

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

---

## **DISSERTATION**

**Einfluss unterschiedlicher Beatmungsmuster auf die Messung der  
funktionellen Residualkapazität mittels der  
Heptafluorpropan-Gas-Ein-und Auswasch-Methode  
im Tiermodell des beatmeten neugeborenen Ferkels**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Ariane Kusztrich  
aus Offenburg**

Gutachter:                   1. Prof. Dr. med. R. R. Wauer  
                                  2. Prof. Dr. med. Ph. Stock  
                                  3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. J. Dinger

Datum der Promotion:    18. November 2011



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
2.1	Lungenreife, Frühgeburtlichkeit und die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie	9
2.2	Indikationen, Gefahren und Probleme der Beatmung	11
2.3	Monitoring von Beatmung, Atemmechanik und Lungenvolumina	14
2.4	Funktionelle Residualkapazität (FRC)	14
2.5	Aktuelle FRC-Messmethoden und ihre Grenzen	15
2.6	FRCX- untersuchtes Messsystem zur Messung der FRC mittels der Heptafluoropropan (HFP) -Ein- und Auswaschmethode	18
2.7	Einfluss verschiedener Beatmungsparameter auf die FRC	19
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP	20
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP	20
	Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen	21
	Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration	21
	Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks	21
2.8	Studienziele und Arbeitsthese	22
<b>3</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>23</b>
3.1	FRCX – Messsystem zur Bestimmung der FRC mittels Heptafluoropropan	23
3.2	Messtechnik und Methode zur HFP-Bestimmung im Blut	25
3.3	Tabellarischer Studienablauf	27
3.4	In vitro Versuche	28
3.4.1	Lungenmodelle	28
3.4.2	Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode	29
3.4.3	Variationen der Beatmungsparameter	29
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP	30
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP	30
	Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen	30

Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration	30
Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks	31
3.5 In vivo Versuche	31
3.5.1 Tiermodell	31
3.5.2 Präparation und Messplatz	32
3.5.3 Narkoseeinleitung und Beatmungsbeginn	33
3.5.4 Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode	33
3.5.5 Variationen der Beatmungsparameter im gesunden Tier	34
3.5.6 Bronchoalveoläre Lavage	35
3.5.7 Variationen der Beatmungsparameter nach Surfactant-Depletion	36
3.5.8 Versuchsende	37
3.6 Statistische Auswertung	37
3.7 Technische Geräte	38
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1 In vitro Versuche	39
4.1.1 Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode	39
4.1.2 Einfluss der Beatmungsparameter auf die FRC	40
Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP	41
Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP	41
Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen	42
Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration	43
Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks	43
4.2 In vivo Versuche	44
4.2.1 Messgenauigkeit und Korrelation der Ein- und Auswaschung	44
4.2.2 Messung der HFP-Konzentration im Blut	46
4.2.3 Einfluss der Lavage auf die FRC	48
4.2.4 Einfluss der Beatmungsparameter auf die FRC	49
Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP	49
Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP	50
Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen	51

<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	52
5.1	HFP als Tracergas	54
5.2	In vitro Messungen	55
5.3	In vivo Messungen	57
5.4	Einfluss der Lavage auf die FRC	58
5.5	Einfluss der Beatmungsparameter auf die FRC	59
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP	60
	Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP	61
	Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen	61
	Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration	62
	Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks	62
5.6	Limitierungen der aktuellen Messtechnik	63
5.7	Abschließende Zusammenfassung	64
<b>6</b>	<b>Literatur und Referenzen</b>	66
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	76
<b>8</b>	<b>Publikation</b>	78
<b>9</b>	<b>Erklärung</b>	79

# 1 Abkürzungen

AD-Wandler	Analog-Digital-Wandler
AF	Atemfrequenz
ANS	Atemnotsyndrom
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
$C_{rs}$	respiratorische Compliance
CV	Variationskoeffizient
ELBW	Extreme low birth weight (gewichtsbezogen Extrem-Frühgeborenes)
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
$FiO_2$	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
$FRC_{HFP}$	mittels HFP-Ein-und-Auswasch gemessene FRC
$FRC_{mod}$	eingestellte funktionelle Residualkapazität des Modells
$FRC_{wash-in}$	mittels HFP-Einwasch gemessene FRC
$FRC_{wash-out}$	mittels HFP-Auswasch gemessene FRC
g	Gramm
GC	Gaschromatograph
HFP	Heptafluorpropan
I:E-Ratio	Zeitverhältnis von Inspiration zu Expiration
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
ml	Milliliter
MS	Massenspektrometer-System
$PaCO_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
$PaO_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
PIP	Peak inspiratory pressure, inspiratorischer Spitzendruck
R	Atemwegswiderstand
$SaO_2$	arterielle Sauerstoffsättigung

SF <sub>6</sub>	Schwefelhexafluorid
SSW	Schwangerschaftswoche
t <sub>insp</sub>	Inspirationszeit
t <sub>exp</sub>	Expirationszeit
V <sub>D</sub>	Totraum
V <sub>Dapp</sub>	apparativer Totraum
V <sub>T</sub>	Atemzugvolumen



## **2 Einleitung**

In der Neonatologie wird heutzutage in manchen europäischen und anglo-amerikanischen Ländern die intensivmedizinische Reanimation ab 23 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) durchgeführt.

Diese „Extreme Low Birth Weight“-Frühgeborenen (ELBW) sind noch sehr unreif und haben häufig ein Geburtsgewicht von deutlich kleiner 1000 Gramm (g). Die unreifen Organsysteme führen zu verschiedenen medizinischen Problemen und bedürfen meist intensiver lebensunterstützender Maßnahmen. Das Ausmaß der Lungenreife ist dabei mit überlebensentscheidend [1, 2, 3].

### **2.1 Lungenreife, Frühgeburtlichkeit und die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie**

In der embryonalen Entwicklungsphase entsteht die Lunge zwischen der 3. und 6. SSW aus einem entodermal-epithelialeem Anteil, aus dem sich das spätere Bronchial- und Alveolarepithel entwickelt, und einem mesodermal-mesenchymalem Anteil, aus dem sich das Gefäßnetz, das Binde- und Stützgewebe sowie Muskulatur und Pleura differenzieren [1].

