur Behandlung des nANS. Sie konnten in einer Studie an zehn beatmeten und am nANS erkrankten Kindern nach endotrachealer Applikation eines modifizierten bovinen Surfactant-extraktes eine merklich verbesserte Oxygenierung und zeitgleich eine verminderte Abhängigkeit von der maschinellen Beatmung bei jedem der zehn Kinder aufzeigen. Neben der verbesserten Oxygenierung ist der Einsatz von Surfactant mit einer Reduktion von *air leaks* und vor allem mit einer um 40 % reduzierten Sterblichkeit der am nANS erkrankten Kinder verbunden. Natürliche Surfactantpräparate zeigen dabei im Vergleich zu synthetisch hergestellten eine promptere Verbesserung der Oxygenierung und Lungencompliance,<sup>63</sup> eine geringere Sterblichkeit, seltener auftretende *air leaks* und einen verminderten Sauerstoffbedarf.<sup>64</sup>

Man unterscheidet eine prophylaktische Surfactantgabe von einer therapeutischen beim manifestierten nANS. Die prophylaktische Gabe erfolgt innerhalb der ersten Minuten nach der Geburt und verhindert über einen frühzeitigen Ausgleich des Surfactantdefizits die Entwicklung eines schweren nANS. Der Nachteil der prophylaktischen Surfactantgabe besteht in einer gewissen Anzahl unnötig behandelter Frühgeborener,

die die Risiken der Surfactanttherapie mittragen und darüberhinaus zusätzliche Kosten verursachen.<sup>34</sup>

Der Standard zur Behandlung des manifesten nANS besteht in der kausalen Surfactanttherapie. Im Gegensatz zur prophylaktischen Surfactantgabe spricht man von der Surfactanttherapie erst bei einem Behandlungsbeginn frühestens eine Stunde postnatal. Dies ist die Zeit, in der sich ein nANS klinisch und radiologisch manifestiert. Die Indikation zur Surfactanttherapie wird aus Ermangelung an festen Indikationskriterien orientierend an klinischen und/oder radiologischen Zeichen des nANS und in Abhängigkeit von der benötigten inspiratorischen Sauerstoffgabe gestellt.<sup>39</sup> Der Vorteil der Surfactanttherapie liegt darin, dass nur die tatsächlich von einem nANS betroffenen Kinder therapiert werden. Ein Nachteil besteht in der zeitlich verzögerten Surfactantgabe, was zum einen ein Voranschreiten der Lungenerkrankung und zum anderen eine verminderte Effektivität der Surfactantherapie bedeuten kann.<sup>65</sup>

Zusätzlich ist zu allen zuvor aufgeführten Maßnahmen bei vorliegender respiratorischer Insuffizienz bei den in bis zu 80 % der Fälle spontan atmenden Frühgeborenen<sup>66</sup> eine differenzierte Wahl der Atemunterstützung notwendig. Dazu gehört neben einer optimierten, pulsoxymeterkontrollierten Sauerstoffgabe der frühzeitige, präventive und therapeutische Einsatz von CPAP,<sup>5,67,68</sup> der gegenwärtig gebräuchlichsten Form der nicht-invasiven Atemunterstützung.

Im Zuge des technischen Fortschritts entwickelten sich neben der CPAP-Atemunterstützung weitere moderne nicht-invasive Beatmungsformen (z. B. *low-flow- and humidified high-flow nasal cannulas* [L- und HFNC], *nasal bilevel positive airway pressure* [nBiPAP], *nasal or nasopharyngeal high-frequency ventilation* [nHFV]), die im Gegensatz zum etablierten CPAP jedoch bisher keine breite Anwendung in der neonatalen klinischen Praxis erfuhren. Technisch unterscheidet sich die nicht-invasive Atemunterstützung von der invasiven maschinellen Beatmung durch das Fehlen eines endotrachealen Tubus.<sup>8</sup> Voraussetzung für ihre Anwendung ist eine ausreichend vorhandene Spontanatmung des Neugeborenen, die bei der CPAP-Atemunterstützung mit einem dauerhaften Überdruck kombiniert wird. Während der expiratorischen Phase wird so ein Kollaps instabiler Alveolen verhindert; infolge der dadurch verhinderten Atelektasen finden sich u. a. eine vergrößerte FRC, ein reduzierter Atemwegswiderstand und eine Zunahme der Lungencompliance.<sup>69</sup>

Nachdem verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen der invasiven maschinellen Beatmung und der Schädigung des Lungengewebes und der Atemwege aufzeigten, kehrte das zwischenzeitlich verlorengegangene Interesse an CPAP als nicht-invasiver Atemunterstützung für Neugeborene mit respiratorischer Insuffizienz zurück.<sup>69-71</sup> Der von Gregory et al.<sup>72</sup> bereits in den frühen 70er-Jahren beschriebene Einsatz von CPAP bereitete den späteren Weg für die Anwendung bei Frühgeborenen mit respiratorischer Insuffizienz als primäre Therapie. Der vorteilhafte, frühzeitige Einsatz von CPAP bei Frühgeborenen mit respiratorischer Insuffizienz konnte insbesondere durch eine Abnahme der Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie<sup>73,74</sup> sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches<sup>75,76</sup> in zahlreichen Studien belegt werden.

Die Wahrscheinlichkeit eines Erfolges unter CPAP ohne endotracheale Intubation nimmt mit steigendem Gestationsalter zu.<sup>77</sup> Dem effektiven Einsatz dieser Atemunterstützung sind damit reifeabhängige Grenzen gesteckt, die derzeit bei etwa 24 SSW und einem Geburtsgewicht von 600 g liegen. Unterhalb dieser Grenzen ist ein Therapieerfolg durch alleinigen Einsatz von CPAP ohne endotracheale Intubation kaum anzunehmen.<sup>78</sup>

## **2.2. Maschinelle Beatmung von Neugeborenen und Säuglingen**

### **2.2.1. Invasive Beatmungsformen**

Wenn trotz der zuvor aufgeführten nicht-invasiven Atemunterstützung relevante Ventilations- und Oxygenierungsstörungen verbleiben bzw. eine begonnene Maskenbeatmung bei fehlender Spontanatmung zu keiner Stabilisierung der Vitalzeichen führt, besteht trotz des Prinzips des *minimal handlings* eine Indikation zur endotrachealen Intubation und maschinellen Beatmung. Ziel der maschinellen Beatmung ist die Sicherung der Atemwege und Aufrechterhaltung eines adäquaten pulmonalen Gasaustausches mit einer ausreichenden Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination aus dem Blut. Orientierende Zielmarken sind ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) von 50 mmHg bis 70 mmHg und ein p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> von maximal 60 mmHg bis 65 mmHg.

Man unterscheidet zwischen der konventionellen maschinellen Beatmung und der in den 80er-Jahren eingeführten Hochfrequenzbeatmung.<sup>79</sup> Beide Beatmungsformen beinhalten verschiedene Beatmungsmodi, wovon die der konventionellen Beatmung,

die in dieser Arbeit ausschließlich verwendet wurde, im Folgenden näher erläutert werden.

### **2.2.1.1. Druckkontrollierte Beatmung**

Die zeitgesteuerte flowkonstante drucklimitierte Beatmung zählte in den letzten drei Jahrzehnten im akuten Stadium eines respiratorischen Atemnotsyndroms zur Standardbeatmungsform Frühgeborener.<sup>80,81</sup> Der Beatmungshub erfolgt dabei in festen Zeitintervallen unabhängig von den Atembemühungen des Kindes, wobei der inspiratorische Spitzendruck (*peak inspiratory pressure* [PIP]) - einmal erreicht - für die Dauer des gesamten inspiratorischen Atemzyklus konstant gehalten wird.

Bei dieser Form der Beatmung ist die Höhe des applizierten  $V_T$  wesentlich abhängig von den lungenmechanischen Eigenschaften des beatmeten Kindes. Die drohende Gefahr besteht in einer Überblähung der Lunge, wird eine entsprechende Anpassung des PIP in Reaktion auf eine, beispielsweise im Rahmen einer Surfactanttherapie, verbesserte Lungencompliance versäumt.<sup>82</sup> Da spontane Atemanstrengungen des Patienten nicht berücksichtigt werden, droht darüberhinaus eine ineffektive Beatmung bei möglicher Asynchronität zwischen appliziertem Beatmungshub und spontaner Atemanstrengung des Patienten.<sup>83</sup>

### **2.2.1.2. Volumenkontrollierte Beatmung**

Die volumenkontrollierte Beatmung ist, unabhängig von einer sich im Verlauf ändernden Lungenmechanik, durch ein konstantes  $V_T$  charakterisiert. Im Gegensatz zur druckkontrollierten Beatmung, wo das Beatmungsvolumen der abhängigen Variable entspricht, stellt bei der volumenkontrollierten Beatmung der Beatmungsdruck die abhängige Größe dar. Eine drohende Lungenüberblähung durch ein zu hohes Beatmungsvolumen (Volutrauma) während einer sich ändernden Lungenmechanik wird dadurch verhindert. Allerdings besteht bei abnehmender Lungencompliance die Gefahr, dass hohe Beatmungsdrücke auftreten (Barotrauma). Die volumenkontrollierte Beatmung versagt zudem bei großen Tubuslecks, da das tatsächlich applizierte Volumen dann nicht mehr abschätzbar ist. Aus diesem Grund wird die volumenkontrollierte Beatmung nur selten bei sehr kleinen Neugeborenen, bei denen Tubuslecks oft nicht vermeidbar sind, verwendet.<sup>84,85</sup>

### 2.2.1.3. Patientengetriggerte Beatmung

Die patientengetriggerte Beatmung wurde entwickelt, um die bei der druck- und volumenkontrollierten Beatmung u. U. auftretenden Asynchronität zwischen maschinell appliziertem Beatmungshub und spontaner Atemaktivität des Patienten zu beheben. Die patientengetriggerte Beatmung setzt einen Sensor voraus, der die spontane respiratorische Aktivität des Patienten registriert. Unter den verschiedenen Sensorsystemen ist insbesondere der zwischen ETT und T-Stück des Beatmungsgerätes positionierte Flowsensor gebräuchlich. Hierüber können u. a. Veränderungen des Flows und des Druckes in den Atemwegen gemessen werden. Zu den patientengetriggerten Beatmungsmodi zählen die *continuous mandatory ventilation* (CMV) und die *continuous spontaneous ventilation* (CSV). Die CMV vereint u. a. die am häufigsten eingesetzte *synchronized intermittent mandatory ventilation* (SIMV), die von 60 % aller europäischen neonatalen Intensivstationen genutzt wird,<sup>11</sup> sowie die *synchronized intermittent positive pressure ventilation/assist-control* (SIPPV/AC) unter sich.

Die CSV beinhaltet diverse Beatmungsformen, wie die *pressure support ventilation* (PSV), die *proportional assisted ventilation* (PAV) sowie den *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA).

Allen diesen Beatmungsmodi, ob nun der CMV oder CSV zugehörig, ist gemeinsam, dass die Atembemühungen des Kindes mit der maschinellen Atemunterstützung synchronisiert werden. Dies geschieht jedoch in unterschiedlichem Maße.

Die SIMV und SIPPV/AC unterscheiden sich im Wesentlichen darin, dass bei der SIPPV/AC im Gegensatz zur SIMV die zwischen den obligatorisch maschinell applizierten, synchronisierten Beatmungshüben registrierten spontanen Atembemühungen des Kindes ebenfalls maschinell unterstützt werden.

Bei der PSV wird auf obligatorisch maschinell applizierte Beatmungshübe verzichtet. Jeder in Abhängigkeit vom Flow unterschiedlich lang druckunterstützte Atemzug ist patientengetriggert. Der Flow selbst ist in Abhängigkeit vom jeweiligen Bedarf des Patienten variabel. Anders als die SIMV bzw. SIPPV/AC ermöglicht die PSV somit die komplette Steuerung der inspiratorischen Phase sowie der zugrundeliegenden AF, was eine Synchronisation nicht nur während des inspiratorischen, sondern auch während der expiratorischen Phase des Atemzyklus ermöglicht.<sup>86</sup> Wird die PSV durch die SIMV erweitert, spricht man von der *mandatory minute ventilation* (MMV). Sie fördert die Synchronität zwischen Patient und Beatmungsgerät, bietet aber gleichzeitig auch

Schutz bei einer unzureichenden Spontanatmung des Patienten. Fällt die Anzahl der spontanen Atemzüge unter eine voreingestellte Schwelle, erfolgt bei der MMV zusätzlich die Verabreichung maschinell induzierter Beatmungshübe.<sup>12</sup>

Die PAV basiert auf einer kontinuierlichen Messung des Volumens und/oder Flows der spontanen Atemzüge des Patienten. Das aus den Messungen gewonnene Inputsignal führt zu einer unverzüglichen Anpassung des allein durch das Inputsignal kontrollierten Beatmungsdruckes.<sup>87</sup>

Die NAVA-Beatmung setzt ein reifes Atemzentrum des Patienten voraus. Über bipolare Elektroden, die zum einen an der nasogastralen Ernährungssonde und zum anderen an der Speiseröhre in Höhe des Zwerchfelles positioniert sind, wird die elektrische Aktivität des Zwerchfells erfasst. In Abhängigkeit von der auf diese Weise ermittelten inspiratorischen Atemanstrengung erfolgt eine automatische Anpassung des Unterstützungslevels durch das Beatmungsgerät.<sup>81</sup>

Die Beatmungsmodi MMV, PAV als auch NAVA sind allerdings bezüglich ihrer Vor- und Nachteile bisher noch unzureichend für die Anwendung bei Kindern bzw. in der neonatologischen Intensivmedizin untersucht.<sup>87</sup>

#### **2.2.1.4. Beatmung mit Volumengarantie**

Die Erkenntnis, dass das Beatmungsvolumen wesentlicher als der Beatmungsdruck für die Entwicklung von VILI verantwortlich ist,<sup>88</sup> war ein entscheidender Grund für das verstärkte Interesse an einer direkten Kontrolle des verabreichten Beatmungsvolumens. Die darauf basierende Entwicklung der Beatmung mit Volumengarantie scheint einen vielversprechenden Ansatz in der Beatmung Neugeborener zu bieten. Die Kontrolle des Beatmungsvolumens wird geräteabhängig auf unterschiedlichste Weise realisiert. Der *volume guarantee mode* (VG) gehört zur *volume-targeted ventilation* (VTV) und ist in den letzten 10 Jahren bei der Beatmung Frühgeborener der am häufigsten untersuchte Modus der VTV.<sup>89-91</sup> Auch wenn widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich der Entwicklung der neonatalen Mortalität und der BPD unter einer VTV-Beatmung vorliegen,<sup>92,93</sup> so werden dieser Form der Beatmung insbesondere im VG dennoch zahlreiche Vorteile zugeschrieben. Dazu zählen u. a. ein niedrigerer Atemwegsdruck,<sup>94,95</sup> ein vermindertes Auftreten von Hypokapnien,<sup>96,97</sup> eine Förderung der Spontanatmung,<sup>98</sup> eine Abnahme proinflammatorischer Zytokine und damit verbunden der

VILI<sup>14</sup> sowie eine insgesamt verkürzte Beatmungsdauer bei seltener aufgetretenen Pneumothoraces und intraventrikulären Blutungen.<sup>93</sup>

Unabhängig davon, für welche Form der maschinellen Beatmung man sich entscheidet - die maschinelle Beatmung über einen endotrachealen Tubus stellt eines der invasivsten Therapieverfahren dar, welches einerseits oft lebensrettend ist, aber auch zu anhaltender Morbidität und lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.<sup>99,100</sup>

In einer Vielzahl der Fälle handelt es sich um Schädigungen des pulmonalen und neurologischen Organsystems. Zu den pulmonal gefürchteten Beatmungsfolgen zählt in erster Linie die im folgenden Abschnitt näher erläuterte VILI; neurologisch besteht u. a. ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung intrakranieller Blutungen, zystischer periventrikulärer Leukomalazien sowie zerebral bedingter Lähmungen.<sup>16,100,101</sup>

Aber auch neu verursachte bzw. in ihrem Verlauf negativ beeinflusste, bereits vorbestehende Erkrankungen anderer Organe, wie z. B. der Nieren, des Darms (nekrotisierende Enterokolitis) und der Netzhaut (Retinopathia praematurorum), werden als Konsequenz einer Hypo- bzw. Hyperoxie im Rahmen einer nicht optimal geführten Beatmung beobachtet.

### **2.2.2. Ursachen der *ventilator-induced lung injury***

Die VILI ist eine gefürchtete pulmonale Komplikation der maschinellen Beatmung. Dabei handelt es sich um lungenphysiologische und -morphologische Veränderungen, die in erster Linie Folge einer Überdehnung der Lunge durch zu hohe endinspiratorische Lungenvolumina sind.<sup>102</sup> Die Zerstörung von Epithel- und Endothelzellen der alveolokapillären Barriere auf mikroskopischer Ebene führt zu einer erhöhten Permeabilität der Lungenkapillaren und resultiert in einem makroskopisch sichtbaren Lungenödem,<sup>103,104</sup> dem Hauptmerkmal für VILI.

Auf den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VILI und der Beatmung mit zu hohem  $V_T$  wurde zunehmend durch Studien der jüngeren Vergangenheit hingewiesen. Das Beatmungsvolumen schien in diesem Zusammenhang i. S. eines Volutraumas eine viel bedeutendere Rolle zu spielen als der bis dahin für die Traumatisierung der Lunge i. S. eines Barotraumas primär verantwortlich gemachte Beatmungsdruck.<sup>14,15,105</sup>

Aber auch die Bezeichnung Volutrauma trifft dem aktuellen Stand der Forschung nach nur bedingt zu, da ein großes  $V_T$  allein keine Entwicklung von VILI zur Folge haben

muss. Es konnte gezeigt werden, dass eine Lungenschädigung, unabhängig vom konstant gehaltenen  $V_T$ , verursacht werden kann, indem das endinspiratorische Lungenvolumen durch eine Anhebung des *positive end-expiratory pressure* (PEEP) erhöht wird.<sup>88</sup>

Wird andererseits die Höhe des endinspiratorischen Volumens bzw. der Lungenspannung bei entsprechend angepasstem  $V_T$  konstant gehalten, kommt dem PEEP durch eine Stabilisierung der terminalen Lungeneinheiten eine protektive Wirkung hinsichtlich der Vermeidung einer *low lung volume injury* zu. Die protektive Wirkung des PEEP wird dabei u. a. auf einen Erhalt des Surfactants und eine Reduktion des zyklischen Alveolarrecruit und -derecruitments mit seinen an den alveolären Grenzschichten zerstörerisch wirkenden Scherkräften zurückgeführt.<sup>106-109</sup>

Seit den 90er-Jahren wiesen zudem diverse Studien darauf hin, dass eine Schädigung des Lungengewebes durch eine unphysiologisch hohe Lungenspannung nicht nur mechanisch, sondern auch oder sogar ausschließlich inflammatorisch bedingt sein kann. Diese biologische Reaktion auf mechanisch einwirkende Kräfte wird als Biotrauma bezeichnet. Proinflammatorische Zytokine und ein Recruitment weißer Blutkörperchen sind dabei für entzündliche Prozesse im Lungengewebe verantwortlich.<sup>110-112</sup> Im Gegensatz dazu führte eine Erniedrigung der neutrophilen Granulozyten in der surfactantdepletierten Kaninchenlunge zu einer Verbesserung des Gasaustausches und weniger schwerwiegenden Lungenschädigungen.<sup>113</sup>

Zusammenfassend sind für die Entstehung von VILI im Wesentlichen das Volutrauma, das Atektasetrauma und das Biotrauma verantwortliche Mechanismen, deren jeweiliger Anteil an der Entstehung bzw. am Ausmaß einer VILI im Einzelnen jedoch nicht bekannt ist.

Im Rahmen langanhaltender Beatmungsphasen entstehende pulmonale Verletzungen sowie vorbestehende pulmonale Erkrankungen erhöhen die Vulnerabilität der Lunge gegenüber Beatmungstraumata und potenzieren das Risiko für die Entstehung von VILI über einen rein additiven Effekt hinaus. Je ernsthafter die vorbestehende Lungenschädigung bzw. -erkrankung, desto ausgeprägter zeigten sich die Veränderungen sowohl an der isolierten als auch der in situ belassenen Lunge und damit das Ausmaß der resultierenden VILI.<sup>114,115</sup>



Ein Monitoring der Lungenfunktion mit einer Überwachung und optimalen Anpassung des unter Einsatz moderner Beatmungsverfahren maschinell applizierten Beatmungsvolumens ist demnach der beste Weg, eine möglichst lungengewebeschonende Beatmung zu gewährleisten und zeitgleich Hypo- bzw. Hyperkapnien,<sup>96</sup> die den Boden nicht minder fataler neurologischer Komplikationen bereiten, zu vermeiden.<sup>16,88,116</sup>

### **2.2.3. Bedeutung des Beatmungsmonitorings**

Technische Voraussetzung für das Beatmungsmonitoring unter Anwendung moderner Beatmungsverfahren ist ein Flowsensor. Dieser ermöglicht eine simultane Aufzeichnung der grundlegenden Beatmungssignale (Druck, Flow und Volumen), deren graphische Darstellung über einen Beatmungsmonitor erfolgt und aus denen zahlreiche Überwachungsparameter (z. B. PIP, PEEP,  $V_T$ , Tubusleck, atemmechanische Parameter) bestimmt werden können.<sup>13,17</sup>

Die Ermittlung der für eine optimale Beatmungsführung essentiellen Volumendaten erfolgt dabei durch Integration des registrierten Flowsignals.

Die Entwicklung moderner, microprozessorkontrollierter Beatmungsgeräte mit perfektionierten Flowsensoren ermöglicht heutzutage eine Überwachung selbst kleinster  $V_T$  von 2 ml bis 3 ml, wie sie typischerweise bei ELBW-Kindern anzutreffen sind.<sup>19</sup>

Moderne Beatmungsmonitore erlauben außerdem:

- eine Differenzierung zwischen spontanen und maschinellen Atemzügen
- eine Synchronisation zwischen den Atembemühungen des Neugeborenen und den maschinell applizierten Atemhüben
- einen Nachweis von Auto-PEEP-Entwicklungen, bedingt durch zu kurz eingestellte Expirationszeiten
- einen Nachweis von Teilverlegungen und Blockierungen der Atemwege und des ETT.

Mit Hilfe des Beatmungsmonitorings können Komplikationen während der Beatmung erkannt werden, bevor sie klinische Relevanz erlangen. Eine Feinjustierung der Beatmungseinstellung bis hin zum Erreichen optimaler Beatmungsmuster wird damit erleichtert. Die Notwendigkeit invasiver bzw. belastender Blutgasanalysen (BGA) sowie radiologischer Untersuchungen wird minimiert, was eine Senkung der Therapiekosten und eine Verbesserung des Patientenkomforts bedeutet.<sup>17</sup>

Die konventionelle *In-line-Positionierung* des Flowsensors zwischen dem T-Stück des Beatmungssystems und dem ETT hat Vor- und auch Nachteile. Der entscheidende Vorteil liegt in der genauesten Messung des Beatmungsvolumens.<sup>18</sup>

Nachteile bestehen u. a. in dem durch den Flowsensor beeinträchtigten Zugang zum ETT und den nachfolgenden Atemwegen, was im Falle notwendig werdender Manipulationen - wie z. B. Absaugungen oder endotrachealer Verabreichung von Surfactant - ein Problem darstellt. Zusätzlich ist eine Verstopfung des Sensors selbst durch Mukus bzw. Sekrete möglich.<sup>33</sup>

Der bedeutendste Nachteil jedoch liegt in einer Erhöhung des  $V_{Dapp}$ , der sich zu den Totraumvolumina der Lunge - d. h. den Anteilen der Atemwege und Alveolarräume, die zwar ventilert werden, in denen aber kein Gasaustausch stattfindet - hinzuaddiert. Da der Anteil des  $V_{Dapp}$  am  $V_T$  bei einem VLBW- bzw. ELBW-Kind größer ist als bei älteren Kindern mit einem größeren absoluten  $V_T$ ,<sup>19-21,30</sup> ist in der Gruppe der VLBW- und ELBW-Kinder mit einer stärkeren Beeinträchtigung des alveolären Gasaustausches und einer zeitgleich erhöhten Abhängigkeit von der Beatmung zu rechnen.

Insofern ergibt sich bei der Beatmung von Frühgeborenen ein gewisser Zwiespalt. Eine maximal gewebeschonende Beatmung bedingt die Anwendung moderner Beatmungs- und Überwachungsverfahren und damit den Einsatz eines Flowsensors. Diesem Anspruch steht das Bestreben einer Beatmung, die durch geringstmögliche additive  $V_{Dapp}$  charakterisiert ist, gegenüber.

## **2.3. Endotracheale Intubation**

### **2.3.1. Historische Entwicklung des Endotrachealtubus**

Voraussetzung für die maschinelle Beatmung - ob nun mit oder ohne Flowsensor - ist die Intubation mit einem ETT, der im komplexen Gefüge der Beatmungstechnik immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Forschung und medizintechnischer Fortentwicklung war und ist.

Obwohl frühe Beschreibungen auf eine Zeit, mehr als 2000 Jahre zurückliegend, datiert werden,<sup>117</sup> weiß man von tatsächlich durchgeführten endotrachealen Intubationen Neugeborener erst durch den Kopenhagener Gynäkologen Paul Scheel im Jahr 1798.<sup>118</sup> Im Verlauf der folgenden zwei Jahrhunderte wurden durch zahlreiche Gynäkologen und später auch Anästhesisten technische Vorrichtungen unterschiedlichster Art zur endotrachealen Intubation Neugeborener entwickelt. Der aus Krefeld stammende Gynäkologe Hecking<sup>119</sup> propagierte 1827 gar die von ihm in sechs Fällen erfolgreich durchgeführte intrauterine Intubation und Beatmung des asphyktischen, ungeborenen Kindes.

Die Meilensteine in der Entwicklung des ETT, wie wir ihn heute kennen, waren allerdings deutlich später im Jahr 1871 durch Trendelenburg<sup>120</sup> und seine Entwicklung eines starren Tubus mit einem aufblasbaren Cuff an dessen Ende sowie im Jahr 1917 durch Magill<sup>121</sup> und dessen Entwicklung eines aus Gummi bestehenden Tubus gelegt worden.

Wirklich etablieren konnte sich die endotracheale Intubation in der neonatalen Intensivmedizin dennoch erst unter dem Einfluss der sich, begünstigt durch die Polioepidemie der 50er, rasant entwickelnden künstlichen Beatmung in den 60er- und 70er-Jahren.<sup>122</sup>

Der seit Beginn der 50er-Jahre üblicherweise aus Polyvinylchlorid und Silikon anstatt aus dem schlechter verträglichen Gummi bestehende ETT<sup>123,124</sup> unterliegt in seiner Form bis heute nur geringen herstellerabhängigen Variationen.<sup>125</sup> Er ist zu einem festen Bestandteil der notfall- und intensivmedizinischen Versorgung aller Altersgruppen bis hin zur Therapie Neu- und Frühgeborener geworden.<sup>122</sup>

### 2.3.2. Indikationen und Gefahren der endotrachealen Intubation

Die endotracheale Intubation dient einerseits der langfristigen Sicherung der Atemwege bei vorliegenden Ateminsuffizienzen unterschiedlichster Genese, andererseits aber auch der kurzfristigen Sicherung der Atemwege beispielsweise im Rahmen geplanter Operationen. Auch die ggf. erforderliche Gabe vom Surfactant während der ersten Lebensstunden Frühgeborener erfolgt über einen bisweilen nur kurzfristig inserierten ETT.

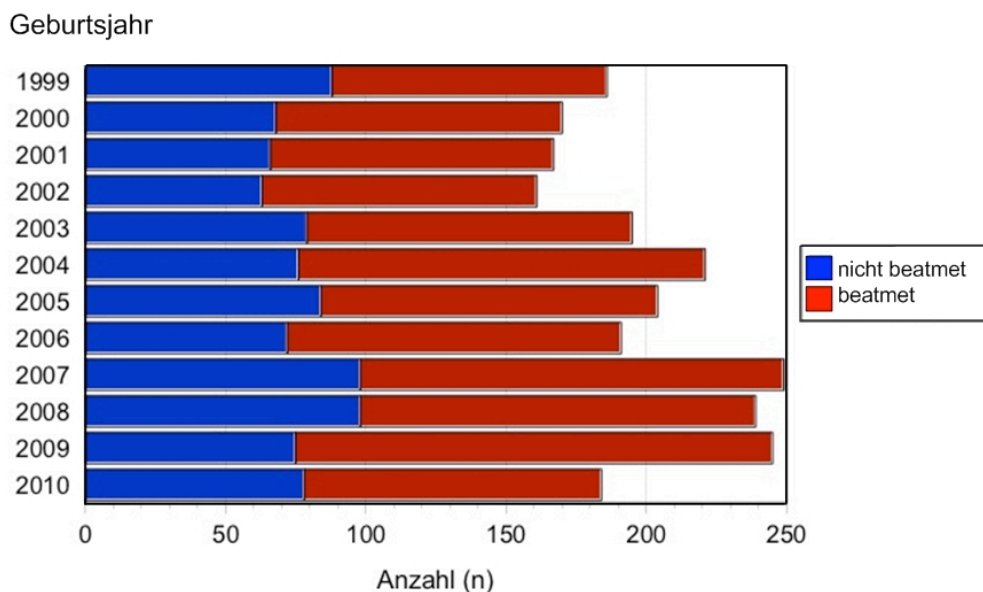
Die endotracheale Intubation erfolgt je nach Indikation als Notfall oder als semi- bzw. elektive Intubation. Zu den Notfallindikationen gehören:<sup>122</sup>

- das nANS mit einem  $p_aO_2 < 50$  mmHg oder einem  $p_aCO_2 > 70$  mmHg
- die insuffiziente Spontanatmung bis hin zur Apnoe mit Zyanose bzw. Bradykardie trotz 100 % Sauerstoff in der Atemluft
- die fehlgeschlagene Maskenbeatmung
- komplizierte Atemwegsanomalitäten
- kongenitale Zwerchfellhernien
- anhaltende Wiederbelebungsmaßnahmen
- die endotracheale Surfactantgabe

Zu den elektiven Indikationen hingegen zählen:

- Frühgeborene in Abhängigkeit vom Gestationsalter
- anhaltende Beatmung
- ETT-Wechsel
- instabile Atemwege

Wie die statistischen Zahlen der Charité zeigen, wird die Indikation zur Intubation und Beatmung in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g vergleichsweise häufig gestellt. In allen der von 1999 bis 2010 analysierten Jahrgänge wurden mehr als 50 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht  $< 1500$  g - also mehr als jedes 2. Kind - intubiert und beatmet (Abb. 2.1).



**Abb. 2.1:** Anzahl der an der Charité - Campus Mitte - zwischen 1999 und 2010 entbundenen beatmeten und nicht beatmeten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g

Wenngleich die endotracheale Intubation in der heutigen Zeit einen integralen Bestandteil der neonatalen Intensivmedizin darstellt, müssen trotz aller Routine mit der Intubation assoziierte Risiken und Gefahren präsent sein. Zu den Gefahren der endotrachealen Intubation zählen nach Holzki<sup>123</sup> und Wyllie<sup>122</sup> u. a. folgende Kurz- und Langzeitkomplikationen:

- durch den Intubationsvorgang selbst verursachte Verletzungen der gesamten oberen Atemwege bis hin zu Perforierungen und akuten Kehlkopfverletzungen sowie oesophagealen Traumen, die durch unzureichende Intubationstechnik, falsches Instrumentarium und Panikreaktion des Intubierenden begünstigt werden
- schnelle Desaturierung mit in der Folge auftretenden Herzfrequenzänderungen (Bradykardie) bei zu langer Intubationszeit > 30 s
- Intubation eines Hauptbronchus
- versehentliche Extubationen
- Postextubationsatelektasen
- Atemwegsinfektionen
- Erosionen der Nasenlöcher oder des Septums bei nasaler Intubation und Gaumenverletzungen bei oraler Intubation

### 2.3.3. Geblockte und ungeblockte Beatmungstuben und ihre Eigenschaften

Während kurzzeitige endotracheale Intubationen bei fachgerechter Anwendung jedoch in der Regel keine oropharyngealen bzw. trachealen Schäden verursachen, kann es bei länger andauernden Intubationsphasen zu teilweise unvermeidbaren, bedeutenden Langzeitkomplikationen durch den ETT kommen.

Ursache der Langzeitkomplikationen ist vor allem ein Missverhältnis zwischen dem Außendurchmesser (AD) des ETT und der engsten Stelle bzw. dem kleinsten Innendurchmesser (ID) der oberen Atemwege. Dieser befindet sich bei Kindern in Höhe des Krikoidringes, der als einzige nicht dehbare Struktur der oberen Atemwege eine prädisponierte Lokalisation für tubusbedingte Läsionen darstellt. Der in Höhe des Krikoidringes ausgeübte Druck kann insbesondere an der v-förmigen Hinterwand des Krikoidringes zu einer Ischämie der angrenzenden Schleimhautmukosa führen. Wird diese Ischämie im Rahmen einer anhaltenden Intubation über eine längere Zeit aufrechterhalten, sind Ulzerationen, bindegewebige Vernarbungen und im weiteren Verlauf auftretende subglottische Stenosen insbesondere beim Einsatz geblockter ETT gefürchtete Komplikationen.<sup>126</sup> Um eine Verletzung der trachealen Mukosa und eine dadurch begünstigte Entwicklung einer subglottischen Stenose zu vermeiden, werden Neugeborene und Kinder in aller Regel mit ungeblockten ETT intubiert. Die empfohlene, untere Altersgrenze für die Verwendung geblockter ETT variiert literaturabhängig; von einem Einsatz geblockter ETT vor dem 8. Lebensjahr wird jedoch im Allgemeinen abgeraten.<sup>123,127,128</sup>

Prinzipiell weisen geblockte ETT gegenüber ungeblockten einige Vorteile auf. So ist - anders als bei Verwendung eines ungeblockten ETT - nur in seltenen Fällen ein Tubuswechsel erforderlich, um die ideale Tubusgröße zu erhalten. Darüberhinaus werden ein Aspirationsschutz und eine leckfreie Beatmung gewährleistet, die ein Entweichen von Anästhesiegasen über das Tubusleck deutlich reduziert, so dass der erforderliche Frischgasflow entsprechend niedriger ausfällt.<sup>129,130</sup>

Auch im Hinblick auf die Messung des  $V_T$  und verschiedener atemmechanischer Parameter ist eine leckfreie Beatmung von Vorteil; größere ETT-Lecks können über fehlerhafte Informationen zum  $V_T$  und zur Compliance eine inadäquate Beatmung zur Folge haben.<sup>131</sup>

Neben zahlreichen Vorteilen ist die Verwendung geblockter ETT aber auch mit entscheidenden Nachteilen verbunden. Abgesehen von der oben erwähnten,

subglottischen Stenose und der anspruchsvolleren, korrekten Platzierungstechnik,<sup>132</sup> können mögliche Leckagen entlang der longitudinalen Falten des Cuffs zu einer Kontamination der unteren Atemwege durch Material aus dem glottischen Raum führen.<sup>133</sup> Wirtschaftlich gesehen, stellen geblockte ETT zum einen aufgrund des kontinuierlich zu messenden Cuffdruckes und zum anderen aufgrund des zusätzlich aufzuwendenden Cuffmaterials die kostenintensivere Variante im Vergleich zu ungeblockten ETT dar.<sup>126</sup>

Ein im Hinblick auf die Beatmung Frühgeborener entscheidender Nachteil geblockter ETT liegt im Vergleich zu ungeblockten ETT in dem um 0,5 mm bis 1 mm kleineren ID bei gleichem AD.<sup>134,135</sup> Abgesehen von daraus resultierenden simplen mechanischen Nachteilen, wie dem erschwerten Zugang zu weiter distal gelegenen Abschnitten der Atemwege sowie einem erhöhten Risiko einer Verlegung des Tubus durch Mukus und Sekrete, sind vor allem beatmungsphysiologische Nachteile zu bedenken.

Legt man das Hagen-Poiseuille-Gesetz ( $R = 8 \times \eta \times l / r_i^4 \times \pi$ , wobei  $\eta$  die Viskosität der Luft,  $l$  die Länge und  $r_i$  den Innenradius des ETT bezeichnen) zugrunde, wird klar, dass der Tubuswiderstand, der sich indirekt proportional zur 4. Potenz des Radius verhält, mit jedem Millimeter, um den sich der ID minimiert, exponentiell steigt. Die damit verbundene Zunahme der aufzubringenden Atemarbeit<sup>136,137</sup> erschwert die durch eine noch unvollständig ausgebildete muskuläre Thoraxwand und strukturunreife Lunge ohnehin schwach ausgeprägten, spontanen Atemversuche des frühgeborenen Kindes. Ein zu klein gewählter ID bzw. ein durch Wahl eines geblockten ETT unnötig reduzierter ID kann somit eine prolongierte Beatmungsdauer<sup>31,138,139</sup> mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung assoziierter Beatmungstraumata und -krankheiten zur Folge haben.





Der von Kolobow et al.<sup>30</sup> neu entwickelte UTTS-T-ETT versprach im Vergleich zu einem Standard-ETT zugleich sowohl eine massive Minderung des Atemwegwiderstandes um bis zu 66 % als auch des  $V_{Dapp}$  um das 3- bis 7fache.

Die spezielle Herstellungstechnologie, derer sich bereits zuvor bei der Entwicklung der entsprechenden UTTS-T-ETT-Vorgänger bedient wurde, zeichnet sich durch eine hauchdünne Schichtung einer oder mehrerer Lagen Polyurethanlösung aus, die sukzessive auf einen stetig rotierenden Musterkorpus aufgebracht werden. Dabei sieht die Gussform einen schmaleren Durchmesser für den trachealen Abschnitt des ETT - *first [1st] stage* - und einen breiteren Durchmesser für den oropharyngealen Abschnitt des ETT- *second [2nd] stage* - vor. Die *first stage* ist dabei durch eine superelastische Nickel-Titan-Legierung verstärkt.<sup>138</sup>

Resultat der geschichteten Polyurethanlösung ist ein mit 0,35 mm vergleichsweise dünnwandiger Zwei-Phasen-Tubus (vs. > 0,5 mm Wanddicke [WD] der Standard-ETT), der infolge des vergrößerten ID laut Kolobow et al.<sup>30</sup> mit einem deutlich minimierten Widerstand einhergeht (Abb. 2.2).

Das wirkliche Herzstück dieses neuen UTTS-T-ETT ist jedoch ein auf die gekürzte *second stage* des Vorläufermodells - der Basis des UTTS-T-ETT entsprechend (Abschnitt A in Abb. 2.2) - gesetztes Y-Stück aus rostfreiem 0,35 mm dünnwandigem Stahl, welches die fortwährend durch Frischgas gespeisten In- und Expirationsschenkel nach einer sehr kurzen gemeinsamen Strecke voneinander trennt. Auf diese Weise ist eine erhebliche Reduktion des  $V_{Dapp}$  möglich, welches auf die *first stage* und den uniluminalen Anteil der *second stage* (Abschnitt C in Abb. 2.2) begrenzt ist. Damit entspricht der  $V_{Dapp}$  des UTTS-T-ETT in etwa dem anatomischen Totraum oberhalb der Glottis eines nicht intubierten, spontan atmenden Kindes bzw. unterschreitet selbigen sogar. Im Gegensatz zu einem konventionellen Beatmungssystem besitzt das gesamte distal bzw. kranial des uniluminalen Abschnitts der *second stage* positionierte technische Equipment bei Verwendung eines UTTS-T-ETT nahezu keinen Einfluss auf den  $V_{Dapp}$  (Abschnitt D in Abb. 2.2).<sup>30,31</sup>

## 2.4. Schlussfolgerungen und Aufgabenstellung

Zusammenfassend gilt es also, eine Entscheidung zwischen einer lungengewebeschonenden Beatmung durch Monitoring des Beatmungsvolumens einerseits und einem Beatmungstubus mit möglichst kleinem  $V_{Dapp}$  und niedrigem Widerstand andererseits zu finden. Es gilt abzuwägen, welchem der Faktoren bei der Beatmung insbesondere der Lungen Frühgeborener die größere Bedeutung zuzuschreiben ist.

Ziele der Dissertation sind daher:

1. In einer In-vitro-Studie unter Verwendung eines mechanischen Lungenmodells den in der Literatur von Kolobow et al.<sup>30</sup> beschriebenen Aspekt der Widerstandsminderung bei Verwendung des UTTS-T-ETT anstelle herkömmlicher Standard-ETT der Marken Portex, Vygon und Mallinckrodt zu untersuchen.
2. In einer In-vivo-Studie soll der Einfluss des im Vergleich zu einem konventionellen Beatmungssystem reduzierten  $V_{Dapp}$  des UTTS-T-ETT auf den Gasaustausch bestimmt werden. Dazu werden zur Simulation eines nANS surfactantdepletierte neugeborene Ferkel als Tiermodell verwendet.
3. Anhand der Messergebnisse ist zu klären, ob der Einsatz eines UTTS-T-ETT einen Verzicht auf das Volumenmonitoring und die Anwendung moderner Beatmungsverfahren, wie der verschiedenen Formen der CMV, CSV oder VTV, rechtfertigt.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1. In-vitro-Widerstandsmessungen an einem Lungenmodell

##### 3.1.1. Versuchsanordnung

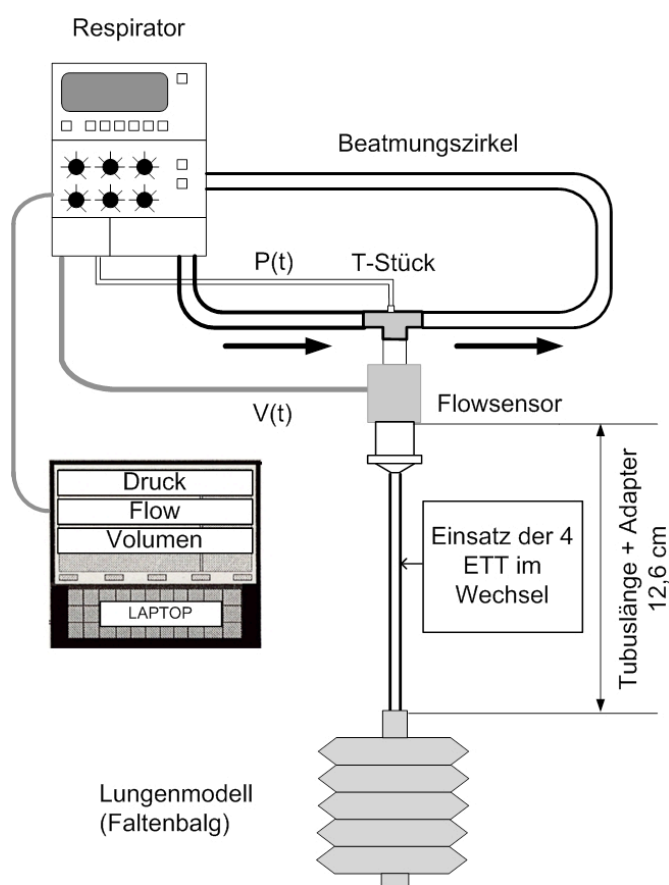
Die In-vitro-Studie war ein Vorversuch der In-vivo-Studie und diente der Widerstandsmessung des für den Tubuswiderstand des UTTS-T-ETT entscheidenden Basisabschnittes (Abschnitt A in Abb. 2.2), der während der gesamten In-vivo-Messungen unverändert intratracheal verblieb. Dieser wurde verglichen mit dem Tubuswiderstand heute üblicherweise in der neonatologischen Intensivmedizin eingesetzter Standard-ETT der Marken Portex, Vygon und Mallinckrodt. Hersteller und AD der untersuchten Beatmungstuben sind in Tab. 3.1 angegeben. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der gemessenen Tubuswiderstände war jedoch die Kürzung aller Standard-ETT inklusive ETT-Konnektor auf eine einheitliche Länge von 12,6 cm. Die Länge der Basis des UTTS-T-ETT entsprach damit exakt der im In-vivo-Versuch (Abschnitt 3.2.). Die Tubuswiderstände der Basis des UTTS-T-ETT und der Standard-ETT der Marken Portex, Vygon und Mallinckrodt wurden unter Beatmung an einem Lungenmodell (50 ml-Faltenbalg, Dräger, Lübeck, Deutschland) mit einer Compliance von 0,6 ml/kPa gemessen.