Bis zur Vollendung der Lungenreifung werden verschiedene Entwicklungsstadien durchlaufen:

Zunächst entwickelt sich der Bronchialbaum bis zur 16. SSW. Anschließend kommt es zwischen der 17. und 26. SSW zur Aufweitung der Bronchioli und zur Entwicklung von Typ I und Typ II Pneumozyten, die ab der 23. SSW mit der Sekretion von Surfactant, ein die pulmonale Oberflächenspannung herabsetzendes Glykoprotein, beginnen. Ab der 27. SSW beginnt das alveoläre Stadium, in dem sich die Alveolen von der 27. SSW bis zum 4. Lebensjahr weiter differenzieren [1].

Während der Fetalzeit ist die Lunge mit Lungenflüssigkeit gefüllt, die durch fetale Atemexkursion ein- und ausgeatmet wird und wesentlich zur Entwicklung eines normalen Lungenvolumens beiträgt. Ab 23 vollendeten SSW werden sogenannte

lamellar bodies sichtbar, die Surfactant enthalten. Erst dieses Surfactant ermöglicht einen suffizienten Gasaustausch.

Dabei sind die wichtigsten Auswirkungen des Surfactants die Senkung des alveolären Eröffnungsdrucks, die Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC) sowie die Erhöhung des Lungenvolumens [1, 3].

Nach der Geburt wird das Lungenwasser über das Interstitium und die Lymphbahnen resorbiert. Der erste Atemzug wird durch Thoraxkompression, Kälte, Hyperkapnie, Azidose, Hypoxie und Adrenalin stimuliert [2, 4].

Je untergewichtiger und unreifer das Frühgeborene, umso mehr wird diese postnatale pulmonale Adaptation durch strukturelle oder biochemische Faktoren erschwert.

Maßgeblich hierfür ist neben einem schwachen anatomischen Atemapparat mit geringer Muskelkraft vor allem ein unreifer Surfactant-Stoffwechsel [1, 2, 3].

Es sind daher deutlich häufiger postnatale Atemstörungen zu erwarten, die eine, häufig langwierige, Atemunterstützung notwendig machen.

Dabei entwickeln im Verlauf ca. 10 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 g und ca. 30-50% der Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 1000 g eine sogenannte bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Unter diesem schweren Krankheitsbild versteht man, je nach Definition, eine meist chronische, respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit von Sauerstoffzufuhr und bzw. oder der Notwendigkeit einer Atemunterstützung (CPAP, Beatmung) über den 28. Lebenstag bzw. die 36. SSW hinaus [1, 3, 6].

Die BPD ist eine typische Erkrankung von ELBWs und korreliert eng mit Unreife und niedrigem Geburtsgewicht. Wesentliche Ursache ist die strukturelle und biochemische Immaturität der Frühchen-Lunge. Postnatal einwirkende Noxen wie ein beatmungsbedingtes Baro- oder Volutrauma, erhöhte Sauerstoffzufuhr sowie Infektionen mit inflammatorischen Zytokinen führen zu einem exsudativen Entzündungsprozess mit interstitieller Flüssigkeitseinlagerung.

Es kommt zu einem reparativ-proliferativem Umbau der Alveolen und Bronchiolen mit der Entwicklung überblähter und atelektatischer Areale sowie einer Rarefizierung der Lungengefäße. Dies führt zu einer verminderten respiratorischen Compliance ( $C_{rs}$ ) und zu einer Erhöhung des Atemwegwiderstands mit verminderter Lungenbelüftung sowie

der Gefahr der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Im Röntgenbild finden sich typische Zeichen mit streifigen Parenchymveränderungen, einer emphysematischen Überblähung sowie kardiovaskulären Veränderungen [1, 3, 6].

Maßgeblich für die Prävention einer BPD ist deshalb die Gabe von pränatalen Steroiden zur Lungenreifungsinduktion, die frühzeitige postnatale Gabe von Surfactant sowie eine schonende Beatmungsform mit der Vermeidung hoher inspiratorischer Spitzendrücke (PIP) und einer frühzeitigen Respiratorentwöhnung. Weiterhin sollte eine hohe Sauerstoffzufuhr vermieden sowie perinatale Infektionen frühzeitig erkannt und behandelt werden [1, 3, 6].

## **2.2 Indikationen, Gefahren und Probleme der Beatmung**

Insgesamt existieren verschiedene Gruppen respiratorischer Erkrankungen in der Neonatologie, die eine - oft langwierige - maschinelle Beatmung erforderlich machen. Hierzu gehören

### **1. Das Atemnotsyndrom (ANS) des ELBW.**

Die strukturell und funktionell unreife Lunge von ELBWs ist durch den Mangel an pulmonalem Surfactant und daraus resultierender fehlender Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung gekennzeichnet. Dies führt zu alveolärem Kollaps und über Atelektasen zu einer Verminderung der FRC, dem endexpiratorischen Luftvolumen [1, 2, 29, 33]. Es kommt zur inhomogenen alveolären Ventilation und der beeinträchtigte pulmonale Gasaustausch [29, 30, 31] macht häufig lange Beatmungsphasen notwendig und birgt, wie oben erklärt, die Gefahr der Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen wie der BPD [11].

### **2. Störungen der perinatalen respiratorischen Adaptation, wie zum Beispiel die persistierende fetale Zirkulation oder die transitorische Flüssigkeitslunge [3, 6].**

### **3. Sekundär erworbene Respirationskrankheiten bei Infektionen und Aspirationen, wie die Mekoniumaspiration und das akute Lungenversagen des Neugeborenen, das neonatale ARDS [12, 13, 14].**

4. Und natürlich angeborene, strukturelle Fehlbildungen wie
  - a) kongenitale Zwerchfellhernien (Häufigkeit 1 : 4000 Geburten), bei der die Neugeborenen - durch Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax mit konsekutiver Lungenhypoplasie - je nach Größe des Defekts - unter milden respiratorischen Symptomen bis hin zur schweren respiratorischen Insuffizienz leiden [15]
  - b) andere pulmonale Fehlbildungen wie Lungenhypoplasien und Malformationen [3, 6]
  - c) komplexe Herzvitien.

Dabei stellen in der neonatologischen Intensivmedizin die kleinsten Patienten ganz besondere Anforderungen an die Intensivmedizin. Mit Unreife und abnehmendem Geburtsgewicht steigen die Anforderungen an präzise medizinische Technik und Diagnostik [29, 32]. In den letzten Jahren konnten bereits große Fortschritte in den medizinischen Geräten zur mechanischen Beatmung und Atemfunktionsdiagnostik dieser ELBW-Frühgeborenen erzielt werden. Im Rahmen der maschinellen Beatmung dieser sehr kleinen Lungen sind aber weitere Probleme zu lösen, die nicht nur inhaltlicher, sondern oft auch technischer Art sind und eine weitere Optimierung erfordern [8, 9, 10].