**Tab. 3.1:** Übersicht über Typ, Hersteller und Außendurchmesser (AD) der untersuchten Endotrachealtuben (ETT)

<b>ETT</b>	<b>Hersteller</b>	<b>AD (mm)</b>
<b>Basis des UTTS-T</b>	Vital Signs Inc, Totowa/NJ, USA	4,3 – <i>1st stage</i>
<b>Portex</b>	Smiths Medical International Limited, Hythe Kent, United Kingdom	4,2
<b>Vygon</b>	Laboratoires Pharmaceutiques, Écouen, France	4,6
<b>Mallinckrodt</b>	Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland	4,3

Entsprechend der üblichen Praxis wurde der AD von 4,3 mm in Höhe des trachealen Anteils (= *first [1st] stage*) der Basis des UTTS-T-ETT als das entscheidende Kriterium für die Größenwahl des zu vergleichenden Standard-ETT verwendet.<sup>144</sup> Da jedoch ein Vergleich mit exakt identischen Abmaßen aufgrund herstellerepezifischer Variationen nicht in jedem Fall möglich war, wurde in Annäherung an die Abmaße der von uns verwendeten Basis des UTTS-T-ETT mit einem AD von 4,3 mm im Bereich der *first stage* für den Tubus der Marke Portex ein AD von 4,2 mm, für den der Marke Vygon ein AD von 4,6 mm und für den der Marke Mallinckrodt ein AD von identischen 4,3 mm gewählt (Tab. 3.1).

Die Beatmung erfolgte mit dem Neugeborenen- und Kinder-Ventilator Leoni 2 (Heinen+Löwenstein, Bad Ems, Deutschland). Dieser Ventilator verwendet ein Hitzedrahtanemometer zur Flowmessung zwischen Beatmungstubus und T-Stück. Der Beatmungsdruck wird bei diesem Ventilator direkt am T-Stück gemessen. Den Messaufbau zeigt Abb. 3.1. Die Messungen wurden im Atemfunktionslabor der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte durchgeführt.



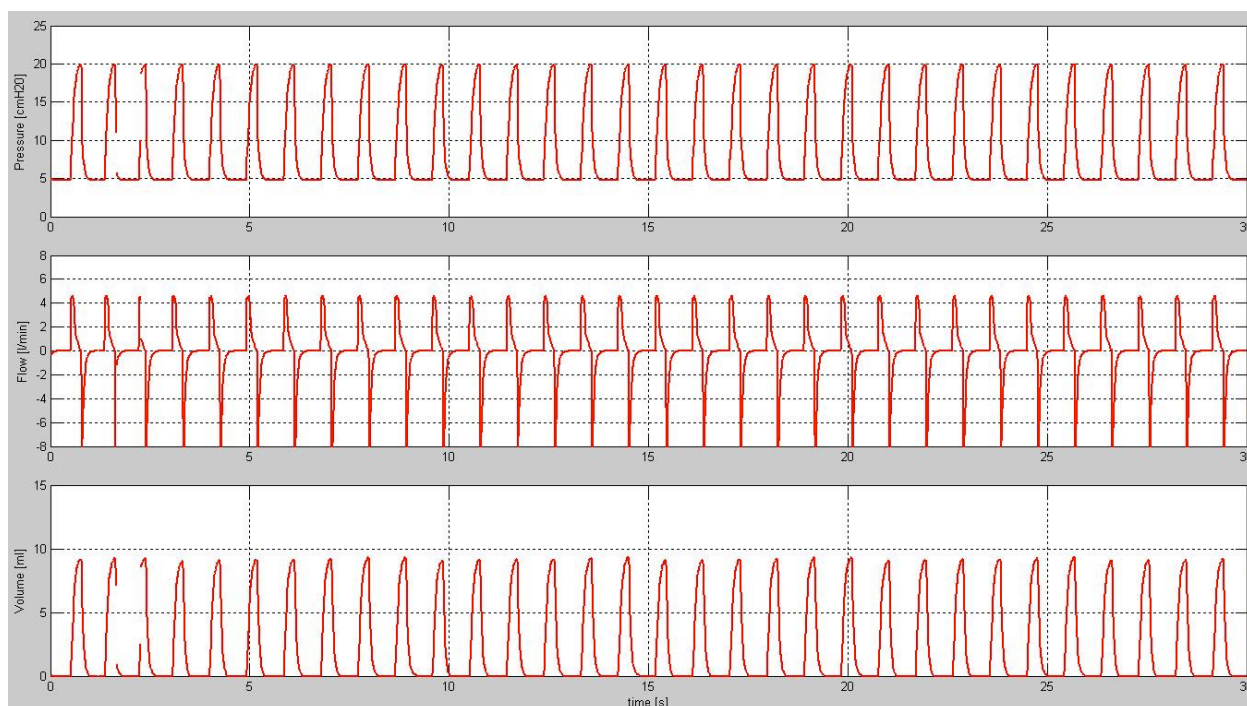
**Abb. 3.1:** Versuchsanordnung zur In-vitro-Messung des Tubuswiderstandes der vier Endotrachealtuben (ETT) und der entsprechenden Druck (P)-, Flow (V') und Volumen (V)-Signale

Als Beatmungseinstellung war für alle Messungen ein PEEP von 5 cmH<sub>2</sub>O und ein PIP von 20 cmH<sub>2</sub>O, eine In- und Expirationszeit von 0,27 s bzw. 0,66 s sowie eine AF von 65/min gewählt worden.

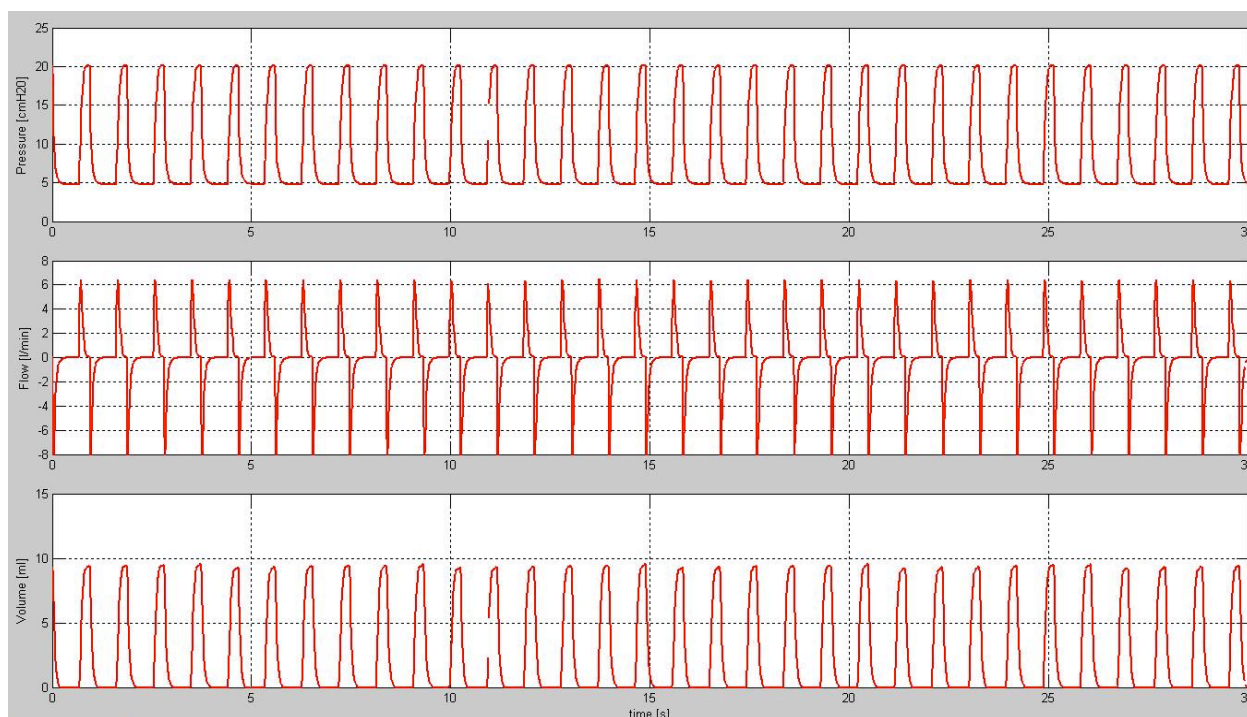
### 3.1.2. Berechnung des Tubuswiderstandes

Die Widerstandsmessung erfolgte mit dem Monitorprogramm des Ventilators. Da der Strömungswiderstand des Faltenbalges bzw. Lungenmodells vernachlässigbar ist, entspricht der gemessene Beatmungswiderstand weitgehend dem Tubuswiderstand.

Die Grundlage für die Widerstandsberechnung bildeten die kontinuierlich gemessenen Druck-, Flow- und Volumensignale während der Beatmung, die mit der Sensorik des Ventilators gemessen wurden. Zusätzlich wurden diese Messsignale auch auf einem Laptop (Dell Inspiron 510 m, Dell, Round Rock/Texas, USA) aufgezeichnet (Abb. 3.1). Hierfür ist eine spezielle Software (Matlab R 2010a, MathWorks, Natick/Massachusetts, USA) entwickelt worden. Ein Registrierbeispiel ist in Abb. 3.2 a und b dargestellt.



**Abb. 3.2 a:** Beatmungssignale gemessen am Lungenmodell unter Verwendung der Basis eines UTTS-T-ETT bei einem eingestellten Respiatorflow von 6 l/min



**Abb. 3.2 b:** Beatmungssignale gemessen am Lungenmodell unter Verwendung der Basis eines UTTS-T-ETT bei einem eingestellten Respiatorflow von 8 l/min

### 3.1.3. Messablauf

Alle Widerstandsmessungen erfolgten an einem Tag und vor Beginn der Messungen wurde eine Anwärmzeit der Messanordnung von 15 min gewährt. Die Widerstandsmessungen aller vier ETT erfolgten unter Beatmung bei einem Respiatorflow von 6 l/min und 8 l/min nach einer jeweils zuvor - gemäß der Vorgabe des Geräteherstellers - durchgeführten Nullpunktkalibrierung des Flowsensors. Bei jeder Floweinstellung wurden alle 4 Beatmungstuben nacheinander gemessen. Die Messserien wurden insgesamt 8 Mal durchgeführt.

Vor Beginn der jeweils 30 s dauernden Aufzeichnung wurde die Leckanzeige des Beatmungsgerätes kontrolliert, um ein Beatmungsleck auszuschließen. Nach jedem Tubuswechsel ist eine Adaptationszeit von 90 s zur Anpassung an die neue Beatmungssituation eingehalten worden. Die Messwiederholungen bei einem Flow von 6 l/min und 8 l/min dienten der Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse.

## **3.2. In-vivo-Untersuchungen zum Gasaustausch im beatmeten Tiermodell**

### **3.2.1. Versuchstiere**

Im Rahmen einer In-vivo-Studie wurden vergleichende Untersuchungen zum  $V_{Dapp}$  sowie dessen Einfluss auf die Blutgase neugeborener beatmeter Ferkel durchgeführt. Diese Untersuchungen erfolgten unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Proquitté im neurowissenschaftlichen Forschungshaus unter Mitbenutzung des Labors für experimentelle Chirurgie auf dem Campus Charité Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin.

Für die Versuchsreihe standen 14 Ferkel mit einem medianen Körpergewicht (KG) von 1000 g (Range 800 g bis 1135 g) und einem Lebensalter von weniger als 12 Stunden zur Verfügung. Auf eine Differenzierung des Geschlechts der Tiere wurde verzichtet.

Die Tierversuche wurden nach Genehmigung durch den Tierschutzbeauftragten des Landessensats Berlin für Gesundheit (Tierversuchs-Nr.: G00009/00, genehmigt am 01.02.2000 und verlängert am 01.09.2003) durchgeführt. Alle Tiere wurden während des gesamten Versuchszeitraumes entsprechend dem deutschen Tierschutzgesetz versorgt und behandelt.

### **3.2.2. Verwendete Tubusadapter**

Da die Tiere aus Gründen der Durchführbarkeit zum Zwecke der vergleichenden Untersuchungen nicht abwechselnd mit jeweils dem einen (UTTS-T-ETT) bzw. anderen System (Standard-Beatmungssituation mit konventionellem ETT) reintubiert werden konnten, musste die Basis des UTTS-T-ETT während des gesamten In-vivo-Versuches auch nach Systemwechsel intratracheal belassen werden. Dieser Kompromiss erschien für eine Realisierung des In-vivo-Versuches gerechtfertigt, da die Ergebnisse des In-vitro-Vorversuches aufzeigen konnten, dass der Tubuswiderstand der Basis des UTTS-T-ETT in etwa dem eines hier theoretisch zum Vergleich einzubringenden Standard-ETT entsprach. An die in situ belassene Basis des UTTS-T-ETT wurden abwechselnd beide Beatmungssysteme angeschlossen.



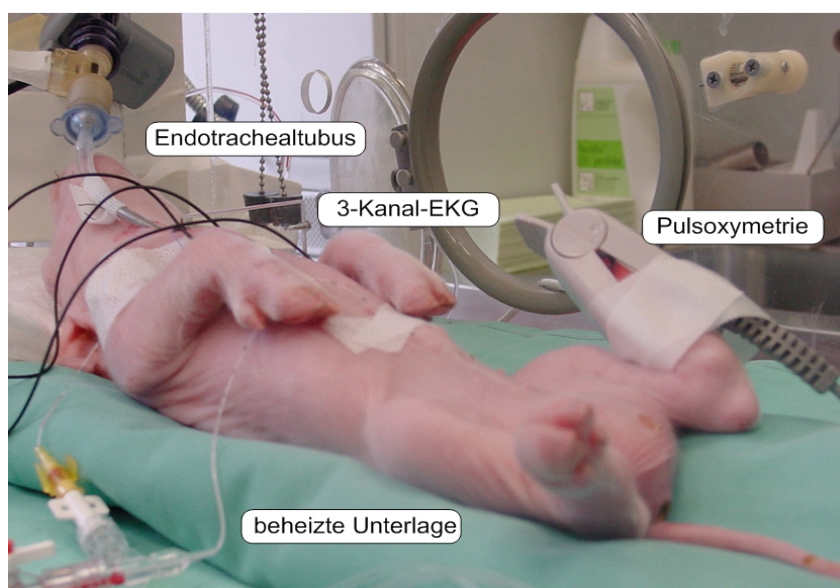


Kolobow-Adapter zur Simulation einer Beatmung unter Verwendung des ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube

Der deutlich reduzierte  $V_{Dapp}$  des UTTS-T-ETT beruht auf einem Y-Stück, das nach kurzer gemeinsamer Wegstrecke unter Aussparung eines in Reihe geschalteten Flowsensors den In- und Expirationsschenkel, die über entsprechende Konnektoren Anschluss an die In- und Expirationsschläuche des Beatmungsgerätes besitzen, voneinander trennt (Abb. 3.3). Die Kombination aus dem Y-Stück und den sich distal daran anschließenden getrennten In- und Expirationsschenkeln, die fortwährend durch Frischgas gespült werden, wird im Weiteren als totaumreduzierter Kolobow (KB)-Adapter bezeichnet. Die Kombination aus dem KB-Adapter und der Basis des UTTS-T-ETT ergibt zusammengefügt den von der Forschungsgruppe um Kolobow entwickelten UTTS-T-ETT (Abb. 3.3). Abgesehen von dem kleinen uniluminalen Anteil des Y-Stückes besitzt das gesamte Volumen des KB-Adapters (In- und Expirationsschenkel; ggf. inklusive in die Schenkel inserierter Flowsensoren bzw. Gasanalysatoren) keinen Einfluss auf die Höhe des  $V_{Dapp}$ .

### 3.2.3. Messaufbau

Zur Vermeidung einer Hypothermie wurden die Ferkel in Rückenlage in einem auf 37°C erwärmten Inkubator (C-86 Isolette Infant Incubator, Air Shields, Ireland) positioniert (Abb. 3.4).



**Abb. 3.4:** Darstellung eines im Inkubator positionierten beatmeten Ferkels

Die Beatmung erfolgte mit dem Beatmungsgerät Babylog 8000 (Dräger, Lübeck, Deutschland) sowohl unter Verwendung des konventionellen BL-Adapters als auch unter Verwendung des tottraumreduzierten KB-Adapters (Abb. 3.3).

Um den Einfluss der unterschiedlich großen  $V_{Dapp}$  der jeweiligen Adapter auf die Ventilation zu untersuchen, wurden in regelmäßigen Zeitintervallen Blutgasmessungen (Model ABL 505, Radiometer Medical, Copenhagen, Denmark) durchgeführt.

Neben der kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks wurden weitere Vitalparameter zur Kontrolle der Ventilation und Herz-Kreislauffunktion mittels der Pulsoxymetrie (Sirem, Siemens, Erlangen, Deutschland) und des 3-Kanal-EKG über den Monitor (Sirecust 1281, Siemens, Erlangen, Deutschland) verfolgt.

### 3.2.4. Prämedikation und Präparation

Um während der Tierversuche gewichtsadaptierte Medikationen verabreichen zu können, wurde zunächst das Gewicht aller Versuchstiere mit einer digitalen Waage (Sartorius BP 8100, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) bestimmt. Die Prämedikation, Sedierung und Narkotisierung der Ferkel erfolgte entsprechend beschriebener Vorgehensweisen<sup>145,146</sup> mittels einer gewichtsadaptierten, intramuskulären Gabe von Azaperon und Ketamin (8 mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG) sowie einer intravenösen Gabe von Fentanyl (10 µg/kg KG · min) über einen zuvor vom rechten oder linken Vorfuß gelegten zentralvenösen Einschwemmkatheter (Vygon, Écouen, Frankreich). Nach Abschluss der Präparation diente dieser Zugang über eine Verabreichung einer gewichtsadaptierten Dauerinfusion der Aufrechterhaltung der Narkose.

- Zusammensetzung der venösen Dauerinfusion: 62,5 ml/kg KG Jonosteril; 76 ml/kg KG Päd II; 6 ml/kg KG G 40 %; 4 ml/kg KG Pancuronium (2 mg/ml); 2,5 mg/kg KG Ketanest; 1,6 mg/kg KG Dormicum; Verabreichung unter einer Perfusorrate von 10 ml/kg KG × h mittels einer 50 ml-Perfusor-Spritze (B.Braun, Melsungen, Deutschland) und einem Perfusor (Lineomat, VEB Medizinische Geräte, Karl-Marx-Stadt, DDR)

Nach anschließender Tracheotomie wurden die Ferkel unter Verwendung der Basis des UTTS-T-ETT mit einem ID von 3,6 mm und einem AD von 4,3 mm intubiert. ETT und Trachea wurden zur Vermeidung von Beatmungslecks durch entsprechende *Catgut-*

*Umschnürungen* gegeneinander abgedichtet. Nach Kontrolle der Lage des ETT erfolgte eine sichernde Fixationsnaht, bevor der eigentliche Wundverschluss mittels Hautnaht vorgenommen wurde. Für im weiteren Verlauf erforderliche Blutgas- und zur Überwachung der Vitalparameter nötige Blutdruckmessungen erfolgte zudem die Anlage eines 3,5 Charrière-Nabelarterienkatheters (Vygon, Écouen, Frankreich), der während des gesamten Versuches mittels einer arteriellen Dauerinfusion offen gehalten wurde.

- Zusammensetzung der arteriellen Dauerinfusion: 0,9%ige Natrium-Chlorid-Lösung + 100 I.E. Heparin/20 ml; Verabreichung unter einer Perfusorrate von 1 ml/kg KG × h mittels einer 50 ml-Perfusor-Spritze (B.Braun, Melsungen, Deutschland) und einem Perfusor (Lineomat, VEB Medizinische Geräte, Karl-Marx-Stadt, DDR)

Zur Flüssigkeitsbilanzierung erfolgte abschließend in Form einer Venenverweilkanüle (Vygon, Écouen, France) die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters.

### **3.2.5. Bronchoalveoläre Lavage**

Zur Simulation einer unreifen, surfactantarmen Lunge erfolgte eine bronchoalveoläre Lavage (BAL), bestehend aus repetitiv durchgeführten Spülungen mit jeweils 30 ml/kg KG und auf 37°C erhitzter physiologischer Kochsalzlösung, die über den kurzzeitig vom Beatmungssystem dekonnectierten ETT verabreicht wurden.

Die Lavageflüssigkeit und der darin gelöste Surfactantfaktor wurden etwa 60 s bis 90 s nach jeder Spülung in jeweils drei aufeinanderfolgenden Absaugvorgängen, zwischen denen eine 1-minütige Pause eingehalten wurde, aus der Lunge entfernt. Zur Absaugung dienten Absaugkatheter der Firma Dräger (Lübeck, Deutschland).

Die Lagerung der Tiere wurde zur Optimierung des Auswaschvorganges nach jeder Lavage gewechselt, d. h. die Ferkel wurden bis zum Erreichen einer ausreichenden Surfactantdepletion wiederholt von der Rückenlage zunächst in die Links- und anschließend in die Rechtsseitenlage verbracht. Eine ausreichende Surfactantdepletion galt dann als erreicht, wenn der innerhalb von 15 Minuten zweimal mittels BGA bestimmte  $p_aO_2$  bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) von 1,0 auf unter 100 mmHg fiel. Durchschnittlich bedurfte es hierzu 7,4 Lavagevorgängen pro Tier.

### **3.2.6. Maschinelle Beatmung vor, während und nach bronchoalveolärer Lavage**

Nach Einsetzen der muskulären Relaxation und Sistieren der Spontanatmung wurden die Tiere druckkontrolliert maschinell beatmet. Hierbei wurden für den Zeitraum vor der Lungenschädigung durch die BAL als Beatmungseinstellung ein Flow von 8 l/min, eine AF von 50/min bei einer Inspirationszeit von 0,4 s und einer Expirationszeit von 0,8 s sowie eine  $F_iO_2$  von 1,0 gewählt.