Die Hauptgefahren der maschinellen Beatmung liegen im Barotrauma, der Zerstörung der prae-alveolären Strukturen und Alveolen durch zu hohen positiven Beatmungsdruck, sowie im Volutrauma, der alveolären Überblähung infolge zu hoher Tidalvolumina ( $V_T$ ) [12, 16, 18, 19, 20].

Als Folge dieser Druckbelastung und Überblähung wird die Entstehung von Krankheitsbildern wie z.B. die eines Pneumothorax, eines interstitiellen Ödems oder einer fibrotischen Umwandlung des Lungenparenchyms mit nachfolgender chronischer respiratorischer Insuffizienz begünstigt [10, 11, 26, 27, 68].

Dabei sind besonders die strukturell unreifen Lungen der Frühgeborenen gegenüber Überblähung und Zerreißung vulnerabel.

Kommen noch oxidativer Stress [16, 17, 22] und Infektion [17, 23, 24] hinzu, kann dies zur Entstehung der BPD beitragen [11, 26, 27].

Ein großes Problem in der Beatmung sehr kleiner Frühgeborener stellt außerdem das Totraumvolumen ( $V_D$ ) dar.  $V_D$  ist das Volumen, das bei jedem Atemzug mit bewegt werden muss, jedoch nicht zum Gasaustausch beiträgt.

Bei Früh- und Neugeborenen beträgt der anatomische Totraum bereits 2 Milliliter (ml),  $V_T$  beträgt ca. 4–6 ml pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG). Das heißt für ein ELBW mit einem KG von 1 kg, dass bereits mehr als 30% der Ventilation aufgewendet werden muss, um  $V_D$  zu belüften [1, 2, 3, 4, 5, 7].

Bei beatmeten Frühgeborenen und hinzukommendem technischen Totraum ( $V_{Dapp}$ ), wie z.B. dem verwendeten Y-Stück zwischen Tubus und Respiратор sowie ein eventuell eingesetzter Flowsensor, stellt dieses Volumen schnell den größeren Anteil des notwendigen  $V_{TS}$  dar oder kann sogar größer werden als das spontane  $V_T$ .

Dabei befindet sich am Ende der Expiration  $CO_2$ -reiche Ausatemluft zwischen Y-Stück und Alveolen, welche bei der nächsten Inspiration erneut in die Lunge gelangt. Deshalb ist die Minimierung des  $V_D$  in der Beatmung von Frühgeborenen zur exakten Erfassung des  $V_{TS}$  unumgänglich und stellt hohe Anforderungen an die medizinische Technik [21].

Ein weiteres, sehr häufiges Problem in der Beatmung sehr kleiner Frühgeborenen stellt das Auftreten eines Beatmungslecks dar. Zur Vermeidung von Drucknekrosen der tracheolaryngealen Mucosa kommen bei Neu- und Frühgeborenen meist ungeblockte endotracheale Beatmungstuben zum Einsatz, wodurch häufig ein Leck in dem ansonsten geschlossenen Beatmungssystem entsteht [49, 80, 81].

Dieses Leck führt bei der Druck-kontrollierten Beatmung dazu, dass der eingestellte Beatmungsdruck nicht aufgebaut werden kann und die Inspirationsphase eventuell verlängert wird. Bei der Volumen-kontrollierten Beatmung begünstigt ein vorhandenes Leck, dass ein Teil des Volumens durch das Leck in die Umgebung entweicht und somit keine optimale Ventilation und nachfolgend Oxygenierung erreicht wird.

Somit stellt die maschinelle Beatmung eine der invasivsten Therapien der Neonatologie dar, die lebensrettend sein, jedoch auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen [12, 16, 17] und monatelanger Morbidität führen kann [18].

Das Ziel jeder maschinellen Beatmung ist dabei die Sicherung und Aufrechterhaltung eines adäquaten pulmonalen Gasaustauschs, das heißt, die ausreichende Oxygenierung sowie  $CO_2$ -Elimination des Bluts, wobei das Risiko eines beatmungsinduzierten Lungenschadens, dem sogenannten ventilator induced lung injury, stets minimiert werden muss [62].

### **2.3 Monitoring von Beatmung, Atemmechanik und Lungenvolumina**

Eine genaue Kenntnis der Atemmechanik und Lungenvolumina bei Frühgeborenen, das sogenannte bettseitige Monitoring, stellt also vor allem unter maschineller Beatmung die Grundlage zur Vermeidung beatmungsinduzierter Lungenschäden und der Entwicklung chronischer Folgeerkrankungen dar und ist daher unentbehrlich [27, 28].

Während die konsekutiven Messungen der Atemmechanik (Compliance (C), Resistance (R), Leck und  $V_T$ ) inzwischen häufig in neonatologischen Beatmungsgeräten (Stephanie® (Fa. Stephan, Gackenbach), Babylog®, (Fa. Dräger, Lübeck)) zum bettseitigen Monitoring integriert ist, steht ein komplexeres Monitoring unterschiedlicher Lungenvolumina bisher leider häufig nur für Forschungszwecke zur Verfügung. Im Vergleich zu den mittels Spirometrie relativ einfach messbaren atemabhängigen Lungenvolumina, wie der Vitalkapazität und das in- und expiratorische Reservevolumen, stellt die Erfassung der absoluten intrathorakalen Lungenvolumina, wie der FRC, vor allem bei Neu- und Frühgeborenen wesentlich höhere Anforderungen an die apparative Messtechnik. Dabei wird vor allem der Kenntnis der FRC eine große Bedeutung für eine optimierte und schonende Beatmung beigemessen [68].

### **2.4 Funktionelle Residualkapazität**

Die FRC bezeichnet das end-expiratorische Gasvolumen, das sich am Ende einer normalen Expiration in der Lunge befindet. Sie ist die Summe aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen und entspricht so dem endexpiratorischen Lungenvolumen [1, 2, 5, 7].

Sie verhindert den endexpiratorischen alveolären Kollaps und sichert eine ausreichend große Gasaustausch-Oberfläche. Die FRC dient außerdem der Einstellung des optimalen Lungendehnungszustands und damit der Optimierung der Atemmechanik. Sie ermöglicht durch die Durchmischung des Atemzugvolumens ( $V_T$ ) mit dem Residualvolumen eine Pufferung der ventilatorischen Schwankungen der

Alveolargaskonzentrationen und sorgt für eine Konstanz der Blutgase zwischen den Atemzyklen [1, 2, 5, 7].

Die FRC ist abhängig von Größe, Körperhaltung, Alter und der Compliance von Lunge und Thorax. Sie bildet sich während der ersten zwei bis fünf Lebensstunden abhängig von der zu resorbierenden Flüssigkeitsmenge, der thorakalen Stabilität und der Muskelkraft des Atemapparates sowie des Inspirationsdrucks aus. Dabei ist die FRC besonders bei unreifen Frühgeborenen aufgrund der strukturellen pulmonalen Instabilität und des durch Unreife bedingten Surfactant-Mangels vermindert [1, 2]. Der Referenzwert der FRC beträgt bei Früh- und Neugeborenen 22 -30 ml/kg KG [1, 2, 48, 82, 83, 85].

Da eine FRC innerhalb der Referenzwerte Voraussetzung für einen gut funktionierenden Gasaustausch ist, stellt die Kenntnis der FRC möglicherweise eine der wichtigsten Kenngrößen in der Beurteilung der volumenabhängigen Atemmechanik, zur Interpretation des Gasaustauschs und zur Kontrolle der maschinellen Beatmung dar [1, 2, 33, 68, 85]. Das Echt-Zeit-Monitoring der FRC unter Beatmung erlaubt dem behandelnden Arzt hierbei frühe Aussagen über die Lungenfunktion [33, 61, 68]. Es ermöglicht eine kontrollierte Optimierung von Beatmungsmustern [36] und die Vermeidung beatmungsbedingter Barotraumata, sowie eine direkte Therapiekontrolle, z. B. bei der Behandlung mit Surfactant [45] und antenatalen Steroiden [46]. Somit würde ein in die Beatmungsgeräte fest integriertes Echt-Zeit-Monitoring der FRC die Interpretation der respiratorischen Situation in beatmeten Patienten vereinfachen und könnte zukünftig möglicherweise die bisher notwendige Häufigkeit von Blutgasanalysen und Bildgebungen mittels Röntgenthorax und CT reduzieren.

## **2.5 Aktuelle FRC-Messmethoden und ihre Grenzen**

Obwohl seit den vierziger Jahren verschiedene Verfahren zur Bestimmung der FRC getestet und etabliert wurden [47], die seit den neunziger Jahren technisch wesentlich optimiert werden konnten, stehen in der Neonatologie bislang nur wenige, nicht ausgereifte und meist experimentelle Messsysteme zur bettseitigen Messung der FRC bei mechanisch beatmeten Neu- und Frühgeborenen zur Verfügung.

Zur Messung der FRC bei Neugeborenen und Kindern verwendet man in der Lungenfunktionsdiagnostik aufwendige Verfahren wie die Bodyplethysmographie, Gas-Dilutionstechniken im geschlossenen System [50] und verschiedene Gas-Ein- und Auswaschverfahren [48, 51, 52] mittels eines Tracergases.

Insbesondere bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1000 g und einer FRC kleiner 30 ml stoßen diese Verfahren jedoch oft an ihre messtechnischen Grenzen, da das Verhältnis von  $V_T$  zu FRC meist sehr ungünstig ist.

Die Bodyplethysmographie stellt eine Methode zur Messung der FRC bei größeren Neugeborenen und Kleinkindern dar, und misst die FRC anhand der atemabhängigen, thorakalen Volumenänderungen unter Spontanatmung. Aufgrund ihres hohen apparativen Aufwands und der mangelnden Adaptation an die Beatmung eignet sie sich jedoch nicht zur Anwendung an kleinen, beatmeten Neu- oder Frühgeborenen im Inkubator.

Die Methode der Helium-Dilution beruht auf einer Rückatemtechnik in einem geschlossenen System, in dem die FRC durch die Äquilibration des Tracergases Helium in Lunge und Messkammer bestimmt wird [51, 55]. Sie basiert darauf, dass aus einem Spirometer, dessen Luftinhalt mit ca. 10% Helium angereichert ist, so lange ein- und ausgeatmet wird, bis die Heliumkonzentration ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Spirometer und Lungen-Bronchialsystem (FRC) erreicht hat. Diese Methode benötigt zur Äquilibration des Tracergases jedoch ein gasdichtes, geschlossenes System, einschließlich des Beatmungsgeräts. Da dies bei beatmeten und tracheotomierten Patienten gerade dieser Alters- und Gewichtsklasse schwierig ist und die Messgenauigkeit dieser Methode durch auftretende Beatmungslecks signifikant beeinträchtigt [55] wird, ist die Helium-Dilution zur Messung der FRC in Frühgeborenen kaum anwendbar.

Bei der Gas-Ein- und Auswaschmethode wird in einem offenen Atmungskreis ein zuvor eingewaschenes Inertgas wieder ausgewaschen.

Diese Gas-Ein- und Auswaschverfahren sind heute führend, vor allem bei beatmeten Patienten.

Sie analysieren das Tracergas im sogenannten Multiple Breath Wash-Out. Dabei wird das Tracer-Gas in den inspiratorischen Schenkel des Beatmungsgerätes eingespeist



und die Konzentration des Tracers in der Messkammer kontinuierlich während des Ein- und Auswaschvorgangs gemessen. Die Berechnung der FRC erfolgt dabei über die Messung der Menge des ein- und ausgewaschenen Tracergases und seiner Konzentration vor und nach dem Ein- bzw. Auswasch.

Die Gas-Ein- und Auswaschverfahren zeichnen sich durch einfache bettseitige Handhabung aus und erlauben nicht-invasive, repetitive Messungen am beatmeten Patienten. Neben der Messung der FRC erlauben sie außerdem eine Beurteilung der ventilatorischen Homogenität einer Lunge, was vor allem bei strukturell veränderten Lungen wie z.B. bei Patienten mit ANS von Aussagekraft ist.

In der Neonatologie wird auch der Lung Clearance Index (LCI) zur Beurteilung der ventilatorischen Homogenität herangezogen [79]. Der LCI beurteilt dabei das Maß der Schnelligkeit, mit der ein Gas im Verhältnis zu der Luftmenge, die am Ende einer normalen Ausatmung in der Lunge verbleibt, abgeatmet wird. Dieses Prinzip wird über die „Moment ratio analysis“ ausgewertet und erlaubt Rückschlüsse auf den Gasaustausch, der in den perfundierten Alveolarbereichen über Diffusion stattfindet [84].