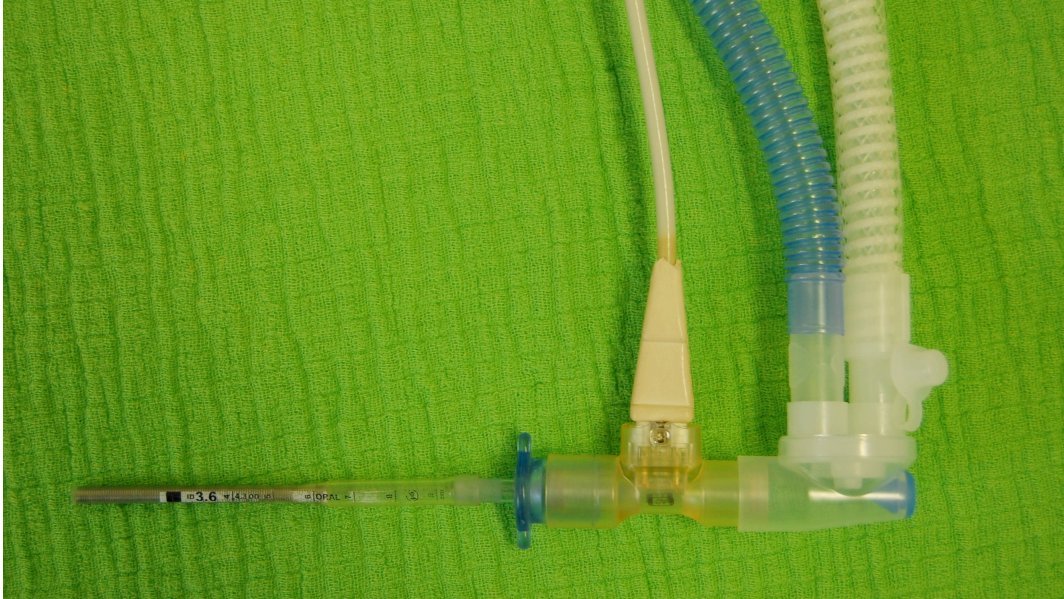
Um den  $p_aCO_2$  zwischen 35 mmHg und 55 mmHg zu halten (Kontrolle anhand von BGA), erfolgte ferner eine Einstellung des PEEP auf 2 cmH<sub>2</sub>O und des PIP auf 8 cmH<sub>2</sub>O bis 10 cmH<sub>2</sub>O.

Während der anschließenden BAL wurden die Tiere zwischen den einzelnen, im 5- bis 10-minütigen Adaptationsabstand erfolgenden Lavagevorgängen sowie auch zwischen den jeweils drei anschließenden Absaugungen unter entsprechend angepassten Beatmungsdrücken zur Vermeidung einer respiratorischen Azidose weiter ventiliert. Zu Beginn der BAL wurde der PEEP unter einer AF von 35/min und einer  $F_iO_2$  von 1,0 auf maximal 5 cmH<sub>2</sub>O erhöht; der PIP hingegen musste einerseits, um eine möglichst physiologische Thoraxexkursion und andererseits, um den mittels BGA ermittelten  $p_aCO_2$  unter 80 mmHg zu halten, schrittweise adaptiert werden (18 cmH<sub>2</sub>O bis 23 cmH<sub>2</sub>O).

Nach durchgeführter BAL wurde die AF auf 65/min bei einer Inspirationszeit von 0,27 s und einer Expirationszeit von 0,66 s angehoben; der Flow betrug 8 l/min und die  $F_iO_2$  1,0. Die Beatmungsdrücke - PEEP und PIP - sind nach Beendigung der BAL nicht mehr verändert worden.

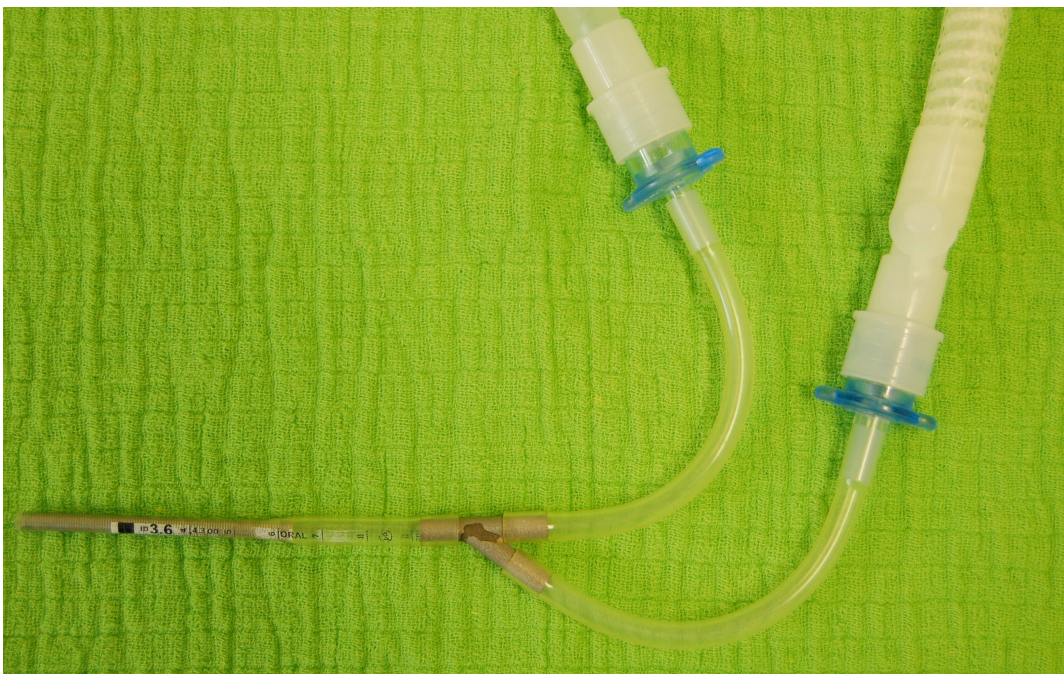
### **3.2.7. Versuchsprotokoll**

Im Anschluss an eine nach Komplettierung der BAL gewährte 15-minütige Stabilisierungsphase erfolgte eine erneute arterielle BGA. Während der 15-minütigen Stabilisierungsphase wurde mit dem konventionellen BL-Adapter beatmet (Abb. 3.5).



**Abb. 3.5:** Darstellung des mit der Basis des UTTS-T-ETT konnektierten konventionellen Babylog-Adapters mit integriertem Flowsensor

Ohne die Beatmungsparameter zu ändern, wurde anschließend der konventionelle BL-Adapter mit integriertem Flowsensor von der Basis des UTTS-T-ETT getrennt und durch den tottraumreduzierten KB-Adapter ersetzt (Abb. 3.6).



**Abb. 3.6:** Darstellung des mit der Basis des UTTS-T-ETT konnektierten tottraumreduzierten Kolobow-Adapters; der zuvor integrierte Flowsensor entfällt beim Kolobow-Adapter

Um einen Verlust der FRC zu vermeiden, wurde während dieses Manövers die Basis des UTTS-T-ETT kurzzeitig für maximal 5 s abgeklemmt. Nach wiederum 15-minütiger Beatmungszeit mit dem nun aufgesetzten KB-Adapter erfolgte abermals eine BGA. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Totraumreduktion durch Einsatz eines totraumreduzierten KB-Adapters anstelle eines konventionellen BL-Adapters wurde die gesamte Prozedur im Anschluss in gleicher Form ein weiteres Mal wiederholt (Tab. 3.2).

**Tab. 3.2:** Darstellung der verschiedenen Blutentnahme- bzw. Messzeitpunkte  $T_{1-4}$  unter wechselnder Beatmung mit dem Babylog (BL)- bzw. Kolobow (KB)-Adapter

<b>Messzeitpunkt</b>	<b>T<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>2</sub></b>	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>T<sub>4</sub></b>
nach BAL (min)	15	30	45	60
<b>Adaptertyp</b>	BL	KB	BL	KB

Nach Beendigung der Versuchsreihe wurde den narkotisierten Tieren bei erhöhter Fentanylgabe eine 10%ige Kalium-Chlorid-Lösung bis zum Erreichen einer über den Monitor verifizierten Asystolie intravenös verabreicht.

### 3.3. Statistische Auswertung

#### In vitro

Von den gemessenen Widerstandswerten wurden der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) und der Variationskoeffizient (VC) als Maß für die Reproduzierbarkeit der Messungen berechnet. Die Unterschiede im Widerstand zwischen den Beatmungstuben sind mittels *analysis of variance* (ANOVA) auf statistische Signifikanz getestet worden. Für den Vergleich zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den Standard-ETT sind die mittleren absoluten und relativen Differenzen und ihr 95%iger Konfidenzbereich berechnet und mittels zweiseitigem t-Test untersucht worden.

### In vivo

Da die gemessenen Blutgas- und Blutdruckparameter eine hohe interindividuelle Variabilität aufwiesen, wurden Median und Interquartilsabstand (*inter quartile range*; IQR) berechnet und der Einfluss des Adapterwechsels auf den  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$  mittels Friedman-Test untersucht. Die grafische Darstellung des Verlaufs des  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$  erfolgte durch Boxplots. Die Messdaten wurden nach Wiederholung des Adapterwechsels gepoolt. Anschließend erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Differenzen sowohl für die Gesamtheit der Tiere als auch jeweils für die gewichtsabhängig in die Gruppen I und II kategorisierten Tiere. Zur Testung der Unterschiede hinsichtlich statistischer Signifikanz kam der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Die Unterschiede im Beatmungsvolumen zwischen beiden Gewichtsgruppen sind mit dem Mann-Whitney-Rangtest auf Signifikanz getestet worden. Der Zusammenhang zwischen dem  $p_aCO_2$ -Abfall und dem Ausgangswert wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software Statgraphics Centurion (Version 15.0; Statpoint Inc., Herndon, Virginia, USA). Für den Friedman-Test wurde das Statistikprogramm MedCalc (Version 9.2.0.2; MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. In-vitro-Widerstandsmessungen

#### 4.1.1. Vergleich der geometrischen Abmessungen und Toträume der untersuchten Beatmungstuben

Obwohl versucht wurde, gut vergleichbare Beatmungstuben auszuwählen (Abschnitt 3.1.1.), gab es doch Unterschiede in den geometrischen Abmessungen. Wie Tab. 4.1 zeigt, ist der ID der Basis des UTTS-T-ETT größer als bei den anderen untersuchten ETT. Der ID des trachealen Anteils (*1st stage*) der Basis des UTTS-T-ETT (Abb. 2.2) misst dabei 20 % und der des oropharyngealen Anteils (*2nd stage*) 50 % mehr als der des Portex-, Vygon- bzw. Mallinckrodt-ETT. Die Differenzen zwischen den AD der Tuben betragen hingegen weniger als 10 %. Die Unterschiede im ID sind auf die erheblichen Unterschiede in der WD zurückzuführen. Die Basis des UTTS-T-ETT weist die geringste Wandstärke auf. Verglichen mit dieser, besitzen der Portex-eine 71 %, der Mallinckrodt- eine 68 % und der Vygon-ETT sogar eine 129 % stärkere WD.

**Tab. 4.1:** Übersicht über Typ, Innen (ID)-, Außendurchmesser (AD), Wanddicke (WD) und berechnete apparative Toträume ( $V_{Dapp}$ ) der untersuchten Endotrachealtuben (ETT)

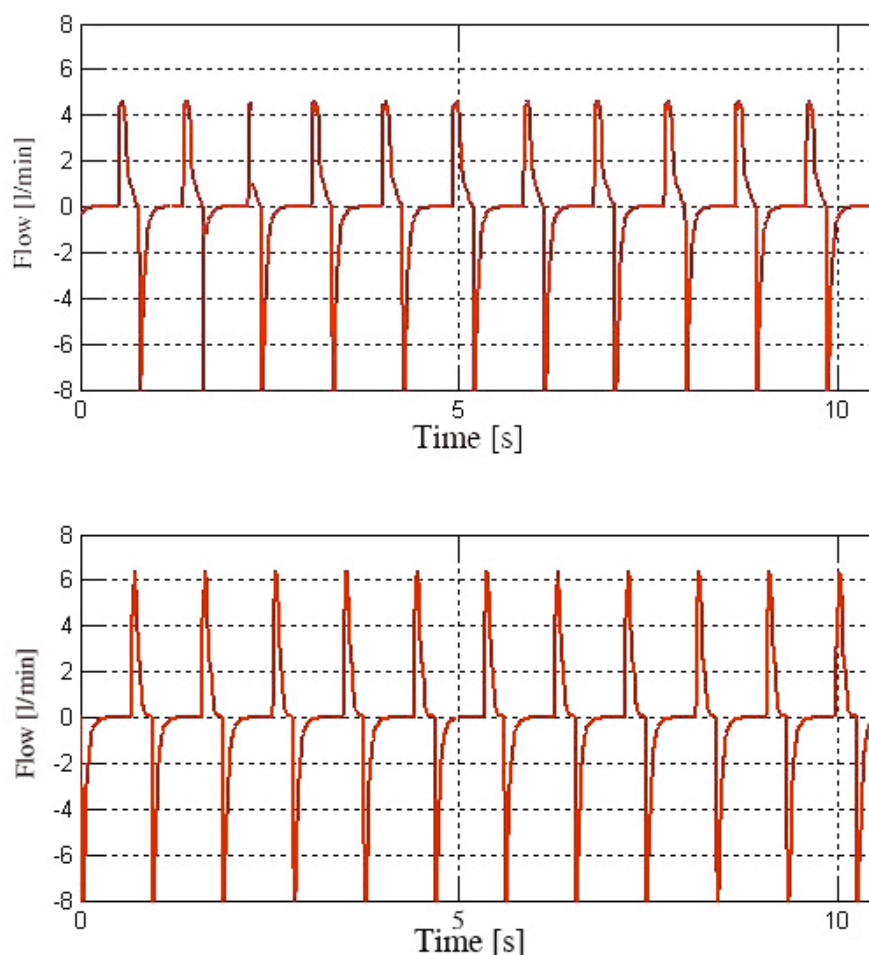
ETT	ID (mm)	AD (mm)	WD (mm)	$V_{Dapp}$ (ml)
<b>Basis des UTTS-T</b>	3,6 - <i>1st stage</i>	4,3 - <i>1st stage</i>	0,35 - <i>1st stage</i>	0,58 - <i>1st stage</i>
	4,5 - <i>2nd stage</i>	6,5 - <i>2nd stage</i>	1,0 - <i>2nd stage</i>	1,1 - <i>2nd stage</i>
<b>Portex</b>	3,0	4,2	0,6	0,89
<b>Vygon</b>	3,0	4,6	0,8	0,89
<b>Mallinckrodt</b>	3,0	4,3	0,65	0,89

In Tab. 4.1 sind die anhand der geometrischen Abmessungen berechneten Toträume der auf eine standardisierte Länge von 12,6 cm gekürzten ETT angegeben. Aufgrund des größeren ID besitzt die Basis des UTTS-T-ETT - summiert man die  $V_{Dapp}$  der *first* und *second stage* - einen vergleichsweise großen  $V_{Dapp}$  von 1,68 ml. Dies entspricht einer Erhöhung des  $V_{Dapp}$  um 89 % gegenüber den Standard-ETT mit einem  $V_{Dapp}$  von 0,89 ml.



#### 4.1.2. Strömungswiderstände der Beatmungstuben

Die Strömungswiderstände der Beatmungstuben wurden bei einem Respiatorflow von 6 l/min und 8 l/min gemessen. Wie Abb. 4.1 am Beispiel des UTTS-T-ETT zeigt, führt die Erhöhung des Respiatorflows zu einer Erhöhung des Spitzenflows durch den ETT von ca. 4,5 l/min auf ca. 6,5 l/min. Die unter Beatmung am Lungenmodell (Abb. 3.1) gemessenen Tubuswiderstände sind in Tab. 4.2 aufgeführt. Die Tubuswiderstände unterschieden sich statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ). Der niedrige Variationskoeffizient aller durchgeführten Messungen von deutlich  $< 5\%$  belegt die sehr gute Reproduzierbarkeit der Messungen. Die Basis des UTTS-T-ETT zeigt sowohl bei einem eingestellten Respiatorflow von 6 l/min als auch bei einem Respiatorflow von 8 l/min reproduzierbar den niedrigsten Tubuswiderstand ( $R_{\text{Tubus}}$ ).



**Abb. 4.1:** Darstellung des Flowsignalverlaufes des UTTS-T-ETT bei einer gewählten Respiatorfloweinstellung von 6 l/min (oben) und 8 l/min (unten)

**Tab. 4.2:** Tubuswiderstände ( $R_{\text{Tubus}}$ ) der untersuchten Endotrachealtuben bei einem Respiatorflow von 6 l/min und 8 l/min; dargestellt ist der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung mit dem Variationskoeffizienten in Klammern

Flow	$R_{\text{Tubus}}$ (cmH <sub>2</sub> O/l/s)				p-Wert
	Basis des UTTS-T	Portex	Vygon	Mallinckrodt	
<b>6 l/min</b>	98,25 $\pm$ 0,43 (0,44 %)	102,88 $\pm$ 2,57 (2,5 %)	104,38 $\pm$ 2,6 (2,5 %)	104,75 $\pm$ 3,63 (3,47 %)	< 0.001
<b>8 l/min</b>	102,63 $\pm$ 0,86 (0,84 %)	104,88 $\pm$ 1,62 (1,54 %)	108 $\pm$ 2,18 (2,02 %)	108 $\pm$ 3,08 (2,85 %)	< 0.001

Bei einem Respiatorflow von 6 l/min betrug die Mittelwertdifferenz zwischen dem Tubuswiderstand der Basis des UTTS-T-ETT und dem des Portex-ETT -4,63 cmH<sub>2</sub>O/l/s bzw. dem des Mallinckrodt-ETT -6,5 cmH<sub>2</sub>O/l/s. Bei einem Respiatorflow von 8 l/min betragen die Differenzen nur noch -2,25 cmH<sub>2</sub>O/l/s und -5,38 cmH<sub>2</sub>O/l/s (Tab. 4.3).

#### 4.1.3. Flowabhängigkeit des Tubuswiderstandes

Wie Tab. 4.2 zeigt, kam es bei allen ETT zu einem erwartungsgemäßen Anstieg des Tubuswiderstandes bei einer Erhöhung des Flows von 6 l/min auf 8 l/min.

Vergleicht man die mittleren absoluten und relativen Differenzen zwischen den drei Standard-ETT einerseits und der Basis des UTTS-T-ETT andererseits, wird deutlich, dass die Unterschiede im Tubuswiderstand mit steigendem Flow abnehmen.

Dabei ist die Abnahme beim Portex-ETT bei Erhöhung des Respiatorflows von 6 l/min auf 8 l/min am deutlichsten (Tab. 4.3).

**Tab. 4.3:** Absolute und relative Differenzen des Tubenwiderstandes ( $\Delta R_{\text{Tubus}}$ ) zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den Standard-ETT bei einem Respiratorflow von 6 l/min und 8 l/min; dargestellt ist der Mittelwert mit 95%igem Konfidenzintervall

	$\Delta R_{\text{Tubus}}$ zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und Portex-, Vygon- bzw. Mallinckrodt-ETT			
	Absolute Differenzen (cmH <sub>2</sub> O/l/s)		Relative Differenzen (%)	
	6 l/min	8 l/min	6 l/min	8 l/min
<b>Portex</b>	-4,63 <sup>***</sup> (-6,86 - -2,39)	-2,25 <sup>***</sup> (-3,49 - -1,01)	-4,71 <sup>***</sup> (-6,98 - -2,43)	-2,19 <sup>**</sup> (-3,40 - -0,99)
<b>Vygon</b>	-6,13 <sup>***</sup> (-7,94 - -4,31)	-5,38 <sup>***</sup> (-7,74 - -3,01)	-6,24 <sup>***</sup> (-8,09 - -4,39)	-5,25 <sup>***</sup> (-7,58 - -2,92)
<b>Mallinckrodt</b>	-6,5 <sup>***</sup> (-9,69 - -3,31)	-5,38 <sup>***</sup> (-8,47 - -2,28)	-6,61 <sup>***</sup> (-9,87 - -3,36)	-5,25 <sup>***</sup> (-8,3 - -2,21)

<sup>\*\*\*</sup>p < 0,001; <sup>\*\*</sup>p < 0,01 im Vergleich zur Basis des UTTS-T-ETT

Aus Tab. 4.3 wird deutlich, dass die Unterschiede im Tubuswiderstand zwischen den Standard-ETT und der Basis des UTTS-T-ETT bei einem Respiratorflow von 6 l/min maximal 6,5 % und bei einem Respiratorflow von 8 l/min maximal 5,38 % betragen. Während der Portex-ETT eine über 50%ige Reduktion der Differenz im Tubuswiderstand zur Basis des UTTS-T-ETT bei Erhöhung des Respiratorflows von 6 l/min auf 8 l/min zeigte, wiesen der Vygon- und Mallinckrodt-ETT eine Abnahme des Unterschiedes im Tubuswiderstand von 12,2 % bzw. 17,0 % auf. In allen durchgeführten Messungen bzw. Berechnungen nimmt der Portex-ETT hinsichtlich des Tubuswiderstandes eine Zwischenposition zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den ETT der Marken Vygon und Mallinckrodt ein und ist daher mit der Basis des UTTS-T-ETT am besten vergleichbar.

## 4.2. In-vivo-Untersuchungen der beatmeten Ferkel

### 4.2.1. Apparative Toträume der verwendeten Adapter bei den In-vivo-Untersuchungen

Wie in Abschnitt 3.2.2. bereits dargestellt, wurden in den In-vivo-Untersuchungen abwechselnd der konventionelle BL-Adapter bzw. der totraumreduzierte KB-Adapter mit der Basis des UTTS-T-ETT zur Beatmung der Versuchstiere konnektiert. Die beiden Adapter unterschieden sich durch ihren speziellen Aufbau vor allem im  $V_{Dapp}$ . Der Einfluss der verschiedenen großen  $V_{Dapp}$  auf den Gasaustausch der beatmeten Ferkel konnte durch vergleichende Blutgasmessungen analysiert werden (Tab. 3.2).

#### Babylog-Adapter zur Simulation einer Standard-Beatmungssituation

Der mit der Basis des UTTS-T-ETT konnektierte BL-Adapter diene als Standard-Beatmungssituation. Wie Abb. 3.3 zeigt, ergab sich durch den nacheinander geschalteten Aufbau von ETT-Konnektor und Flowsensor insgesamt ein  $V_{Dapp}$  von 3 ml. Der  $V_{Dapp}$  wurde für den zusammengesteckten Zustand bestimmt. Dazu wurde der  $V_{Dapp}$  der Basis des UTTS-T-ETT numerisch berechnet und der  $V_{Dapp}$  des Flowsensors mit Portex-Konnektor durch Wasserverdrängung bestimmt.