Der apparative Aufwand dieser Ein- und Auswaschverfahren konnte in den letzten Jahren durch die Entwicklung leichter, präziser Infrarot-Sensoren zur Bestimmung des Tracer-Gases stark minimiert werden. Die Methode wird jedoch noch immer durch die jeweiligen Tracer-Gase limitiert. Sie stehen der Medizin häufig nur für Forschungszwecke und nicht kommerziell zur Verfügung.

Mit dem Einsatz von Stickstoff als Tracer-Gas wurde in der neonatologischen Atemfunktionsdiagnostik lange gearbeitet. Die notwendigen Änderungen der Stickstoff-Gasviskosität während des Ein- und Auswasch-Vorgangs führen jedoch zu signifikanten Änderungen der Sauerstoffkonzentration [50, 53, 54] und beeinträchtigen die Genauigkeit der Gas-Flow-Messungen des Pneumotachographen. Damit ist Stickstoff als Tracer-Gas in seiner Anwendung bei Kindern mit Hypoxämie und nachfolgendem Sauerstoffbedarf stark eingeschränkt bzw. schlecht geeignet.

Heutzutage wird zur Bestimmung der FRC sehr kleiner Lungen zumeist Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als Tracer-Gas in der Multiple Breath Ein- und Auswasch-Technik eingesetzt [29, 51, 52, 56].

Da dieses Gas bereits in sehr geringen Konzentrationen ausreichend detektierbar ist, ermöglicht SF<sub>6</sub> die Messung der FRC unabhängig von der inspiratorischen Sauerstofffraktion und eignet sich somit auch zur Messung der FRC bei Neugeborenen mit einem Sauerstoffbedarf von 100 %.

Es existieren bereits mehrere Studien mit guten Ergebnissen zur Bestimmung der FRC mittels der SF<sub>6</sub>-Einwaschmethode [29, 51, 52, 56] sowohl unter Benutzung eines Massenspektrometers als auch eines optischen Infrarot-Sensors, jedoch sind beide Techniken nicht herkömmlich im Handel erhältlich und SF<sub>6</sub> ist in Deutschland nur mit spezieller Genehmigung, nicht aber für den generellen klinischen Einsatz zugelassen. Die einzige, bislang kommerziell erhältliche Messapparatur zur Bestimmung der FRC ist der SPIROSON (ECO Medics AG, Bern, Ch), der die FRC mittels Ultraschall-Flow-Sensor und SF<sub>6</sub> als Tracer-Gas bestimmt. Der Ultraschall-Flow-Sensor erlaubt hierbei die simultane Messung des Volumenflows sowie der Molmasse des Tracergases, aus den gemessenen Daten wird die FRC mittels der SPIROSON-Software errechnet. Dieses Gerät ist jedoch bisher aufgrund der Größe und des Gewichts des Sensors, seiner Leckage sowie der mangelnden Druckfestigkeit der Sensor-Membranen vor allem unter Beatmung nur bedingt für die Anwendung an Neu- bzw. Frühgeborenen geeignet [56, 71].

## **2.6 FRCX - untersuchtes Messsystem zur Messung der FRC mittels der Heptafluorpropan-Ein- und Auswaschmethode**

Wir suchten deshalb nach einer ausreichend präzisen Messmethode und einem alternativen, klinisch bereits zugelassenem Gas als Tracer-Gas zur Etablierung eines neuen Gas-Ein- und Auswaschverfahrens zur Bestimmung der FRC auch in sehr kleinen, beatmeten Lungen mit einer FRC von kleiner 30 ml. Dies gelang in Zusammenarbeit mit der Fa. Dräger, Lübeck.

1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFP) mit der Bezeichnung HFA 227 ist ein nicht toxisches, nicht brennbares Gas, das bereits seit 1995 in Deutschland als medizinisches Treibmittel zugelassen ist und weitverbreitet die Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) in pharmazeutischen Dosieraerosolen,

Inhalatoren und Nasensprays ersetzt hat [57, 58]. Das farblose Tracergas ist unter einer im Messsystem konstanten HFP-Konzentration von 0,8 % über einen kleinen, leichten, zwischengeschalteten Infrarot-optischen Sensor detektierbar.

Das von der Fa. Dräger entwickelte Messsystem FRCX dient der Bestimmung der FRC in der Neonatologie. Es ist zum Monitoring der FRC während der Beatmung bzw. während unterstützter Spontanatmung unter Anwendung einer Ein- und Auswaschmethode mit HFP als Tracergas konzipiert.

Der Infrarot-Sensor bestimmt dabei sowohl die Gasdichte der in- als auch der expiratorischen Fraktion während des Ein- und Auswaschvorgangs. Die Veränderungen der HFP-Dichte während der Expiration werden automatisch von der Software detektiert und die jeweiligen FRC-Werte des Einwaschs ( $FRC_{\text{wash-in}}$ ) und des Auswaschs ( $FRC_{\text{wash-out}}$ ) errechnet.

Unter der Benutzung des entwickelten Messsystems sowie des Infrarot-Sensors in Kombination mit einem konventionellen Beatmungsgerät für Neugeborene (Babylog 8000, Fa. Dräger, Lübeck) führten wir verschiedene Messungen zur Evaluierung der Genauigkeit und der Reproduzierbarkeit der FRC-Messungen mittels der HFP-Ein- und Auswaschmethode in vitro sowie im anschließenden in vivo Tierversuch durch.

## **2.7 Einfluss verschiedener Beatmungsparameter auf die FRC**

Unter verschiedenen Beatmungsbedingungen kann sich die Messgenauigkeit und die Reproduzierbarkeit einer Methode verändern.

Es war deshalb notwendig, die FRC-Messungen unter verschiedenen Beatmungssituationen mit veränderten Druckstufen, Atemfrequenzen, Sauerstofffraktionen sowie in Anwesenheit eines Beatmungslecks durchzuführen, um die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode zu untersuchen.

Da auch der genaue Einfluss der einzelnen Beatmungsparameter PEEP (positive end-expiratorischer Druck), PIP (inspiratorischer Spitzendruck), der Atemfrequenz (AF) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ ) auf die FRC bisher nicht ausreichend dokumentiert ist [36, 44, 59], war es erforderlich, den genauen Einfluss der einzelnen Beatmungsparameter auf die gemessene FRC zu untersuchen.

## **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP**

In der mechanischen Beatmung Früh- und Neugeborener wird ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) eingesetzt, um den end-expiratorischen alveolären Kollaps der strukturell unreifen Lungen zu verhindern oder bereits kollabierte Lungenareale zu rekrutieren, und dadurch eine für den adäquaten Gasaustausch notwendige FRC aufrechtzuerhalten [30, 34, 35]. Dabei wird die Einstellung des PEEPs kritisch diskutiert [29, 39].

Ein adäquater PEEP-Level hat im Tiermodell wiederholt gezeigt, dass sich der Gasaustausch durch eine Wiederbelüftung atelektatischer Areale (Rekrutierung) verbessert, der  $\text{PaO}_2$  stabilisiert und die Lungenschädigung verringert werden kann [30, 36, 37, 38].

Im Falle eines zu niedrig angesetzten PEEPs kann der Gasaustausch durch alveolären Kollaps behindert und die Lungenschädigung über eine Minderbelüftung weiter verstärkt werden [30, 36].

Zu hohe PEEP-Level führen jedoch zu einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks und behindern somit die Expiration sowie die  $\text{CO}_2$ -Elimination und bewirken bei einer Druck-kontrollierten Beatmung eine Reduktion des Atemzugs- und Atemminutenvolumens sowie der kardialen Ejektionsfraktion durch Behinderung des venösen Blutrückstroms zum Herzen [39, 40].

Die beste pulmonale Compliance wird also durch einen PEEP erreicht, der die FRC physiologisch aufrechterhält und stabilisiert [41].

## **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP**

Trotz des weitverbreiteten Einsatzes einer Druck-kontrollierten Beatmung existieren bislang nur wenige objektive Möglichkeiten zur Entscheidungsfindung über den richtigen Beatmungsdrucklevel, den PIP. Veränderungen des PIPs beeinflussen über den mittleren Atemwegsdruck (MAD) und das Atemzugvolumen ( $V_T$ ) sowohl den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) als auch den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ).

In der Beatmung der ELBWs mit einem Geburtsgewicht kleiner 800 g werden regelmäßig hohe PIP-Level in der Größenordnung von 20 cmH<sub>2</sub>O und mehr notwendig. Obwohl die Erhöhung des PIPs meist zu einer verbesserten Oxygenierung und einer Erniedrigung des PaCO<sub>2</sub> führt, steigt andererseits das Risiko eines druck-induzierten Barotraumas mit nachfolgender chronischer respiratorischer Insuffizienz [42, 43].

### **Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen**

Als weiteren Aspekt untersuchten wir den Einfluss verschiedener Atemfrequenzen auf die gemessene FRC. Im Allgemeinen wird der Einsatz hoher Atemfrequenzen (größer 60/min) bei niedrigen Atemzugvolumina (kleiner 4 ml/kg) bevorzugt. Um die gemessene FRC von beatmeten Patienten mit unterschiedlichen Atemfrequenzen zu vergleichen, ist die Unabhängigkeit des Messsystems auch hinsichtlich hoher Frequenzen notwendig.

### **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration**

Die neonatologische Beatmung arbeitet aufgrund der verlängerten Gasdiffusionsstrecke bei unreifen Frühgeborenen häufig mit unterschiedlich hohem FiO<sub>2</sub>, um eine suffiziente Oxygenierung aufrechtzuerhalten. Daher ist die Unabhängigkeit des HFP-Messsystems von der FiO<sub>2</sub> wichtige Voraussetzung für eine korrekte FRC-Messung.

Wir untersuchten deshalb die FRC-Messgenauigkeit in Abhängigkeit fünf verschiedener FiO<sub>2</sub>.

### **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks**

Ein unter Beatmung von Früh- und Neugeborenen häufig auftretendes Problem sind die zuvor beschriebenen Tubuslecks. Da bis zu 75 % der beatmeten Kinder ein mehr oder minder großes Beatmungsleck entwickeln, war es ein wichtiger Teil der Untersuchung,

die Unabhängigkeit des Messsystems hinsichtlich eines Lecks im Beatmungssystem zu überprüfen [80, 81].

Die Tubuslecks beeinflussten in vorangegangenen Studien häufig die Messgenauigkeit der bisher eingesetzten Messsysteme [63, 64, 65] und führten in vorangegangenen Studien zu stark überhöhten Messwerten von Lungenmechanik und –Volumen [49]. Wir untersuchten deshalb zunächst in vitro den Einfluss fünf unterschiedlich großer Tubuslecks auf die Messgenauigkeit des neuen Messsystems unter Verwendung von HFP als Tracer-Gas.

## **2.8 Studienziele und Arbeitsthese**

Wir validierten das Messsystem FRCX auf die Reproduzierbarkeit der Messdaten und untersuchten, welche Änderungen der FRC in Abhängigkeit der Beatmungsparameter auftreten und ob die Empfindlichkeit dieses neuen Messverfahrens ausreicht, die FRC-Veränderungen in der Folge von Änderungen des Beatmungsmusters zu erfassen. Wir überprüften weiterhin die These, ob eine Erhöhung des PEEPs über eine Rekrutierung atelektatischer Lungenareale zu einer Elevation der FRC führt. Wir spekulierten, dass sich dieser therapeutische Effekt bei kranken Lungen signifikanter als bei Gesunden zeigt, eine Variation der Atemfrequenzen bei konstanter Inspiration:Expiration-Ratio (I:E-Ratio) aber ohne Einfluss auf die FRC bleiben müsste.

Das Messsystem wurde zunächst an zwei beatmeten Lungenmodellen in vitro getestet und nachfolgend an 16 beatmeten neugeborenen Ferkeln in vivo angewandt.

Im Tierversuch wurden die Messungen sowohl im gesunden Tier, als auch nach einer Surfactant-Depletion im kranken Tier durchgeführt.

Die Surfactant-Depletion wurde durch eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) erzielt, dies ist eine etablierte Methode zur Simulation eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen [66, 67].

Um Daten zur Konzentration und ggf. Kumulation des Tracers HFP im Blut zu erlangen, führten wir außerdem jeweils vor und nach den FRC-Messungen Blutentnahmen zur Bestimmung der HFP-Konzentration im Blut durch.