Wie Abb. 3.3 zeigt, entfielen 0,6 ml  $V_{Dapp}$  auf die *first-* und 0,5 ml  $V_{Dapp}$  auf die *second stage* der Basis des UTTS-T-ETT. Weitere 1,9 ml  $V_{Dapp}$  entstanden durch den mit der Basis des UTTS-T-ETT verbundenen Portex-Konnektor und Flowsensor des konventionellen BL-Adapters.

#### Kolobow-Adapter zur Simulation einer Beatmung unter Verwendung der ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube

Wie in Abschnitt 3.2.2. beschrieben, bestand der totraumreduzierte KB-Adapter hingegen aus dem Y-Stück und den sich daran anschließenden getrennten In- und Expirationsschenkeln. Der KB-Adapter und die Basis des UTTS-T-ETT ergaben aufeinander gesteckt den von der Forschungsgruppe um Kolobow entwickelten UTTS-T-ETT, der über entsprechende Konnektoren mit den In- und Expirationsschläuchen des Beatmungsgerätes verbunden war (Abb. 2.2).

Wie Abb. 3.3 zeigt, wies der UTTS-T-ETT im Vergleich zur Standard-Beatmungssituation mit einem BL-Adapter einen deutlich geringeren  $V_{Dapp}$  als 3 ml auf. Die  $V_{Dapp}$  der nachfolgend aufgeführten verschiedenen Komponenten wurden

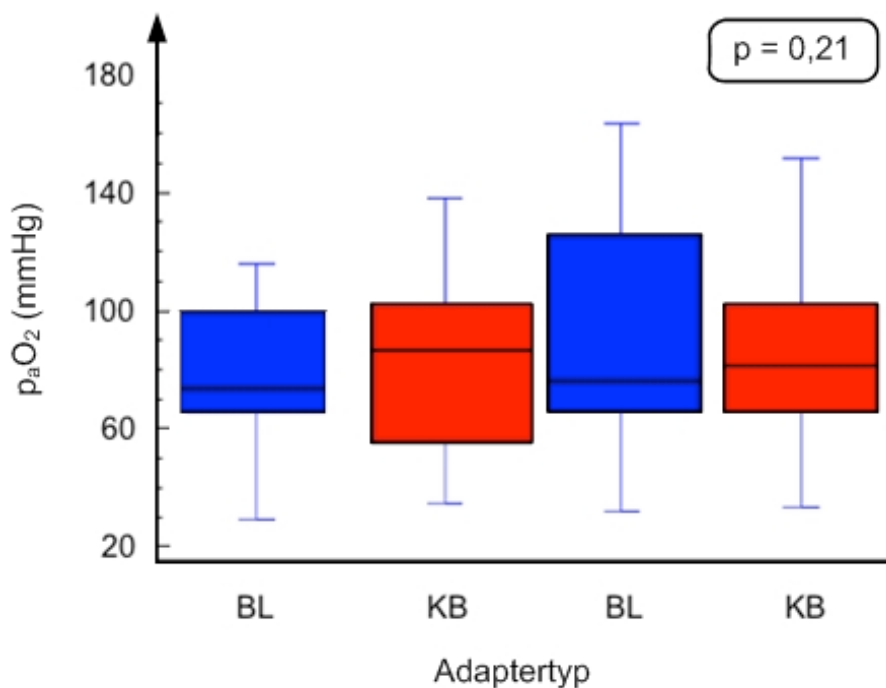
numerisch berechnet. Wie bereits oben aufgeführt, entfielen 0,6 ml  $V_{Dapp}$  auf die *first-* und 0,5 ml  $V_{Dapp}$  auf die *second stage* der Basis des UTTS-T-ETT. Im Gegensatz zur Standard-Beatmungssituation mit einem BL-Adapter wies der UTTS-T-ETT aufgrund seines totraumreduzierten KB-Adapters einen auf 0,24 ml reduzierten zusätzlichen  $V_{Dapp}$  (vs. 1,9 ml beim BL-Adapter) auf. Der zusätzliche  $V_{Dapp}$  von 0,24 ml wurde einzig durch den uniluminalen Anteil des Y-Stückes gebildet. Das sich distal an den uniluminalen Anteil des Y-Stückes anschließende Tubusmaterial des UTTS-T-ETT hatte keinen Einfluss auf die Höhe des  $V_{Dapp}$ , da es stetig durch Frischgas gespült wurde. In Kombination mit dem 1,1 ml messenden  $V_{Dapp}$  der Basis des UTTS-T-ETT ergab sich damit ein gesamter  $V_{Dapp}$  von 1,34 ml bei Verwendung des KB-Adapters vs. 3 ml bei Verwendung des BL-Adapters. Dies war gleichbedeutend mit einer Reduktion des Totraumvolumens um 55 %.

Der beschriebene Aufbau des totraumreduzierten KB-Adapters ermöglichte jedoch - anders als der BL-Adapter - keine Zwischenschaltung eines Flowsensors, so dass eine Messung der Atemzugvolumina der beatmeten Ferkel nur mit dem konnektierten BL- nicht aber dem KB-Adapter möglich war.

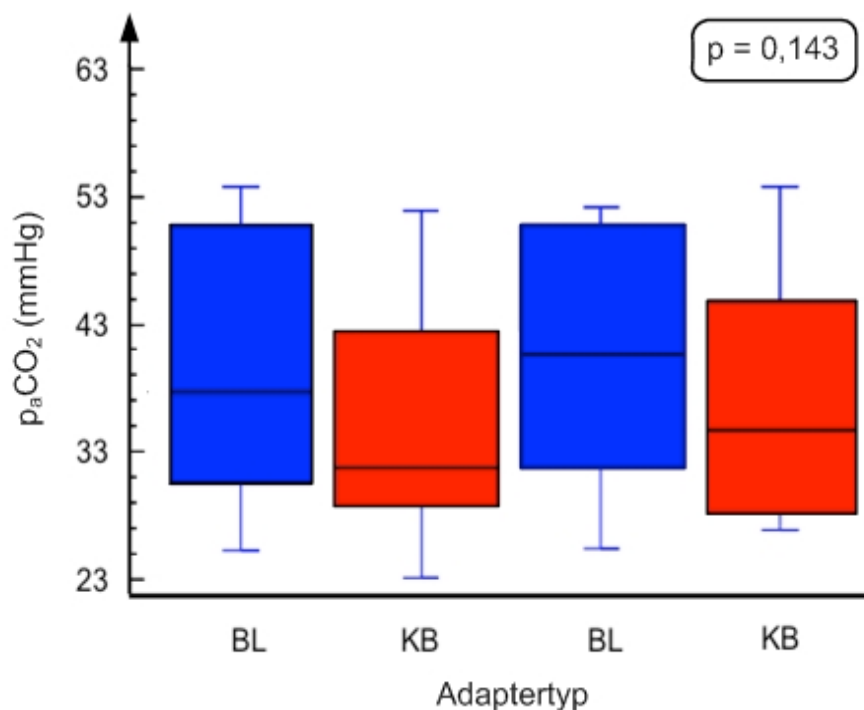
#### **4.2.2. Änderungen der Blutgaswerte in Abhängigkeit vom verwendeten Adapter**

Der Effekt der Totraumreduktion auf die Blutgase wurde mittels BGA zu den Messzeitpunkten  $T_{1-4}$  (Tab. 3.2) untersucht. Der Einfluss des Adapterwechsels ist in Abb. 4.2 und 4.3 dargestellt.

Nach Austausch des konventionellen BL-Adapters durch den totraumreduzierten KB-Adapter ergab sich sowohl ein tendenzieller und reproduzierbarer Anstieg des mittleren  $p_aO_2$  als auch ein Abfall des mittleren  $p_aCO_2$ . Wie der Friedman-Test zeigt, waren diese Änderungen aber relativ schwach und statistisch nicht signifikant ( $p = 0,21$  bzw.  $p = 0,143$ ).



**Abb. 4.2:** Boxplots des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $p_aO_2$ ) unter Beatmung mit dem konventionellen Babylog (BL)-Adapter bzw. dem tottraumreduzierten Kolobow (KB)-Adapter. Dieser Wechsel wurde zweimal durchgeführt.



**Abb. 4.3:** Boxplots des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ( $p_aCO_2$ ) unter Beatmung mit dem konventionellen Babylog (BL)-Adapter bzw. dem tottraumreduzierten Kolobow (KB)-Adapter. Dieser Wechsel wurde zweimal durchgeführt.

Wegen des relativ schwachen Effektes auf die Blutgaswerte wurden die Daten der zusammengehörigen Messperioden gepoolt. In Tab. 4.4 sind die Effekte des Adapterwechsels auf die gepoolten Blutgas- und auch Blutdruckwerte dargestellt.

**Tab. 4.4:** Änderungen der Blutgas- und der Blutdruckwerte nach Austausch des konventionellen Babylog (BL)- durch den totaunreduzierten Kolobow (KB)-Adapter; dargestellt sind der Median und Interquartilsabstand (IQR) der beiden gepoolten Gruppen sowie Median und IQR der absoluten und relativen Differenzen

Parameter	Gruppen-Median (IQR)		Median (IQR) der individuellen Abweichungen KB – BL	
	BL-Adapter	KB-Adapter	Absolute Differenz	Relative Differenz (%)
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg)	75.7 (66.5 - 99.0)	84.7 (64.4 - 101.1)	1.6 (-5.5 - 12.7)	2.2 (-7.6 - 15.6)
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	39.5 (31.0 - 50.2)	33.6 (29.5 - 44.4)	-1.95 (-5.5 - 0.4)**	-5.30** (-14.9 - 1.0)
<b>pH</b>	7.40 (7.30 - 7.46)	7.41 (7.35 - 7.47)	0.025 (-0.01 - 0.06)*	0.3* (-0.13 - 0.77)
<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	94.1 (91.5 - 97.1)	95.5 (91.1 - 97.1)	0.65 (-0.75 - 2.86)	0.7 (-0.8 - 3.14)
<b>BE</b> (mmol/l)	-3.8 (-5.5 - 0.05)	-3.1 (-4.95 - -0.6)	-0.05 (-0.6 - 1.0)	-6.4 (-41.7 - 11.8)
<b>RR<sub>dia</sub></b> (mmHg)	32.5 (30.0 - 39.5)	32.5 (28.0 - 41.0)	0.5 (-1.0 - 1.0)	1.2 (-3.2 - 3.5)
<b>RR<sub>sys</sub></b> (mmHg)	53 (50.0 - 67.5)	53 (49.0 - 65.0)	0.0 (-1.5 - 2.5)	0.0 (-3.3 - 4.4)

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01

Wie bereits die Abb. 4.2 und 4.3 zeigen, war die interindividuelle Variabilität gemessen am IQR deutlich größer als der Einfluss des Adapterwechsels. Statistisch signifikante Änderungen in den Blutgasen nach Adapterwechsel zeigten sich auch nach Datenpooling nur beim  $p_a\text{CO}_2$  mit einem Abfall von 5,3 % ( $p < 0,01$ ) und beim pH-Wert mit einem Anstieg von 0,3 % ( $p < 0,05$ ). Keinen Einfluss hatte der Adapterwechsel auf die gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ( $RR_{\text{sys}}$  und  $RR_{\text{dia}}$ ), die arterielle Sauerstoffsättigung ( $S_a\text{O}_2$ ), den  $p_a\text{O}_2$  und den *base excess* (BE).

#### 4.2.3. Einfluss des Körpergewichtes auf die Änderung der Blutgaswerte

Ein deutlicherer Effekt auf die Blutgase nach Austausch des konventionellen BL-Adapters durch den tottraumreduzierten KB-Adapter zeigte sich jedoch bei Berücksichtigung des KG der Tiere. In Tab. 4.5 sind die Effekte des Adapterwechsels auf die gemessenen Blutgaswerte für die Tiere mit einem KG  $< 900$  g und  $\geq 900$  g getrennt untersucht worden.

**Tab. 4.5:** Relative Differenzen der Blutgasparameter nach Austausch des konventionellen Babylog (BL)- durch den tottraumreduzierten Kolobow (KB)-Adapter in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG); dargestellt sind Median und Interquartilsabstand (IQR)

Parameter	Median (IQR) der relativen Differenzen KB-BL (%)	
	Gruppe I mit einem KG $< 900$ g	Gruppe II mit einem KG $\geq 900$ g
$p_a\text{CO}_2$	-11.0** (-14.9 - -5)	-2.7 (- 12.3 - 3.4)
$p_a\text{O}_2$	8.7* (-2.5 - 19.8)	0.4 (-9.8 - 5.7)
$S_a\text{O}_2$	2.2* (-0.2 - 5.7)	-0.2 (-2.8 - 1.9)
pH	0.7** (0.4 - 1.0)	0.05 (-0.3 - 0.4)

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$



Wie Tab. 4.5 zeigt, führte der Adapterwechsel bei den Tieren mit einem KG < 900 g nicht nur zu einem signifikanten Abfall ( $p < 0,01$ ) des  $p_a\text{CO}_2$  und Anstieg ( $p < 0,01$ ) des pH-Wertes, sondern auch zu einem statistisch signifikanten Anstieg ( $p < 0,05$ ) des  $p_a\text{O}_2$  und der  $S_a\text{O}_2$  ( $p < 0,05$ ).

Im Gegensatz dazu waren die Änderungen der Blutgase bei den größeren Tieren mit einem KG  $\geq 900$  g statistisch nicht signifikant.

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1. dargestellt, waren Messungen des  $V_T$  nur mit dem BL-Adapter möglich, da beim KB-Adapter kein Flowsensor zwischengeschaltet werden konnte.

Das  $V_T$  der Tiere der Gruppe I lag im Median (IQR) mit 8,6 ml (8,0 ml bis 8,9 ml) statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) unter dem der Tiere der Gruppe II, die ein  $V_T$  von 11,7 ml (10,2 ml bis 13,1 ml) aufwiesen.

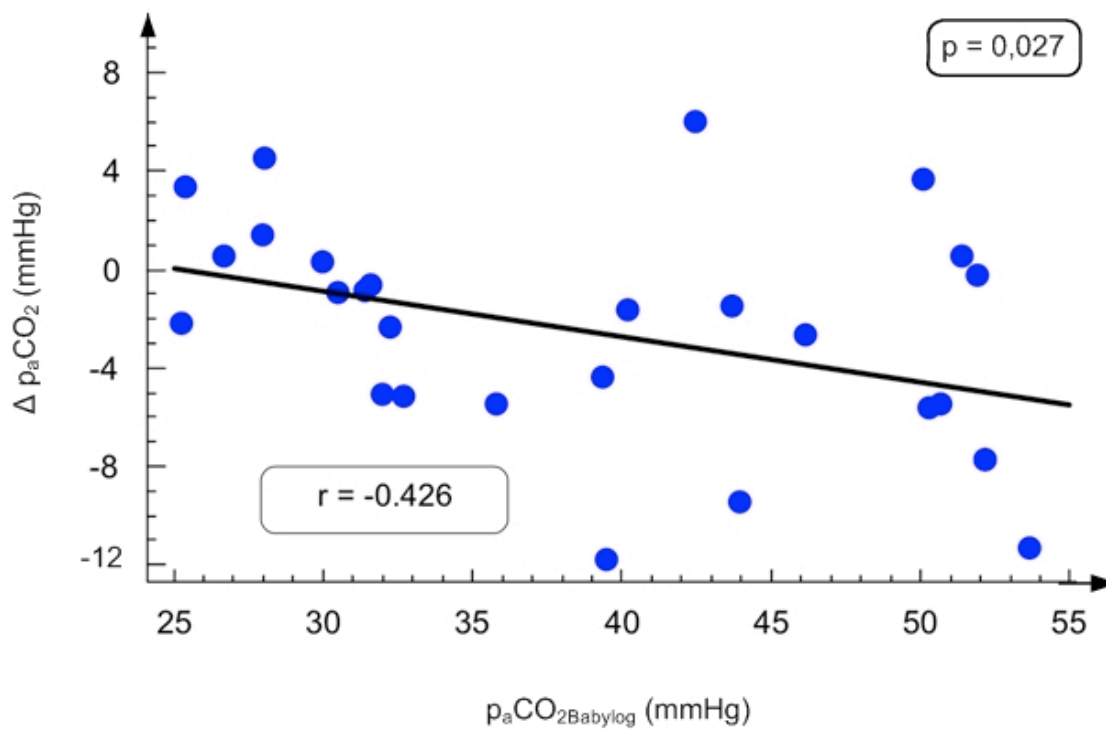
#### **4.2.4. Einfluss der initialen arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke auf den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckabfall**

Die Blutgasmessungen bei den beatmeten Ferkeln zeigten, dass der  $p_a\text{CO}_2$ -Abfall ( $\Delta p_a\text{CO}_2$ ) nach Austausch des konventionellen BL- durch den tottraumreduzierten KB-Adapter nicht nur vom KG, sondern auch vom initialen  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswert abhing.

Den Zusammenhang zwischen den jeweils gemessenen  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswerten und dem Ausmaß des durch den Adapterwechsel bedingten Effektes auf den  $p_a\text{CO}_2$ -Wert zeigt Abb. 4.4, wobei die Daten der beiden Adapterwechsel auch hier gepoolt wurden.

Es bestand eine statistisch signifikante inverse Korrelation ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,027$ ) zwischen dem  $p_a\text{CO}_2$ -Abfall und den  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswerten vor Adapterwechsel.

Wie Abb. 4.4 zeigt, hatte bei niedrigen initialen  $p_a\text{CO}_2$ -Werten < 30 mmHg der Adapterwechsel keinen messbaren Einfluss auf die Höhe des  $p_a\text{CO}_2$ . Aber je höher der  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswert vor Auswechseln des BL- durch den KB-Adapter lag, desto deutlicher war der anschließend beobachtete  $p_a\text{CO}_2$ -Abfall infolge des Adapterwechsels.



**Abb. 4.4:** Zusammenhang zwischen den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckausgangswerten ( $p_a\text{CO}_2\text{Babylog}$ ) und dem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckabfall ( $\Delta p_a\text{CO}_2$ ) nach Austausch des konventionellen Babylog (BL)-Adapters durch den tottraumreduzierten Kolobow (KB)-Adapter

Dieser Zusammenhang konnte für den  $p_a\text{O}_2$  im Sinne eines  $p_a\text{O}_2$ -Anstieges nach Auswechseln des BL- durch den KB-Adapter nicht nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

### 5.1. Beatmungsmonitoring bei Frühgeborenen und Säuglingen

Je früher ein Neugeborenes vor dem eigentlichen Geburtstermin zur Welt kommt, umso häufiger treten, bedingt durch die Lungenunreife, Atemstörungen auf. Insbesondere für unreife Neugeborene wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Methoden zur Atemunterstützung entwickelt, wie in den Abschnitten 2.1.3. und 2.2.1. bereits dargestellt wurde. Zur Minimierung von therapiebedingten Nebenwirkungen wird heutzutage bei vorhandener Spontanatmung die nicht-invasive Atemunterstützung unter Vermeidung einer endotrachealen Intubation klar favorisiert.<sup>46,80,87</sup> Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz oder unzureichender Spontanatmung ist eine endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung unumgänglich.

Je ausgeprägter die Lungenunreife, desto komplexer werden die an die Beatmungstechnik gestellten Anforderungen. Im Wesentlichen sind drei entscheidende Aspekte bei der Optimierung und Anpassung der technischen Voraussetzungen an die Ansprüche zu beatmender Lungen Frühgeborener zu berücksichtigen. Dabei handelt es sich zum einen um eine möglichst gewebeschonende Beatmungsweise, zum anderen um geringstmögliche additive Totraumvolumina und Beatmungswiderstände.

Wie in Abschnitt 2.2.2. dargestellt, sind gerade die Lungen sehr unreifer Neugeborener ausgesprochen empfindlich gegenüber Beatmungstraumata und in der Folge entstehender VILI. Insbesondere ein inadäquates endinspiratorisches Lungenvolumen zeigt hierbei einen nachhaltigen Einfluss auf die Traumatisierung der Lunge. In diesem Zusammenhang sind jedoch nicht nur zu große, sondern auch zu klein gewählte Beatmungsvolumina u. a. durch eine Begünstigung schädlicher alveolärer Scherkräfte und Induktion zerstörerisch wirkender Inflammationsprozesse als Ursachen einer Lungengewebsschädigung und resultierender VILI erkannt worden.<sup>14,15,105</sup>

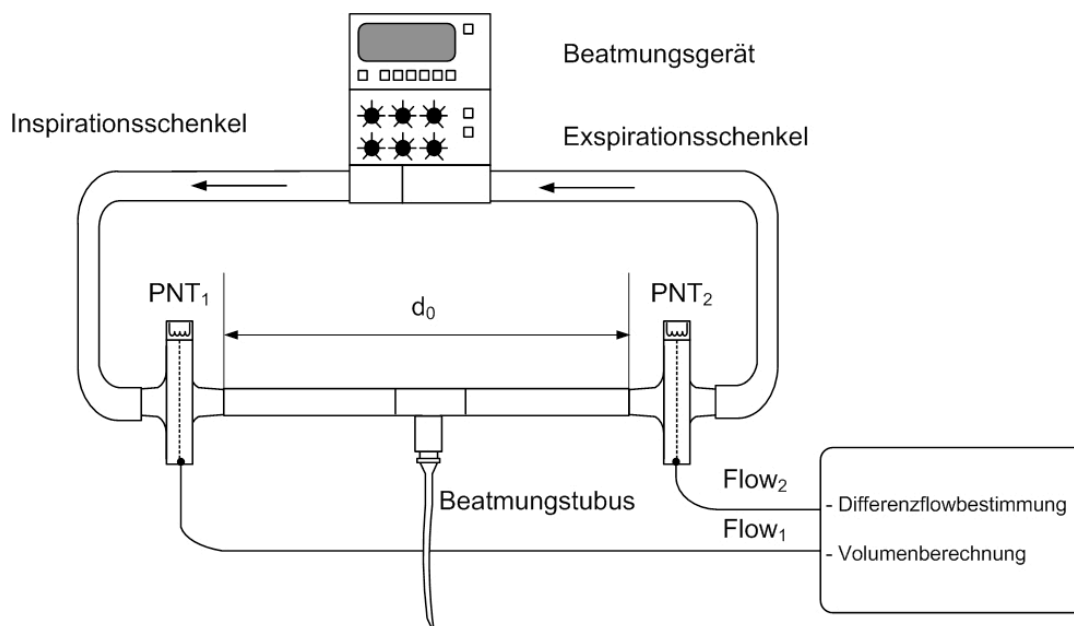
Für eine gewebeschonende Beatmung ist daher eine sorgsame Überwachung des während der maschinellen Beatmung applizierten  $V_T$ , das weder zu hoch noch zu niedrig ausfallen sollte, notwendig.

Die kontinuierliche Volumenmessung mittels eines *In-line-Flowsensors* stellte daher einen entscheidenden Fortschritt hinsichtlich einer gewebeschonenden Beatmung Neugeborener dar. Der *In-line-Flowsensor* ermöglicht - wie in Abschnitt 2.2.3. erläutert -

eine kontinuierliche Überwachung des maschinell applizierten  $V_T$  und liefert außerdem Hinweise zu zumeist unerwünschten Tubuslecks. Wenn neben dem Beatmungsflow auch der Beatmungsdruck gemessen wird, erhält man darüberhinaus Informationen über die Atemmechanik. Die durch den Flowsensor gewonnenen Informationen schaffen die Voraussetzung, unverzüglich auf die sich oftmals binnen kürzester Zeit ändernden atemmechanischen Eigenschaften der Lungen Frühgeborener zu reagieren.<sup>82,116</sup> Jedoch ist der *In-line-Flowsensor* für das Beatmungsmonitoring auch mit einem klinisch relevanten Nachteil verbunden. So erhöht sich der  $V_{Dapp}$  durch Einbringen eines *In-line-Flowsensors* entscheidend.<sup>21,22,147</sup>

Kolobow et al.<sup>30</sup> machten sich 2004 die Vorteile der innovativen Tubusentwicklungen von Cole et al.<sup>140</sup> und Chen et al.<sup>143</sup> zunutze, indem sie mit Hilfe eines neuen Herstellungsverfahrens eine variierte Kombination der Tubusdesigns Coles und Chens zum Ausgangspunkt ihres UTTS-T-ETT machten. Der UTTS-T-ETT stellte eine neuartige ETT-Version dar, die durch ihren zweistufigen und y-förmigen Aufbau nicht nur eine deutliche Minderung des  $V_{Dapp}$ , sondern zugleich auch des Tubuswiderstandes versprach. Das zentrale Problem des UTTS-T-ETT lag in der Inkompatibilität mit einem üblicherweise *in-line* platzierten Flowsensor. Um dennoch eine Flowmessung durchführen zu können, wurde die Differentialpneumotachographie vorgeschlagen, bei der jeweils ein Flowsensor in den In- und Expirationsschenkel eingesetzt und der Beatmungsflow aus der Differenz beider Flowsignale berechnet wird.

In der Praxis erwies sich die Differentialpneumotachographie jedoch in vielerlei Hinsicht als kompliziert in der Handhabung. Beide Sensoren müssen absolut identische Eigenschaften aufweisen; jede Differenz zwischen den Sensoren wird als Beatmungsleck interpretiert. Darüberhinaus sind sowohl die Kalibrierung als auch die Positionierung der Flowsensoren sehr anspruchsvoll, da die Messgenauigkeit durch falsche Positionierung maßgeblich beeinflusst werden kann.<sup>32</sup> Insbesondere ist dabei die Distanz  $d_0$  zwischen beiden Sensoren zu berücksichtigen: je größer der Abstand zwischen beiden Pneumotachometern, desto größer zeigte sich die Überschätzung des ermittelten Volumens. Ferner war mit zunehmendem Abstand zwischen beiden Pneumotachometern eine komplizierende zeitliche Verzögerung des Flowsignals gegenüber dem Drucksignal sowie eine störende Zunahme der Oszillationsamplitude des Flowsignals zu verzeichnen.<sup>33</sup> Eine Darstellung des Messprinzips zeigt Abb. 5.1.



**Abb. 5.1:** Messprinzip der Differentialpneumotachographie mit Darstellung der für die Messgenauigkeit entscheidenden Distanz ( $d_0$ ) zwischen beiden Pneumotachometern (PNT)

Dieses aufwendige und teure Messprinzip ist bei der Beatmung Neugeborener bisher kaum angewandt worden und die erforderliche Messtechnik derzeit nicht kommerziell erhältlich.

An der Charité wird diese Methodik aktuell zur tottraumfreien Ventilationsmessung im Rahmen von Lungenfunktionsuntersuchungen bei spontan atmenden Neugeborenen eingesetzt.<sup>148-150</sup>

## 5.2. In-vitro-Messungen

### 5.2.1. Tubuswiderstände

Die In-vitro-Messungen am Lungenmodell haben gezeigt, dass die Basis des UTTS-T-ETT den niedrigsten Tubuswiderstand der vier untersuchten ETT aufwies (Tab. 4.2). Die Unterschiede im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den Standard-ETT waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Reproduzierbarkeit der Messungen war bei einem Variationskoeffizienten von jeweils unter 5 % sehr hoch.

Die gemessenen Unterschiede im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den Standard-ETT fielen jedoch deutlich niedriger aus als die von Kolobow et al.<sup>30</sup> publizierten Ergebnisse. Der Tubuswiderstand der Basis des UTTS-T-ETT lag mit

98,25 cmH<sub>2</sub>O/l/s nur geringfügig unter dem der Standard-ETT (102,88 cmH<sub>2</sub>O/l/s [Portex], 104,38 cmH<sub>2</sub>O/l/s [Vygon] und 104,75 cmH<sub>2</sub>O/l/s [Mallinckrodt]).

Der Unterschied im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und dem Portex-ETT betrug bei einem Respiatorflow von 6 l/min nur 4,63 %, während der Unterschied zum Mallinckrodt-ETT mit 6,5 % etwas höher ausfiel (Tab. 4.3). Der Portex-ETT wird nicht nur an der Charité, sondern deutschlandweit wesentlich häufiger in der neonatologischen Intensivmedizin eingesetzt als der in früheren Studien von Kolobow et al.<sup>30,138,139,144</sup> zum Vergleich verwendete Mallinckrodt-ETT.

Die Erhöhung des Respiatorflows von 6 l/min auf 8 l/min führte bei allen ETT zu einer Vergrößerung des Flows durch den Tubus (Abb. 4.1) und zu einer Zunahme des Tubuswiderstandes. Die deutlichste Zunahme im Tubuswiderstand zeigte sich bei Einsatz der Basis des UTTS-T-ETT, die geringste bei Einsatz des Portex-ETT (Tab. 4.2). Bei einer weiteren Erhöhung des Flows > 8 l/min ist eine nochmalige Verringerung der Unterschiede im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den Standard-ETT zu erwarten; dieses wurde im Rahmen der vorliegenden Studie aber nicht untersucht.

Die durch Kolobow et al.<sup>30</sup> beschriebene Minderung des Tubuswiderstandes um > 50 % durch Einsatz der Basis eines UTTS-T-ETT anstelle eines Standard-ETT sowie die in der Arbeit von Kolobow et al.<sup>30,144</sup> beschriebene Zunahme der Differenz im Tubuswiderstand zwischen der Basis UTTS-T-ETT und den Standard-ETT nach Erhöhung des Respiatorflows konnte im Rahmen der In-vitro-Studie nicht bestätigt werden (Tab. 4.3).

Warum die Messergebnisse der vorliegenden In-vitro-Studie soweit von denen der Forschungsgruppe um Kolobow abweichen, ist schwer zu analysieren, da in den Originalarbeiten Kolobow et al.<sup>30,138,144</sup> keine absoluten Werte für die Tubuswiderstände angegeben wurden. Mögliche Ursachen für die Unterschiede sind:

### Größe des Endotrachealtubusinnendurchmessers

Der ID der Basis des UTTS-T-ETT ist mit 3,6 mm vergleichsweise groß. Das einem laminaren Strömungswiderstand zugrunde liegende Hagen-Poiseuille-Gesetz, wonach sich der Widerstand indirekt proportional zur vierten Potenz des Radius verhält, lässt vermuten, dass bei Wahl eines geringeren ID der Basis des UTTS-T-ETT deutlichere Unterschiede im Tubuswiderstand im Vergleich zu den Standard-ETT der Marken Portex, Vygon und Mallinckrodt zu messen gewesen wären.

Kolobow et al.<sup>30,138,144</sup> testeten die Basis des UTTS-T-ETT jedoch selbst mit einem ID von 3,6 mm und konnten auch bei dieser Tubusgröße eine starke Reduktion des Tubuswiderstandes im Vergleich zum Standard-ETT der Marke Mallinckrodt mit einem ID von 3,0 mm nachweisen.

### Höhe des Flows

Die für die Untersuchung gewählten Floweinstellungen am Respirator liegen mit 6 l/min und 8 l/min innerhalb der empfohlenen Grenzen des verwendeten Leoni Respirators von 6 l/min bis 12 l/min bei der Beatmung Neugeborener.

Voranehend wurde dargestellt, dass eine Erhöhung des Flows von 6 l/min auf 8 l/min zu einer Abnahme des Unterschiedes im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den untersuchten Standard-ETT führte. Damit müssten bei Wahl einer niedrigeren Floweinstellung als 6 l/min, wie sie teilweise auch Kolobow et al. verwendeten,<sup>30,144</sup> die Unterschiede im Tubuswiderstand zwischen der Basis des UTTS-T-ETT und den untersuchten Standard-ETT zunehmen und besser die Ergebnisse der Forschungsgruppe um Kolobow reflektieren.

### Nicht-laminare, turbulente Luftströmung

Eine weitere Erklärung für die sich von der Forschungsgruppe um Kolobow deutlich unterscheidenden Messergebnisse könnte ein verschieden hoher Anteil nicht-laminarer, turbulenter Luftströmung im Tubus sein.

Das der Ermittlung des Tubuswiderstandes zugrunde liegende Hagen-Poiseuille-Gesetz gilt streng genommen nur für stationäre, d. h. zeitlich konstante, laminare Strömungen der Luft in einem starren Rohr konstanten Durchmessers. Die Strömung der Luft innerhalb der physiologischen und künstlichen Atemwege ist jedoch selten laminar. Grundsätzlich ist das Auftreten nicht-laminarer Strömung gleichbedeutend mit einer Erhöhung des Atemwegwiderstandes über den mittels der Hagen-Poiseuille-

Gleichung errechneten Wert hinaus. Die Höhe des nicht-laminaren Anteils des Atemgasstroms wird durch das Auftreten sogenannter Turbulenzen bestimmt. Wie groß die Unterschiede zwischen Kolobows Studien und dieser hinsichtlich turbulenter Tubusströmungen waren, ist schwer abschätzbar. Turbulenzen haben vielerlei Ursachen von denen einige im folgenden Abschnitt erörtert werden sollen.

### **5.2.2. Turbulente Strömungen im Beatmungstubus**

Sowohl während der Inspiration als auch Expiration gibt es große Änderungen des Gasflows durch den ETT (Abb. 4.1). Der anfänglich laminare Flow wird mit steigenden Flowwerten turbulent. Wie groß der Anteil des turbulenten Flows am Atemzyklus ist, hängt vor allem von der Höhe des Flows und von den Eigenschaften des ETT ab. Wesentliche Ursachen für Turbulenzen im ETT sind:

#### *Endotrachealtubusinnendurchmesser und Flow*

Sowohl der Tubus-ID als auch die Höhe des Atemgasflows besitzen, wie bereits in Abschnitt 5.2.1. dargestellt, einen Einfluss auf den Tubuswiderstand. Entscheidend für die Praxis ist jedoch der Einfluss auf den Tubuswiderstand, der aus der Kombination beider Faktoren resultiert.

Denn die bei der Beatmung Frühgeborener typische Kombination aus sehr kleinen ETT und üblicherweise hohen Atemgasflows von 130 ml/s bis 170 ml/s ( $\cong$  7,8 l/min bis 10,2 l/min) bedingt regelhaft auftretende Verwirbelungen des Luftflusses. Diese Turbulenzen führen zu einem erhöhten Anteil nicht-laminarer Strömung, die wiederum in einer Zunahme des Tubuswiderstandes resultiert. Die Zunahme des Tubuswiderstandes nach Anhebung des Flows ist dabei proportional dem Quadrat der Flowerhöhung.<sup>151</sup> Dieser Umstand betrifft sowohl die Basis des UTTS-T-ETT als auch die drei getesteten Standard-ETT. Die Ursachen für die im Vergleich zu den Standard-ETT überproportionale Erhöhung des Tubuswiderstandes der Basis des UTTS-T-ETT nach Erhöhung des Respiatorflows auf 8 l/min (Tab. 4.2 und 4.3) könnten in der vergleichsweise hohe Materialflexibilität<sup>30,138,139,144</sup> und dem nicht konstanten ETT-ID der Basis des UTTS-T-ETT bestehen.



### Materialflexibilität

Alle in dieser Studie untersuchten ETT stellen, streng genommen, keine starren Rohre dar, sondern weisen eine materialabhängige, spezifische Flexibilität auf. Diese wiederum hat Einfluss auf die Höhe des Anteils nicht-laminarer Strömung, die in Abhängigkeit der spezifischen Materialflexibilität zu einer entsprechenden Zunahme des Tubuswiderstandes führt.

In diesem Zusammenhang ist die überdurchschnittliche Flexibilität der Basis des UTTS-T-ETT einerseits eine mögliche Erklärung für den in Relation zu den Standard-ETT unerwartet hohen gemessenen Tubuswiderstand und andererseits auch für die vergleichsweise deutlichste Zunahme im Tubuswiderstand nach Erhöhung des Respiratorflows auf 8 l/min. Diese Überlegung wird durch die Tatsache gestützt, dass auch die drei Standard-ETT tendenzielle Unterschiede im Tubuswiderstand aufweisen (Tab. 4.2), die bei einem Flow von 8 l/min zwischen dem Portex-ETT einerseits und dem Vygon- ( $p < 0,01$ ) bzw. Mallinckrodt-ETT ( $p < 0,05$ ) andererseits statistisch signifikant sind. Bei einer rein laminaren Strömung und gleichen Voraussetzungen (ID [3,0 mm], Tubuslänge [12,6 cm], konstante Viskosität der Luft) dürften diese Unterschiede nicht nachzuweisen sein.

### Variabler Endotrachealtubusinnendurchmesser

Der nicht konstante ID der Basis des UTTS-T-ETT ist ebenfalls ein wichtiger Diskussionspunkt im Zusammenhang mit dem Auftreten nicht-laminarer Strömung. In welchem Maße der Anteil nicht-laminarer Strömung beim Einsatz der Basis des UTTS-T-ETT durch den Kalibersprung am Übergang der *second* in die *first stage* erhöht wird, ist unklar. Am ehesten jedoch ist davon auszugehen, dass die laminare Strömung beim Auftreffen der Inspirationsluft auf diese ETT-Stufe erheblich gestört wird und es zu Turbulenzen i. S. einer nicht-laminaren Strömung kommt. Hatch<sup>152</sup> zeigte bereits 1978, dass die sogenannte Schulter des Cole-ETT über eine Störung des laminaren Flows die vermeintlichen Vorteile einer Widerstandsminderung durch Vergrößerung des Tubus-ID nivellierte. Der Kalibersprung ist mit pathologisch verengten Stellen innerhalb der physiologischen Atemwege, z. B. infolge von Sekretbildungen, vergleichbar. Diese werden üblicherweise als Verursacher einer turbulenter Luftströmung und eines damit verbunden erhöhten Atemwegwiderstandes betrachtet.<sup>153</sup>

Alle aufgeführten Faktoren zusammen - Tubus-ID, Höhe des Flows, Materialflexibilität und Kalibersprung innerhalb des ETT - beeinflussen den Anteil nicht-laminarer Strömung. Die Frage, in welchem Maße das Hagen-Poiseuille-Gesetz der Berechnung des Tubuswiderstandes der Basis des UTTS-T-ETT zugrunde gelegt werden darf, ist insofern schwer zu beantworten, als das dieses, streng genommen, nur für laminare Strömungen in einem starren Rohr mit konstantem Durchmesser gilt. Auch in den Arbeiten der Forschungsgruppe um Kolobow<sup>139,144,151</sup> wird die eingeschränkte Anwendbarkeit des Widerstandsgesetzes berücksichtigt. Bereits bei den durchgeführten In-vitro-Untersuchungen der Forschungsgruppe um Kolobow wird nicht von einem vorherrschenden laminaren Flow innerhalb des ETT ausgegangen. Unter Berücksichtigung der in vivo zusätzlich Einfluss nehmenden Faktoren, wie z.B. des entsprechend der Anatomie in situ gekrümmten ETT sowie komplizierend wirkender Sekretansammlungen, gilt die Annahme eines vorherrschenden laminaren Flows noch weniger in vivo. Trotz dieser Einschränkungen wurde auf Grundlage des Hagen-Poiseuille-Gesetzes durch die Forschungsgruppe um Kolobow ein neuer, optimierter ETT entworfen, der sich via vergrößertem ID durch eine Minderung des Tubuswiderstandes von den Standard-ETT unterscheiden sollte.

### **5.2.3. Limitierungen der Widerstandsmessungen**

Die durchgeführte In-vitro-Untersuchung, die einen statistisch signifikant niedrigeren Tubuswiderstand der Basis des UTTS-T-ETT im Vergleich zu den Standard-ETT nachweisen konnte, hat verschiedene Limitierungen. Diese betreffen die Unterschiede im AD der untersuchten Standard-ETT, die fehlende Untersuchung unterschiedlicher Tubuslängen und -ID sowie den vernachlässigten Anteil des inspiratorischen bzw. expiratorischen Schenkels des UTTS-T-ETT am gemessenen Tubuswiderstand.

Die Einschränkung bezüglich des AD ist dadurch begründet, dass im deutschen Raum heutzutage erfahrungsgemäß eher Portex- und seltener auch Vygon-ETT in der Neonatologie eingesetzt werden als der bisher durch die Forschungsgruppe um Kolobow üblicherweise zum Vergleich verwendete Mallinckrodt-ETT.<sup>30,138,139,144</sup> Konsequenterweise wurden die vergleichenden Messungen zum Tubuswiderstand um den Portex- und Vygon-ETT erweitert. Die untersuchten 4,2 mm bzw. 4,6 mm großen AD der kommerziell erhältlichen Portex- bzw. Vygon-ETT haben zwar die geringst-

mögliche Differenz zum Vergleichs-AD der Basis des UTTS-T-ETT von 4,3 mm im trachealen Anteil (*first stage*), sind aber nicht identisch (Tab. 4.1). Im Gegensatz zu den Publikationen der Forschungsgruppe um Kolobow wurden nur diese kommerziell erhältlichen ETT-Größen untersucht und auf eine Ermittlung von theoretisch zu erwartenden Tubuswiderständen des Portex- und Vygon-ETT bei einem simulierten AD von 4,3 mm verzichtet. Insofern kann ein uneingeschränkter Vergleich der Tubuswiderstandswerte der Basis des UTTS-T-ETT nur mit dem Mallinckrodt-ETT, der einen identischen AD von 4,3 mm aufweist, vorgenommen werden.

Darüberhinaus kann aufgrund der fehlenden Untersuchung bei unterschiedlichen Trachealtubuslängen und -ID keine messergebnisbasierte Aussage zur Entwicklung der jeweiligen Tubuswiderstände bei Wahl eines kürzeren oder längeren ETT bzw. schmaleren oder weiteren ID des ETT getroffen werden. Das spezielle Interesse an der hier untersuchten Basis des UTTS-T-ETT mit einer Länge von 12,6 cm und einem ID von 3,6 cm resultierte aus der In-vivo-Studie, in deren Rahmen dieser Tubus eingesetzt wurde.

Die Vernachlässigung des inspiratorischen und expiratorischen Schenkels des UTTS-T-ETT bei der Widerstandsmessung dürfte das Ergebnis dieser Untersuchung kaum beeinflusst haben. Der ID beider Schenkel ist mit 4,5 mm größer als der den Tubuswiderstand bestimmende kleinere ID der *first stage* der Basis des UTTS-T-ETT. Somit ist der Anteil des Tubuswiderstandes der Schenkel am Gesamtwiderstand deutlich geringer.

Eine wesentliche Limitierung der In-vitro-Messungen besteht darin, dass nicht die gesamte *Druck-Flow-Kennlinie* der Beatmungstuben gemessen und nur der vom Respiратор gemessene Tubuswiderstand zum Vergleich verwendet wurde. Da aber bei allen ETT die Messbedingungen identisch waren, dürfte die Vergleichbarkeit der Tubuswiderstände im ausreichenden Maße gesichert sein.

Diese Limitierungen hatten sicherlich einen Einfluss auf die Ergebnisse der Widerstandsmessungen, die Gesamteinschätzung dürfte dadurch aber kaum beeinflusst worden sein.

### 5.3. In-vivo-Untersuchungen

#### 5.3.1. Einfluss der Totraumreduktion auf den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten In-vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass bei sehr kleinen Ferkellungen die Reduktion des  $V_{Dapp}$  durch Austausch des konventionellen BL-Adapters durch einen totraumreduzierten KB-Adapter (Abb. 3.3) zu einer statistisch signifikanten Besserung des  $p_aCO_2$  führte. Doch obwohl durch den Wechsel des Adapters eine deutliche Reduktion des berechneten  $V_{Dapp}$  von 55 % erfolgte, blieb der Effekt auf den  $p_aCO_2$  insgesamt unerwartet niedrig. Dafür sind nachfolgend aufgeführte Gründe denkbar:

##### Anteil des apparativen Totraumes am Atemzugvolumen

Für die Beurteilung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass bei einem angenommenen  $V_T$  von 6 ml/kg KG größere Tiere prinzipiell über ein entsprechend größeres absolutes  $V_T$  verfügen als kleinere. Folglich sinkt der Anteil des  $V_{Dapp}$  am  $V_T$  um so mehr, je größer und schwerer das Tier ist.<sup>19,20,30</sup> Sehr kleine Tiere verfügen im ungünstigsten Fall über ein  $V_T$ , das nur unwesentlich den  $V_{Dapp}$  übertrifft,<sup>19,30,31</sup> woraus sich bei kleineren Tieren eine deutlicherer Einfluss von Änderungen des  $V_{Dapp}$  auf die alveoläre Ventilation ergibt (Abschnitt 2.2.3.). Diese besitzt als physiologisch effektiver Anteil der Lungenbelüftung einen direkten Einfluss auf die Blutgaswerte.

Aus diesem Grund konnte in dieser Studie ein größerer  $p_aCO_2$ -Abfall bei den Tieren der Gruppe I mit einem KG < 900 g beobachtet werden. Im Mittel fand sich bei ihnen eine Reduktion des  $p_aCO_2$  um 11 %. Die Tiere der Gruppe II mit einem KG  $\geq$  900 g hingegen wiesen zwar eine tendenzielle, jedoch nicht statistisch signifikante Minderung des  $p_aCO_2$  auf.