### 3 Material und Methode

Die Studie wurde im Rahmen der Forschungsgruppe „Neonatale Lungenfunktion“ unter der Leitung und Betreuung von Herrn Dr. med. H. Proquitté am Campus Charité Mitte in Kooperation mit der Firma Dräger durchgeführt.

#### 3.1 FRCX – Messsystem zur Bestimmung der FRC mittels Heptafluorpropan

Das von der Fa. Dräger entwickelte Messsystem FRCX dient der Bestimmung der FRC in der Neonatologie unter Anwendung der Gas-Ein-und-Auswaschmethode mit Heptafluorpropan (HFP) als Tracergas.

Abb.1 zeigt den schematischen Aufbau des Messsystems.

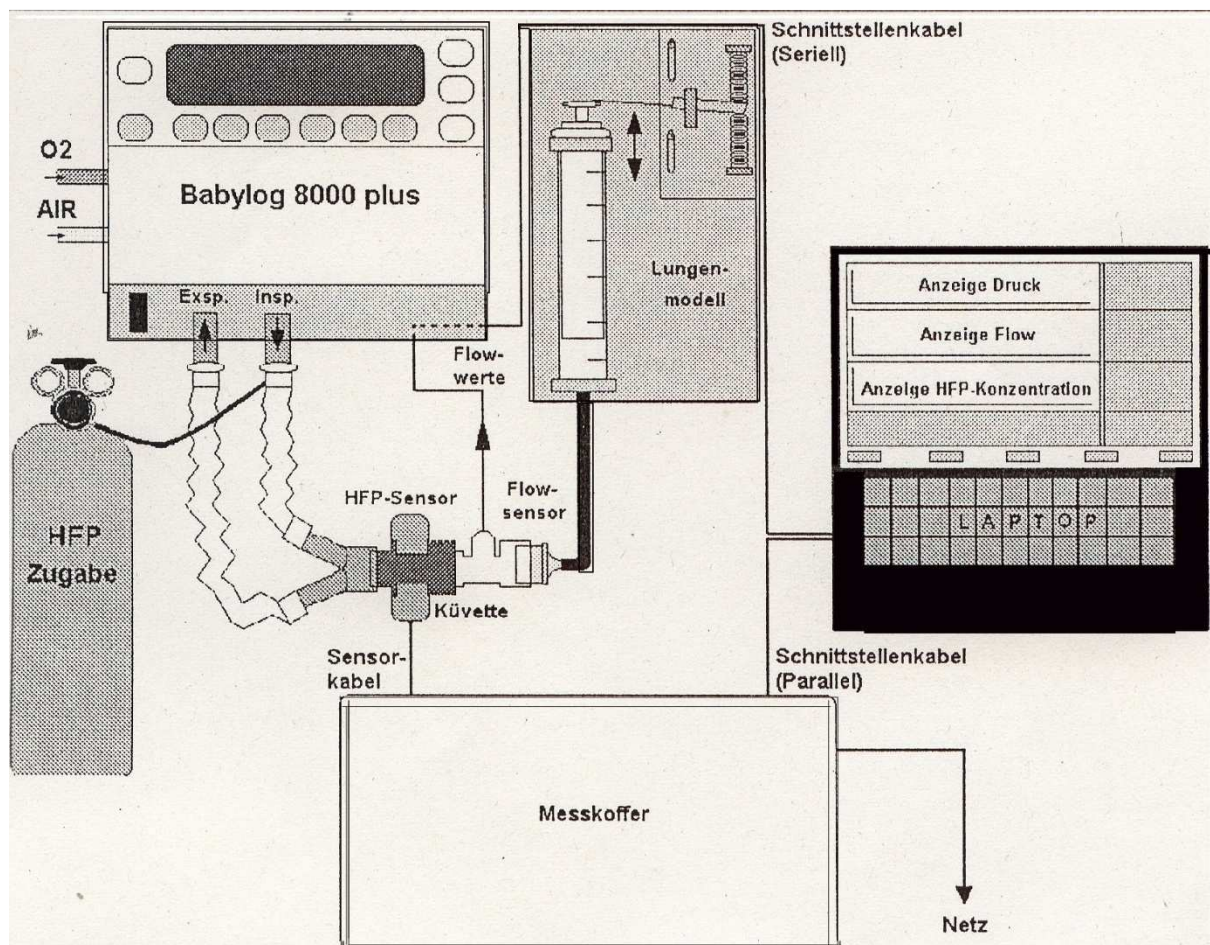


Abb.1: Apparativer Aufbau des Messsystems zur Messung der FRC mittels der HFP-Ein- und Auswasch-Methode

Als Beatmungsgerät wird ein Dräger Babylog 8000 eingesetzt, das mit Überdruck nach dem Continuous-Flow-Prinzip arbeitet. Der HFP-Infrarot-Sensor wird zwischen Flow-Sensor und das Y-Stück der Beatmungsschläuche gekoppelt. Der absolute apparative Totraum  $V_{Dapp}$  von HFP-Sensor, Flow-Sensor und Konnektor des Endotrachealtubus beträgt 4,5 ml.

Das Tracergas HFP wird aus der Druckflasche mit einem Druckminderer (Gasflasche mit Druckminderer, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane HFA227, Solvay Fluor & Derivate GmbH) zunächst auf einen konstanten Druck geregelt und über ein Nadelventil dem Volumenstrom im Inspirationszweig des Beatmungsgerät eingespeist. Die HFP Konzentration wurde während des gesamten Versuchsablaufs auf 0,8 % konstant gehalten.

Über einen Kippschalter an der Gaszuleitung werden Ein- bzw. Auswasch-Vorgang von HFP manuell gesteuert. Die Gaskonzentration wird mittels eines über die Küvette geschobenen Infrarot-Sensors (HFP-Sensor, Fa. Dräger) gemessen und die vom Sensor stammenden Spannungssignale über ein Sensorkabel zu einem Messkoffer [Messkoffer mit Netzkabel, Verteiler, Sensorbox, Signalvorverstärker mit Tiefpass, Netzteil für Analog-Digital –Wandler (AD-Wandler) sowie AD–Wandler, Netzteil für Strahleransteuerung (U = 7,4 V; I = 55mA), Netzteil für Temperaturregler ( U = 15,5 V ) ] geführt, wo sie von einem AD-Wandler in digitale Signale umgewandelt und über eine parallele Schnittstelle in einen externen Laptop eingelesen werden.