##### Normwertige arterielle Kohlenstoffdioxidwerte zu Beginn der Studie und Vorliegen einer hohen interindividuellen Variabilität

Eine weitere Ursache für den geringen Totraumeffekt kann auch darin liegen, dass trotz Surfactantdepletion einige Tiere unmittelbar vor Adapterwechsel  $p_aCO_2$ -Werte aufwiesen, die im Normbereich lagen. Es ist davon auszugehen, dass die Tiere zu wenig surfactantdepletiert waren, um einen deutlicheren Effekt auf die  $p_aCO_2$ -Werte durch eine Reduktion des  $V_{Dapp}$  zu erzielen. Wie bereits unter Abschnitt 4.2.4.

aufgeführt, fand sich ein um so deutlicherer  $p_a\text{CO}_2$ -Abfall durch Reduktion des  $V_{\text{Dapp}}$ , je höher der  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswert lag (Abb. 4.4).

Zusätzlich komplizierend wirkte sich das Vorliegen einer hohen interindividuellen Variabilität der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte (Abb. 4.3) aus, so dass geringfügige Änderungen in den  $p_a\text{CO}_2$ -Werten nach Reduktion des  $V_{\text{Dapp}}$  dadurch überdeckt wurden. Auch die hohe interindividuelle Variabilität könnte auf die unterschiedlich effektive Surfactantdepletion zurückgeführt werden.

#### Auftreten eines Jetflows bei hohen inspiratorischen Flowraten

Ein ebenfalls niedriger Effekt auf die  $p_a\text{CO}_2$ -Werte bei zusätzlich eingebrachtem  $V_{\text{Dapp}}$  in Form eines entsprechend der BL-Anordnung positionierten Flowsensors wurde auch von Nassabeh-Montazami et al.<sup>19</sup> im Rahmen einer retrospektiv durchgeführten Studie an 38 Neugeborenen beschrieben. ELBW-Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 800 g zeigten unter einer Beatmung im VG mit einem  $V_T$  von 4 ml/kg bis 6 ml/kg KG, das in 48 % der Fälle dem  $V_{\text{Dapp}}$  entsprach oder diesen sogar unterschritt, eine durch eine Normokapnie verifizierte effektive alveoläre Ventilation.

Nassabeh-Montazami et al.<sup>19</sup> spekulierten, dass das Frischgas, aufgrund der für diese kleinen Kinder typisch hohen AF mit sehr kurzen Zeitkonstanten sowie der hohen inspiratorischen Flussgeschwindigkeit, den  $V_{\text{Dapp}}$  in Form eines sogenannten *Jetflows* eher durchmixt bzw. penetriert als dass es diesen verdrängt - ähnlich dem Gasaustausch bei der Hochfrequenzoszillationsbeatmung. In einer späteren In-vitro-Studie bestätigten Keszler et al.,<sup>154</sup> dass eine effektive  $\text{CO}_2$ -Elimination bei kleinen ETT aufgrund des Jetflows auch bei konventionellen Beatmungsfrequenzen unter Einsatz totraumvolumenunterschreitender  $V_T$  möglich ist.

Nassabeh-Montazami et al.<sup>19</sup> zeigten, dass dieser *Jetflow* ausreichend hoch ist, um bei den größeren Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von mindestens 700 g und einem  $V_T$  von durchschnittlich 4,69 ml/kg KG eine Normokapnie zu erreichen. Bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von maximal 500 g, bei denen der Anteil des  $V_{\text{Dapp}}$  am  $V_T$  entsprechend größer ausfiel, war eine zusätzliche Kompensation des  $V_{\text{Dapp}}$  durch ein diskret vergrößertes  $V_T$  von durchschnittlich 5,92 ml/kg KG notwendig, um eine Normokapnie zu gewährleisten.

In Analogie dazu sind die Ergebnisse der vorliegenden In-vivo-Studie zu sehen. Die Tiere der Gruppe I mit einem KG < 900 g zeigten unter der Beatmung mit dem BL-Adapter signifikant höhere  $p_a\text{CO}_2$ -Werte als die Tiere der Gruppe II mit einem KG  $\geq$  900 g (Tab. 4.5), da in dieser Studie - im Gegensatz zu der von Nassabeh-Montazami et al.<sup>19</sup> - keine Anpassung des  $V_T$  nach Erhöhung des  $V_{Dapp}$  erfolgte. Bei hohen AF bzw. kleinen ETT-ID bewirkt der sogenannte *Jetflow* eine funktionelle Reduktion des physiologisch wirksamen  $V_{Dapp}$  und damit auch ein effektiviertes alveoläres Volumen.

### Gasdiffusionseffekte

Ähnlich ist in diesem Zusammenhang auch die Vernachlässigung von Gasdiffusionseffekten zu sehen, wie sie für die Kapnographie beschrieben wurden.<sup>146</sup> Anders als beim Erwachsenen beeinflussen die Atemwege Neugeborener umso mehr den endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Wert, je kleiner ihr Durchmesser ist. Weiler et al.<sup>155</sup> zeigten, dass Meerschweinchen mit einem Atemwegsdurchmesser von < 2 mm im Gegensatz zu jenen mit einem Atemwegsdurchmesser von > 3 mm keinen anatomischen Totraum aufwiesen.

Das während eines Beatmungshubes applizierte  $V_T$  beeinflusst demnach den Gasaustausch nicht erst nach Überwindung des anatomischen Totraumes in den peripheren Lungenabschnitten in Form des alveolären  $V_T$ . Bereits in den zuleitenden kleinen Atemwegen kommt es durch Gasdiffusionseffekte zu einem Gasaustausch und damit zur Beeinflussung der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte.

Wie bei hohen Flowspitzen während der maschinellen Beatmung mit hohen Beatmungsfrequenzen bzw. kleinen ETT kommt es durch die Gasdiffusion zu einer Überschätzung des physiologisch effektiven  $V_{Dapp}$ . Gegenüber dem geometrischen  $V_{Dapp}$ , der auch in dieser Arbeit bestimmt wurde (Abschnitte 3.2.2. und 4.2.1.), ist bei In-vivo-Messungen der physiologisch effektive  $V_{Dapp}$  aufgrund von Gasdiffusionseffekten oft funktionell vermindert.

### Reduzierung des apparativen Totraumes durch Aufeinanderstecken der Tubuskomponenten

Kolobow et al.<sup>30</sup> beschreiben eine 3- bis 7fache Reduktion des  $V_{Dapp}$  bei Verwendung des von ihnen entwickelten UTTS-T-ETT.

Die Totraumreduktion wurde durch Verzicht auf einen *in-line* positionierten Flowsensor und durch Integration eines Y-Stückes, das In- und Expirationsschenkel voneinander trennt, erzielt (Abb. 2.2). Der  $V_{Dapp}$  des zum Vergleich ausgewählten Standard-ETT der Marke Mallinckrodt wurde bei Kolobow et al.<sup>30</sup> durch eine einfache Addition der einzelnen Totraumvolumina der beteiligten Komponenten (ETT + Tubuskonnektor + Konnektor des Beatmungsgerätes) ermittelt. Die durch das Aufeinanderstecken entstehenden Überlappungen zwischen den einzelnen Komponenten sind in der Studie von Kolobow et al.<sup>30</sup> nicht berücksichtigt worden, wodurch der  $V_{Dapp}$  des Vergleichstubus wahrscheinlich zu groß berechnet wurde. In der vorliegenden Studie wurde diesem Aspekt Rechnung getragen, indem der mittels Berechnung und Wasserverdrängung bestimmte  $V_{Dapp}$  der jeweiligen Komponenten nicht isoliert, sondern im zusammengesteckten Zustand ermittelt wurde (Abschnitte 3.2.2. und 4.2.1.).

Darüberhinaus wurde bei Kolobow et al.<sup>30</sup> der  $V_{Dapp}$  des UTTS-T-ETT basierend auf dem kleineren ID der *first stage* berechnet. Die durch die Vergrößerung des ID im Bereich der *second stage* bedingte Zunahme des  $V_{Dapp}$  wurde scheinbar außer Acht gelassen. Beide Aspekte mögen eine Erklärung für die in dieser Arbeit ermittelte Reduktion des  $V_{Dapp}$  von nur 55 % im Vergleich zu einer Reduktion des  $V_{Dapp}$  um das 3- bis 7fache bei Kolobow et al.<sup>30</sup> bieten.

Die drei zuletzt erörterten Punkte - Auftreten von Spitzenflows bei hohen AF, die Vernachlässigung von Gasdiffusionseffekten in den kleinen Atemwegen sowie die Reduzierung des  $V_{Dapp}$  durch das Aufeinanderstecken der Komponenten - wirken auf verschiedensten Wegen im Sinne von Kompensationsmechanismen für den zusätzlich in Form eines Flowsensors eingebrachten  $V_{Dapp}$ . Für die größeren Tiere der Gruppe II mit einem KG  $\geq 900$  g sind diese Kompensationsmechanismen wahrscheinlich effektiv. Es zeigte sich daher - entgegen den Erwartungen bei einer Reduktion des  $V_{Dapp}$  um 55 % - keine statistisch signifikante Änderung in den  $p_aCO_2$ -Werten nach Adapterwechsel.

Für die kleineren Tiere der Gruppe I mit einem KG < 900 g reichen diese kompensatorisch wirkenden Effekte jedoch nicht aus, so dass bei diesen Tieren nach Einbringen eines zusätzlichen  $V_{Dapp}$  durch Austausch des KB- gegen den BL-Adapter eine statistisch signifikante Erhöhung der  $p_aCO_2$ -Werte eintrat.

### 5.3.2. Vor- und Nachteile der *ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube*

Der UTTS-T-ETT unterscheidet sich in vielfacher Hinsicht von konventionellen ETT und verfügt über verschiedene nachgewiesene und angenommene Vorteile aber auch Nachteile.

#### Vorteile

Neben der von Kolobow et al.<sup>30</sup> beschriebenen Totraum- und Tubuswiderstandsreduktion, die im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen bestätigt werden konnten, wurden weitere Vorteile des UTTS-T-ETT gegenüber dem Standard-ETT angeführt:

- So soll der deutlich reduzierte Tubuswiderstand infolge der dadurch ebenfalls entscheidend geminderten Atemarbeit ein früheres, erleichtertes Entwöhnen von der Beatmung ermöglichen. Grund dafür sei, dass bei liegendem ETT spontane Atemversuche, die v. a. bei VLBW- und ELBW-Kindern bedingt durch eine zumeist atrophisierte Thoraxmuskulatur schwach ausgeprägt sind, erleichtert würden. Im Optimalfall ergebe sich daraus eine insgesamt verkürzte Beatmungsdauer.<sup>30,31,138,139,144,151</sup>
- Über die beatmungsspezifischen Vorteile hinaus böte der im Bereich der *first stage* (Abb. 2.2) um 0,6 mm bis 1,15 mm vergrößerte ID<sup>144</sup> zusätzliche mechanische Pluspunkte. Der erweiterte Zugang ermögliche die Durchführung von im Einzelfall indizierten Bronchoskopien bzw. BAL. Zudem erlaube er den Einsatz großlumiger Absaugkatheter, mit deren Hilfe ein drohender Tubusverschluss durch Sekret und Mukus inklusive einer notwendig werdenden Reintubation verhindert werden könne.<sup>139</sup> Parravicini et al.<sup>31</sup> sahen in diesem Zusammenhang auch die Erklärung für weit weniger verfehlte Extubations-



versuche bei Verwendung eines UTTS-T-ETT anstelle eines Standard-ETT (7 % versus 40 %;  $p = 0,08$ ).

- Die neuartige Herstellungstechnologie des UTTS-T-ETT bedinge durch die erhebliche Reduktion der Tubus-WD<sup>30,138,139,144,156</sup> eine Gewichtsreduktion des Tubus um etwa 40 % bis 70 %<sup>138,144</sup> im Vergleich zu einem Standard-ETT.
- Darüberhinaus bewirke die Verstärkung der *first stage* durch die superelastische Nickel-Titan-Legierung, dass der Tubus durch die so gewonnene erhöhte Flexibilität und Stabilität selbst nach massiver Deformierung durch temporär auf ihn einwirkende Kräfte wieder in seine Ausgangsform zurückfinde, ohne dabei zerdrückt oder geknickt zu werden. Auch Torsionskräfte, die beispielsweise durch Manipulation am oralen Ende des Tubus verursacht würden, übertragen sich in geringerem Maße auf das distale Ende des ETT als bei Verwendung von Standard-ETT.<sup>30,138,139,144</sup>

Neben diesen von der Forschungsgruppe um Kolobow aufgeführten Vorteilen des UTTS-T-ETT gibt es aber auch klinisch relevante Nachteile.

### Nachteile

- Das für den UTTS-T-ETT charakteristische Y-Stück erlaubt aufgrund einer Inkompatibilität mit einem konventionellen *In-line-Flowsensor* keine kontinuierliche Messung des  $V_T$ .<sup>31</sup> Die Kenntnis über die Höhe des  $V_T$  ist, wie in den Abschnitten 2.2.1., 2.2.2. und 2.2.3. beschrieben, für die Anwendung derzeit favorisierter volumenbasierter Beatmungsverfahren, wie z. B. der VTV, der PSV und der PAV, jedoch unerlässlich. Um eine Messung des  $V_T$  bei Verwendung des UTTS-T-ETT zu ermöglichen, ist die im klinischen Alltag derzeit noch nicht etablierte aufwendige Differentialpneumotachographie mit zwei Flowsensoren notwendig.<sup>33</sup>
- Nicht unbedingt als spezieller Nachteil des UTTS-T-ETT, aber als weitere Limitierung bei Einsatz des UTTS-T-ETT in der Klinik ist das häufige Auftreten von Beatmungslecks bei der maschinellen Beatmung Frühgeborener zu sehen, was die Vorteile des UTTS-T-ETT hinsichtlich der Reduktion des  $V_{Dapp}$  relativiert. Die in der vorliegenden Studie zur Intubation der Tiere beschriebene Tracheotomie mit luftabdichtenden *Catgut-Umschnürungen* ermöglichte eine

Beatmung ohne Lecks. Wie in Abschnitt 2.3.3. beschrieben, werden bei Neugeborenen zum Schutz der Atemwege und zur Vermeidung von späteren subglottisch lokalisierten Stenosen üblicherweise jedoch nicht geblockte ETT um den Preis eben jener entstehenden Beatmungslecks verwendet. Diese Beatmungslecks verbessern durch den Spüleffekt die  $\text{CO}_2$ -Elimination über das Leck und führen damit zu einer funktionellen Reduzierung des  $V_{\text{Dapp}}$ .<sup>21</sup> Dies dürfte im klinischen Alltag den in dieser Studie ohnehin nur moderat nachgewiesenen Effekt der Reduktion des  $V_{\text{Dapp}}$  auf den  $p_a\text{CO}_2$ -Wert weiter minimieren. Mahmoud et al.<sup>84,85</sup> zeigten, dass Beatmungslecks bei Neugeborenen mit einem Auftreten von 75 % nicht nur ein häufig zu beobachtendes Phänomen sind, sondern mit sinkendem ETT-AD und Geburtsgewicht sowie mit zunehmender Dauer der Beatmungszeit ansteigen. Das impliziert, dass Frühgeborene, für die der UTTS-T-ETT in erster Linie entwickelt worden war, ein ungleich höheres Risiko für die Entwicklung eines Beatmungslecks besitzen als Reifgeborene. So ist die Bedeutung der Reduktion des Totraumes durch Verwendung eines UTTS-T-ETT insbesondere bei diesen Patienten zusätzlich limitiert.

### **5.3.3. Limitierungen der In-vivo-Kolobow-Versuchsreihe am beatmeten Ferkel**

Obwohl im Rahmen der vorliegenden Studie bei kleinen  $V_T$  statistisch signifikante Verbesserungen der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte bei Verwendung des totraumreduzierten KB-Adapters anstelle eines konventionellen BL-Adapters nachgewiesen werden konnten, sind einige Limitierungen dieser Studie zu berücksichtigen.

Die Anzahl der Tiere in den Gruppen I und II ist relativ klein, was zum einen die statistische Aussagekraft beim Vergleich der untersuchten Parameter zwischen beiden Beatmungssystemen limitiert und zum anderen das Risiko für einen Typ II Fehler erhöht.

Ferner fanden sich unter den Versuchstieren kaum Tiere, die unmittelbar vor Auswechseln des konventionellen BL- gegen den totraumreduzierten KB-Adapter außerhalb der Norm liegende  $p_a\text{CO}_2$ -Werte aufwiesen, was zu einer Minderung des möglichen  $p_a\text{CO}_2$ -Abfalls nach Reduktion des  $V_{\text{Dapp}}$  führte (Abb. 4.4). Es ist wahrscheinlich, dass höhere  $p_a\text{CO}_2$ -Ausgangswerte nicht nur eine realistischere

Ausgangssituation beatmungspflichtiger Neugeborener widerspiegeln, sondern auch für den Nachweis eindrücklicherer  $p_a\text{CO}_2$ -Differenzen nach Adapterwechsel von Vorteil gewesen wären.

Auch eine nach BAL aufgetretene hohe interindividuelle Variabilität der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte behinderte die Detektion nur geringfügig aufgetretener Änderungen und schmälerte somit die Aussagekraft der Ergebnisse.

Davon abgesehen betrug die jeweilige Dauer der Beatmung unter Einsatz des konventionellen BL- bzw. des totraumreduzierten KB-Adapters nur 15 Minuten, so dass keine Informationen zu Langzeiteffekten vorliegen.

Eine wesentliche Limitierung der In-vivo-Studie bestand darin, dass beim verwendeten Tiermodell  $V_T < 7,4$  ml nicht realisiert werden konnten. Bei  $V_T$ , die nur unwesentlich über dem  $V_{Dapp}$  gelegen hätten, wäre der Effekt der Totraumreduktion sicher deutlich größer ausgefallen.

Eine weitere Limitierung der klinischen Relevanz der in dieser Studie moderat erzielten Effekte ist darin zu sehen, dass unter realen Bedingungen zur endotrachealen Intubation nicht, wie in der vorliegenden In-vivo-Studie, die Basis des UTTS-T-ETT, sondern ein Standard-ETT z. B. der Marke Portex verwendet werden würde. Aufgrund seines im Vergleich zur Basis des UTTS-T-ETT kleineren ID verfügt der Portex-ETT über einen entsprechend geringeren Totraum. Bei der in der vorliegenden In-vitro-Studie auf 12,6 cm standardisierten Tubuslänge bedeutet der kleinere ID des Portex-ETT eine Reduktion des Totraumes um fast 50 % im Vergleich zur Basis des UTTS-T-ETT (Tab. 4.1). Aufgrund des im In-vitro-Teil nachgewiesenen geringen Unterschiedes bezüglich des Tubuswiderstandes (Tab. 4.2 und 4.3) ist anzunehmen, dass eine Kombination aus Portex-ETT mit konventionellem BL-Adapter den unter Einsatz des totraumreduzierten KB-Adapters erzielten Effekt auf den  $p_a\text{CO}_2$ -Wert nivellieren könnte.

## 6. Zusammenfassung

Der Flowwiderstand und das apparative Totraumvolumen sind wesentliche Kenngrößen eines Beatmungstubus. Da sich beide Größen invers verhalten, ist bei der Konzeptionierung neuer Endotrachealtuben stets ein Kompromiss zwischen beiden Größen zu finden.

Die Forschungsgruppe um Kolobow entwickelte 2003 mit Hilfe eines neuartigen Herstellungsverfahrens eine *ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube* (UTTS-T-ETT). Charakteristisch für diesen Tubus ist sein markant vergrößerter Innendurchmesser und die damit verbundene deutliche Reduktion des Tubuswiderstandes. Durch das integrierte Y- Stück des UTTS-T-ETT, das den in- und expiratorischen Schenkel unter Verzicht auf einen *In-line-Flowsensor* voneinander trennt, wird eine Totraumreduktion erzielt.

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, die von Kolobow et al. beschriebene Überlegenheit des UTTS-T-ETT hinsichtlich Tubuswiderstand- und Totraumreduktion zu untersuchen. Dazu wurde in einer In-vitro-Studie die Resistance der für den Tubuswiderstand des UTTS-T-ETT entscheidenden Basis des UTTS-T-ETT unter Beatmung an einem Lungenmodell gemessen. Der Tubuswiderstand wurde, anders als bei den meisten Untersuchungen der Forschungsgruppe um Kolobow, nicht nur mit dem Tubuswiderstand des Mallinckrodt-Endotrachealtubus, sondern auch mit den in der neonatalen Intensivmedizin heute üblicherweise eingesetzten Standard-Endotrachealtuben der Marken Portex und Vygon verglichen.

Die In-vitro-Widerstandsmessungen am Lungenmodell haben mit einer sehr guten Reproduzierbarkeit gezeigt, dass die Basis des UTTS-T-ETT den niedrigsten Tubuswiderstand aller untersuchten Endotrachealtuben besitzt. Entgegen bisherigen Publikationen allerdings zeigten die Ergebnisse dieser Studie auch, dass die Tubuswiderstände der Standardendotrachealtuben im Mittel nur unwesentlich höher ausfielen und nicht in dem Maße differierten, wie dies durch die Forschungsgruppe um Kolobow beschrieben wurde.

Das Ziel der durchgeführten tierexperimentellen Studie bestand darin, den durch Einsatz eines UTTS-T-ETT tatsächlich erzielbaren Effekt auf die Ventilation in vivo zu

überprüfen. Dazu wurden 14 neugeborene surfactantdepletierte Ferkel mit einem medianen Körpergewicht von 1000 g (Range 800 g bis 1135 g) abwechselnd konventionell oder unter Einsatz des UTTS-T-ETT maschinell beatmet.

Nach jeweils 15-minütiger Beatmung entweder durch konventionelle Standard-Beatmung mit einem *In-line-Flowsensor* oder Beatmung mit dem UTTS-T-ETT wurden Blutgasanalysen durchgeführt und miteinander verglichen.

Die In-vivo-Untersuchungen zum Gasaustausch am beatmeten Tiermodell zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des  $p_a\text{CO}_2$  bei Einsatz des UTTS-T-ETT mit -4,95 mmHg im Median und einer relativen Differenz von -11% nur bei den kleineren der untersuchten Tiere mit einem Körpergewicht < 900 g. Die größeren Tiere mit einem Körpergewicht  $\geq 900$  g wiesen mit -0,9 mmHg im Median (-2,7 %) vernachlässigbare und zudem lediglich tendenzielle, statistisch aber nicht signifikante Verbesserungen der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte auf. Der mediane Anstieg des  $p_a\text{O}_2$  betrug bei den kleinen Tieren 3,8 mmHg (8,7 %) und bei den größeren Tieren sogar nur 0.2 mmHg (0,2 %).

Die kombinierte Betrachtung der Resultate der In-vivo- und In-vitro-Studie deutet darauf hin, dass die Ursache für die nachgewiesene Verbesserung der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte bei alternativem Einsatz des UTTS-T-ETT vorrangig in der Reduktion des apparativen Totraumes mehr als im verminderten Tubuswiderstand liegt. Dies würde bedeuten, dass die in dieser Studie erzielte Verbesserung der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte bei alternativem Einsatz des UTTS-T-ETT primär aufgrund der Totraumreduktion durch das Y-Stück und den Verzicht auf einen *In-line-Flowsensor* erzielt wurde. Der durch das *Two-stage-Design* und die anspruchsvolle Polyurethan-Layer-Technik gewonnene Innendurchmesserzuwachs des UTTS-T-ETT und die damit verbundene Reduzierung des Tubuswiderstandes scheinen für den Gasaustausch eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Als Konsequenz wäre für künftige Studien eine alternative Versuchsreihe mit einer Variation des UTTS-T-ETT denkbar. Unter Beibehalt des Y-Designs und der großlumigen In- und Expirationsschenkel sollte das gesamte Tubusmaterial durch das eines Standard-Beatmungstubus, z. B. eines Portex-Endotrachealtubus, ersetzt werden. Dabei wäre proximal bzw. aboral des Y-Stückes auf ein *Two-stage-Design* zugunsten eines konstanten kleineren Innendurchmessers zu verzichten. Zum einen könnte dadurch eine weitere Reduktion des Totraumvolumens erzielt werden, zum anderen ist

der möglicherweise den Flowwiderstand erhöhende Kalibersprung beim Übergang der *first* in die *second stage* ausgeräumt. Durch die zusätzliche Reduktion des Totraumvolumens und des Flowwiderstandes wäre eine weitere Verbesserung der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte denkbar. Darüberhinaus ist eine Senkung der Produktionskosten durch Verzicht auf die anspruchsvolle Polyurethan-Layer-Technik zugunsten des am Markt bereits etablierten Portex-Tubusmaterials denkbar.

Sollte sich die aufgestellte Hypothese einer weiteren Verbesserung der  $p_a\text{CO}_2$ -Werte auch bei größeren Atemvolumina durch Einsatz eines - wie oben beschrieben - modifizierten Endotrachealtubus bestätigen, wäre der Verzicht auf einen *In-line-Flowsensor* zugunsten einer für das Beatmungsmonitoring dann erforderlichen Differentialpneumotachographie neu zu überdenken. Ob diese auch unter klinischen Bedingungen realisiert werden kann, ist jedoch aktuell noch fraglich.

Derzeit ist ein Verzicht auf eine gegenwärtig nur mit einem *In-line-Flowsensor* zu realisierende Volumenmessung auch vor dem Hintergrund der in dieser Studie erzielten Verbesserungen der Blutgase, die entgegen den Erwartungen deutlich kleiner als die biologische Variabilität der Blutgase waren, kaum denkbar. Die deutlichsten, jedoch allenfalls moderaten Veränderungen wurden beim  $p_a\text{CO}_2$  in der Gewichtsgruppe < 900 g gefunden. Die Reduktion des  $p_a\text{CO}_2$  betrug bei diesen Tieren im Median 11 % und verringerte sich zudem mit abnehmendem Ausgangs- $p_a\text{CO}_2$ . Vor diesem Hintergrund scheint die praktische Bedeutung des von der Forschungsgruppe um Kolobow entwickelten UTTS-T-ETT zusammenfassend derzeit erheblich einschränkt.

## 7. Referenzliste

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
2. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
3. Thome UH. Schonende Beatmung in der Neonatologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2010;10:9-14.
4. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009;124:e439-49.
5. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008;93:309-15.
6. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S41-6.
7. Jobe AH. What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S27-8.
8. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:196-205.
9. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:367-73.

10. Roehr CC, Schmalisch G, Khakban A, Proquitte H, Wauer RR. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in neonatal units--a survey of current preferences and practice in Germany. *Eur J Med Res* 2007;12:139-44.
11. van Kaam AH, Rimensberger PC, Borensztajn D, De Jaegere AP. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr* 2010;157:767-71 e1-3.
12. Donn SM, Sinha SK. Newer modes of mechanical ventilation for the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:99-103.
13. Bhutani VK. Clinical applications of pulmonary function and graphics. *Semin Neonatol* : SN 2002;7:391-9.
14. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, et al. Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Pulmonol* 2004;37:510-4.
15. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
16. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.
17. Becker MA, Donn SM. Real-time pulmonary graphic monitoring. *Clin Perinatol* 2007;34:1-17, v.
18. Cannon ML, Cornell J, Tripp-Hamel DS, et al. Tidal volumes for ventilated infants should be determined with a pneumotachometer placed at the endotracheal tube. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2109-12.



19. Nassabeh-Montazami S, Abubakar KM, Keszler M. The impact of instrumental dead-space in volume-targeted ventilation of the extremely low birth weight (ELBW) infant. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:128-33.
20. Schmalisch G, Proquitte H, Roehr CC, Wauer RR. The effect of changing ventilator settings on indices of ventilation inhomogeneity in small ventilated lungs. *BMC Pulm Med* 2006;6:20.
21. Claire N, D'Ugard C, Bancalari E. Elimination of ventilator dead space during synchronized ventilation in premature infants. *J Pediatr* 2003;143:315-20.
22. Figueras J, Rodriguez-Miguel JM, Botet F, Thio M, Jimenez R. Changes in TcPCO<sub>2</sub> regarding pulmonary mechanics due to pneumotachometer dead space in ventilated newborns. *J Perinat Med* 1997;25:333-9.
23. Stokes GM, Milner AD, Wilson AJ, Morgan DB, Carman PG, Oliver MR. Ventilatory response to increased dead spaces in the first week of life. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:89-93.
24. Vallinis P, Davis GM, Coates AL. A very low dead space pneumotachograph for ventilatory measurements in newborns. *J Appl Physiol* 1990;69:1542-5.
25. Kalous P, Kokstein Z. Instrumental dead space in neonatology, and its elimination by continuous tracheal gas insufflation during conventional ventilation. *Acta Paediatr* 2003;92:518-24.
26. Dassieu G, Brochard L, Benani M, Avenel S, Danan C. Continuous tracheal gas insufflation in preterm infants with hyaline membrane disease. A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:826-31.

27. Muller EE, Kolobow T, Mandava S, et al. How to ventilate lungs as small as 12.5% of normal: the new technique of intratracheal pulmonary ventilation. *Pediatr Res* 1993;34:606-10.
28. Kolobow T, Powers T, Mandava S, et al. Intratracheal pulmonary ventilation (ITPV): control of positive end-expiratory pressure at the level of the carina through the use of a novel ITPV catheter design. *Anesth Analg* 1994;78:455-61.
29. De Robertis E, Sigurdsson SE, Drefeldt B, Jonson B. Aspiration of airway dead space. A new method to enhance CO<sub>2</sub> elimination. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:728-32.
30. Kolobow T, Berra L, DeMarchi L, Aly H. Ultrathin-wall, two-stage, twin endotracheal tube: a tracheal tube with minimal resistance and minimal dead space for use in newborn and infant patients. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:379-83.
31. Parravicini E, Baccarelli A, Wung JT, Kolobow T, Lorenz JM. A comparison of a new, ultrathin-walled two-stage twin endotracheal tube and a conventional endotracheal tube in very premature infants with respiratory distress syndrome: a pilot study. *Am J Perinatol* 2007;24:117-22.
32. Foitzik B, Schaller P, Schmidt M, Schmalisch G. Accuracy of deadspace free ventilatory measurements for lung function testing in ventilated newborns: a simulation study. *J Clin Monit Comput* 2000;16:563-73.
33. Foitzik B, Schmidt M, Proquitte H, Schmalisch G. Deadspace free ventilatory measurements in newborns during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2001;29:413-9.
34. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003;48:279-86; discussion 86-7.

35. Wauer RR. Morbidität und Mortalität in der Neugeborenen- und Säuglingsperiode. In: Ganten D, Ruckpaul K, Wauer RR., Hrsg. Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005:49-80
36. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
37. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;95:170-2.
38. Jobe AH. Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2010;51:7-13.
39. Wauer RR. Surfactant in der Neonatologie – Prävention und Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms mit Surfactant. 1. ed: Ligatur Verlag für Klinik und Praxis Stuttgart; 2010.
40. Bohlin K, Merchak A, Spence K, Patterson BW, Hamvas A. Endogenous surfactant metabolism in newborn infants with and without respiratory failure. *Pediatr Res* 2003;54:185-91.
41. Cowett RM, Schwartz R. The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:1213-31.
42. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J* 1999;14:155-9.

43. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, Guidicelli B, Gamberre M, Simeoni U. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:176-82.
44. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:34-8.
45. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* : SN 2000;5:89-106.
46. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008;358:1700-11.
47. Goddeeris JH, Saigal S, Boyle MH, Paneth N, Streiner DL, Stoskopf B. Economic outcomes in young adulthood for extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2010;126:e1102-8.
48. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
49. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1629-41; discussion 41-5.
50. Hack M, Wright LL, Shankaran S, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:457-64.
51. Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H, Wingate MS, Carlo WA. Extremely Low Birth Weight and Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics* 2013.

52. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
53. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:47-63.
54. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol* 2005;25 Suppl 2:S31-5.
55. Segerer H, Stevens P, Schadow B, et al. Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: factors related to response types. *Pediatr Res* 1991;30:591-6.
56. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002;60:S19-25.
57. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97:439-42.
58. Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant-deficient respiratory distress after elective delivery at 'term'. *Acta Paediatr* 1999;88:1244-8.
59. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly* 2003;133:283-8.
60. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-13.

61. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
62. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
63. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996;128:396-406.
64. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996;51:226-37.
65. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:348-55.
66. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001;37:161-7.
67. Kandraju H, Murki S, Subramanian S, Gaddam P, Deorari A, Kumar P. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2013;103:148-54.
68. Bohlin K. RDS--CPAP or surfactant or both. *Acta Paediatr Suppl* 2012;101:24-8.
69. Diblasi RM. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir care* 2009;54:1209-35.

70. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;123:137-42.
71. Poets CF, Sens B. Changes in intubation rates and outcome of very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics* 1996;98:24-7.
72. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;284:1333-40.
73. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
74. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
75. Roehr CC, Proquitt H, Hammer H, Wauer RR, Morley CJ, Schmalisch G. Positive effects of early continuous positive airway pressure on pulmonary function in extremely premature infants: results of a subgroup analysis of the COIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F371-3.
76. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
77. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660-5.
78. Finer N. To intubate or not--that is the question: continuous positive airway pressure versus surfactant and extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F392-4.

79. Donn SM. Neonatal ventilators: how do they differ? *J Perinatol* 2009;29 Suppl 2:S73-8.
80. Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. *J Perinatol* 2009;29:262-75.
81. Hummler H, Schulze A. New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:42-8.
82. Morris S, Choong K. Ventilatory management in extremely low birth weight infants. *Mcgill J Med* 2006;9:95-101.
83. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol* : SN 2003;8:441-8.
84. Mahmoud RA, Proquitte H, Fawzy N, Buhrer C, Schmalisch G. Tracheal tube airleak in clinical practice and impact on tidal volume measurement in ventilated neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:197-202.
85. Mahmoud RA, Fischer HS, Proquitte H, Shalaby HM, Schmalisch G. Relationship between endotracheal tube leakage and under-reading of tidal volume in neonatal ventilators. *Acta Paediatr* 2009;98:1116-22.
86. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. The effect of two levels of pressure support ventilation on tidal volume delivery and minute ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F80-3.
87. Mahmoud RA, Schmalisch G. Modern mechanical ventilation strategies in newborns: a review. *Technol Health Care* 2011;19:307-18.



88. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194-203.
89. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with Volume Guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F279-82.
90. Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee ventilation. *Clin Perinatol* 2007;34:107-16, vii.
91. Keszler M. Volume guarantee and ventilator-induced lung injury: Goldilock's rules apply. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:364-6.
92. Barrington KJ. Management of respiratory failure in the preterm infant. *Minerva Pediatr* 2008;60:183-91.
93. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003666.
94. Abd El-Moneim ES, Fuerste HO, Krueger M, et al. Pressure support ventilation combined with volume guarantee versus synchronized intermittent mandatory ventilation: a pilot crossover trial in premature infants in their weaning phase. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:286-92.
95. Cheema IU, Ahluwalia JS. Feasibility of tidal volume-guided ventilation in newborn infants: a randomized, crossover trial using the volume guarantee modality. *Pediatrics* 2001;107:1323-8.
96. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:240-5.

97. Cheema IU, Sinha AK, Kempley ST, Ahluwalia JS. Impact of volume guarantee ventilation on arterial carbon dioxide tension in newborn infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev* 2007;83:183-9.
98. Herrera CM, Gerhardt T, Claire N, et al. Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. *Pediatrics* 2002;110:529-33.
99. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005;146:798-804.
100. Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO<sub>2</sub> levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:159-75.
101. Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994;71:F107-10.
102. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011;1:28.
103. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:880-4.
104. Egan EA. Response of alveolar epithelial solute permeability to changes in lung inflation. *J Appl Physiol* 1980;49:1032-6.

105. Lista G, Castoldi F, Fontana P, et al. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:357-63.
106. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64.
107. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP, 3rd. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol* 2003;94:770-83.
108. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
109. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65.
110. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 2003;31:S200-6.
111. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:109-16.
112. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
113. Kawano T, Mori S, Cybulsky M, et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987;62:27-33.

114. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1568-75.
115. Hernandez LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol* 1990;69:2057-61.
116. Schmolzer GM, Kamlin CO, Dawson JA, Morley CJ, Davis PG. Tidal volume delivery during surfactant administration in the delivery room. *Intensive Care Med* 2011;37:1833-9.
117. Raju TN. History of neonatal resuscitation. Tales of heroism and desperation. *Clin Perinatol* 1999;26:629-40, vi-vii.
118. Scheel P. *Dissertatio inauguralis de liquore amnii asperae arteriae foetuum humanorum cui adduntur quaedam generaliora de liquore amnii. Attached: Commentatio de liquoris amnii asperae arteriae foetuum humanorum natura et usu.* Hafniae, Frideric Brummer, 1798; p 60.
119. Hecking P. *Abbildung und Gebrauch eines von mir erfundenen Luftleiters, um ein noch nicht vollkommen geborenes Kind, welches Gefahr hat zu sterben, im Mutterleibe athmen zu lassen.* Crefeld, Schüller 1827; p 79.
120. Trendelenburg F. *Arch Klin Chir* 1871; 12:121-133. Zitiert in Watson WF: *Development of the PVC endotracheal tube.* *Biomaterials* 1980;1:41-46.
121. Magill IW. *Endotracheal Anaesthesia.* *Proc R Soc Med* 1928;22:83-8.
122. Wyllie JP. Neonatal endotracheal intubation. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:44-9.

123. Holzki J. Die Gefährdung des Kehlkopfes durch Intubation im frühen Kindesalter. Dtsch Arztebl 90 1993;21: A1-1586-92.
124. Hatch DJ. Prolonged nasotracheal intubation in infants and children. Lancet 1968;1:1272-5.
125. Watson WF. Development of the PVC endotracheal tube. Biomaterials 1980;1:41-6.
126. Erb T, Frei FJ. Die Wahl des endotrachealen Tubus beim Säugling und Kleinkind: Mit oder ohne Cuff? Anaesthesist 2001;50:395-400.
127. Eckenhoff JE. Some anatomic considerations of the infant larynx influencing endotracheal anesthesia. Anesthesiology 1951;12:401-10.
128. Flynn PE, Black AE, Mitchell V. The use of cuffed tracheal tubes for paediatric tracheal intubation, a survey of specialist practice in the United Kingdom. Eur J Anaesthesiol 2008;25:685-8.
129. Fine GF, Borland LM. The future of the cuffed endotracheal tube. Paediatr Anaesth 2004;14:38-42.
130. Khine HH, Corddry DH, Kettrick RG, et al. Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. Anesthesiology 1997;86:627-31; discussion 27A.
131. Herber-Jonat S, von Bismarck P, Freitag-Wolf S, Nikischin W. Limitation of measurements of expiratory tidal volume and expiratory compliance under conditions of endotracheal tube leaks. Pediatr Crit Care Med 2008;9:69-75.
132. Ho AM, Aun CS, Karmakar MK. The margin of safety associated with the use of cuffed paediatric tracheal tubes. Anaesthesia 2002;57:173-5.

133. Young PJ, Blunt MC. Improving the shape and compliance characteristics of a high-volume, low-pressure cuff improves tracheal seal. *Br J Anaesth* 1999;83:887-9.
134. Leong L, Black AE. The design of pediatric tracheal tubes. *Paediatr Anaesth* 2009;19 Suppl 1:38-45.
135. Weiss M, Bernet V, Stutz K, Dullenkopf A, Maino P. Comparison of cuffed and uncuffed preformed oral pediatric tracheal tubes. *Paediatr Anaesth* 2006;16:734-42.
136. Bolder PM, Healy TE, Bolder AR, Beatty PC, Kay B. The extra work of breathing through adult endotracheal tubes. *Anesth Analg* 1986;65:853-9.
137. Shapiro M, Wilson RK, Casar G, Bloom K, Teague RB. Work of breathing through different sized endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986;14:1028-31.
138. Kolobow T, Tsuno K, Rossi N, Aprigliano M. Design and development of ultrathin-walled, nonkinking endotracheal tubes of a new "no-pressure" laryngeal seal design. A preliminary report. *Anesthesiology* 1994;81:1061-7.
139. Okhuysen RS, Bristow F, Burkhead S, Kolobow T, Lally KP. Evaluation of a new thin-walled endotracheal tube for use in children. *Chest* 1996;109:1335-8.
140. Cole F. An endotracheal tube for babies. *Anesthesiology* 1945;6:627.
141. Mitchell MD, Bailey CM. Dangers of neonatal intubation with the Cole tube. *BMJ* 1990;301:602-3.
142. Gould SJ, Graham JM. Acquired subglottic stenosis in neonates. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1985;10:299-302.

143. Chen XN, Wu JC, Geng R, Zhang XP. Experimental study of double-lumen, two-stage endotracheal tube during conventional mechanical ventilation in rabbits. *Crit Care Med* 1997;25:492-5.
144. Kolobow T, Rossi N, Tsuno K, Aprigliano M. A new ultrathin-walled, non-kinking, low-resistance endotracheal tube for neonatal use: preliminary studies of a new no-pressure cuff. *Biomed Instrum Technol* 1994;28:123-9.
145. Schlosser RL, Veldman A, Fischer D, Funk B, Brand J, von Loewenich V. Comparison of effects of perflubron and surfactant lung lavage on pulmonary gas exchange in a piglet model of meconium aspiration. *Biol Neonate* 2002;81:126-31.
146. Proquitte H, Krause S, Rudiger M, Wauer RR, Schmalisch G. Current limitations of volumetric capnography in surfactant-depleted small lungs. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:75-80.
147. Estay A, Claire N, D'Ugard C, Organero R, Bancalari E. Effects of instrumental dead space reduction during weaning from synchronized ventilation in preterm infants. *J Perinatol* 2010;30:479-83.
148. Huckstadt T, Foitzik B, Wauer RR, Schmalisch G. Comparison of two different CPAP systems by tidal breathing parameters. *Intensive Care Med* 2003;29:1134-40.
149. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitte H, Buhrer C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr* 2012;12:37.
150. Foitzik B, Schmidt M, Windstetter D, Wauer RR, Schmalisch G. Leak measurements in spontaneously breathing premature newborns by using the flow-through technique. *J Appl Physiol* 1998;85:1187-93.

151. Velarde CA, Short BL, Rivera O, Seale W, Howard R, Kolobow T. Reduced airway resistance and work of breathing during mechanical ventilation with an ultra-thin, two-stage polyurethane endotracheal tube (the Kolobow tube). *Crit Care Med* 1997;25:276-9.
152. Hatch DJ. Tracheal tubes and connectors used in neonates--dimensions and resistance to breathing. *Br J Anaesth* 1978;50:959-64.
153. Wright PE, Marini JJ, Bernard GR. In vitro versus in vivo comparison of endotracheal tube airflow resistance. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:10-6.
154. Keszler M, Montaner MB, Abubakar K. Effective ventilation at conventional rates with tidal volume below instrumental dead space: a bench study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F188-92.
155. Weiler N, Barnikol WK, Burhard O. Simultane quasi kontinuierliche Bestimmung des Bronchialvolumens des Meerschweinchens mit Hilfe des O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Bronchialplateaus Atemzug für Atemzug. *Prax Klin Pneumol* 1987;41:537-8.
156. Reali-Forster C, Kolobow T, Giacomini M, Hayashi T, Horiba K, Ferrans VJ. New ultrathin-walled endotracheal tube with a novel laryngeal seal design. Long-term evaluation in sheep. *Anesthesiology* 1996;84:162-72; discussion 27A.



## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rena Wendel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Totraumreduzierung des Beatmungstubus auf den Gasaustausch bei surfactantdepletierten Ferkeln“ 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](http://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.

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

Hamburg, den 17.06.2013

---

## **9. 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.

## 10. Publikationsliste

Eingereicht 2013 und in 2. Revision befindlich:

„Dead space reduction by Kolobow's endotracheal tube does not justify the waiving of volume monitoring in small, ventilated lungs“

## **11. Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. sc. nat. Gerd Schmalisch möchte ich für die ausgesprochen gute Betreuung, die konstruktive Kritik, die zahlreichen wertvollen Ratschläge und die engagierte Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Hans Proquitté, der vor allem bei der Realisierung und Durchführung der Experimente eine große Hilfe war.

Saman Al-Gaaf und Silke Wilitzki möchte ich für Ihre Mithilfe und Letzterer insbesondere auch für Ihre standhafte Aufmunterung zum Durchhalten danken.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinen Freunden und meiner Familie für ihre unermüdliche Unterstützung und Motivation.