Über den Babylog-Flowsensor (Prinzip: Hitzdrahtanemometer) werden die Flowdaten registriert und dem Beatmungsgerät zur Verfügung gestellt. Parallel zur Aufnahme der HFP-Konzentrationswerte werden die Flowdaten-Werte über ein serielles Verbindungskabel (Nullmodem) zwischen Babylog und Laptop eingelesen und direkt im Computer abgespeichert.

Die Berechnung der FRC erfolgt über die Auswertesoftware (Name: frc\_13 th.gfa) und ist automatisch Totraum-korrigiert. Die FRC-Bestimmung wird mit einem durch Umlegen des Kippschalters verbundenen Ein- oder Auswaschvorgang des Tracergases HFP gestartet und durch das Auswerteprogramm nach folgendem Kriterium abgebrochen:

Formel 1:  $\sum (V_T - V_D) = 40 \cdot FRC_{\text{berechnet}}$



Die Software detektiert automatisch Veränderungen der HFP-Dichte und errechnet die jeweiligen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$ -Werte. Die Messungen werden automatisch beendet, sobald das Volumen  $V_T - V_{\text{Dapp}}$  das zehnfache FRC-Volumen übersteigt ( $V_T - V_{\text{Dapp}} > 10 \cdot FRC$ ) und mindestens 40 Atemzüge erfasst wurden.

Die Kalibrierung des Flow-Sensors erfolgte nach Empfehlung des Herstellers jeweils zu Versuchsbeginn während der Startphase des Beatmungsgeräts. Der HFP-Sensor wurde elektronisch über Lichtsignale kalibriert (Hell-Dunkel).

### **3.2 Messtechnik und Methodik zur HFP-Bestimmung im Blut**

Bei den in vivo Untersuchungen galt der HFP-Konzentration im Blut nach wiederholten FRC-Messungen besonderes Interesse. Trotz des jahrelangen Einsatzes von medizinisch zugelassenem HFP konnten wir keine Angaben über dessen Konzentration und Kumulation im Blut finden. Aus diesem Grund wurden entsprechend dem Studienprotokoll Blutproben zu vier Messzeitpunkten - vor Beginn der FRC-Messungen und nach Abschluss der FRC-Messungen sowohl im pulmonal gesunden Zustand, als auch im Krankheitszustand nach Lungenlavage entnommen.

Es wurden bei jeder Probenentnahme 3 getrennte Proben á 0,5 ml Schweineblut mittels Mikropipetten (200 – 1000  $\mu\text{l}$ , Fa. Eppendorf, Hamburg) in 10 ml Headspace-Gefäße gebracht und sofort unter Verwendung eines gasdichten, teflonbeschichteten Septums luftdicht verschlossen.

Bei der Headspace-Technik, der sogenannten Dampfraumanalyse, werden die Probengläser mit oben genannten Septen verschlossen und das Untersuchungsmaterial wird bei der weiteren Verarbeitung aus dem Gasraum über der Probe entnommen; das heißt es wird nur der Dampfraum über einer Probe analysiert, nicht aber die Probe im Ganzen. In dem Dampfraum über der Probe stellt sich bei meist erhöhten Temperaturen ein Gleichgewicht der flüchtigen Bestandteile zwischen Gasraum und Probe ein. Als Probe wird dann nur das Gas injiziert, da eine Probe mit festen Bestandteilen, Salzen oder nichtflüchtigen Anteilen den Gaschromatographen schnell verschmutzt und die nachfolgenden Trennungen verfälscht. Diese Methode stellt somit eine Gasextraktion dar.

Die Proben wurden nach Entnahme unverzüglich eingefroren und bis zur Messung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  verwahrt. Ein Einfluss der Gefrierkonservierung auf die HFP-Konzentration ist nicht bekannt.

Bei den ersten beiden Tieren traten aufgrund technischer Probleme Abnahmefehler bei der Probengewinnung auf, so dass diese Proben nicht auswertbar waren. Insgesamt wurden 186 Einzelblutproben abgenommen.

Die Auswertung der Proben erfolgte mit einem Gaschromatograph (GC) / Massenspektrometer (MS)-System der Firma Agilent Technologies (Waldbronn, Deutschland; Gaschromatograph Mod. 6890N, Massenspektrometer Mod. 5973N) im toxikologischen Labor der Abteilung für Toxikologische Chemie (Prof. Pragst, Dipl.-Chem. Auwärter) des Instituts für Rechtsmedizin, Charité. Ein MPS2-Autosampler der Firma Gerstel (Mülheim, Deutschland) in der Headspace-Konfiguration ermöglichte eine automatisierte Bearbeitung der Proben. Für die Kalibrierung stand reines Heptafluorpropan (Solvay AG) zur Verfügung.

### 3.3 Tabellarischer Studienablauf

<b>1. IN VITRO VERSUCHE</b> am beatmeten Lungenmodell				
Messung der FRC in Abhängigkeit folgender Beatmungsparameter:				
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	PIP (cm H <sub>2</sub> O)	AF (1/min)	FiO <sub>2</sub> (%)	Leckage (%)
0	14	35	21	0
2	22	50	50	20
4	30	60	100	30
6	38			40
8				50

<b>2. IN VIVO VERSUCHE</b> an 16 neugeborenen, beatmeten Ferkel				
2.1 Messung der FRC im <u>gesunden</u> Tier in Abhängigkeit folgender Beatmungsparameter:				
1. Moderater PIP	2. PEEP-Erhöhung	3. PIP-Erhöhung	4. AF 35	5. AF 50
Bronchoalveoläre Lavage zur Simulation eines ANS des Neugeborenen				
2.2 Messung der FRC im <u>kranken</u> Tier in Abhängigkeit folgender Beatmungsparameter:				
1. Moderater PIP	2. PEEP-Erhöhung	3. PIP-Erhöhung	4. AF 35	5. AF 50

### 3.4 In vitro Versuche

Die in vitro Versuche fanden in der Zeit von April – Mai 2003 in den Räumlichkeiten der Atemfunktionsdiagnostik der Klinik für Neonatologie, Charité Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, statt.

#### 3.4.1 Lungenmodelle

Die Versuche wurden an zwei eigens gefertigten Lungenmodellen durchgeführt:

1. Eine in einer Halteapparatur befestigte Glasspritze, deren innerer Kolben an zwei sich entgegengesetzten Federn fixiert wurde und somit eine Einstellung der FRC im Bereich von 11 bis 35 ml ermöglichte (s. Abb. 2a)
2. Ein Blasebalg-Lungen-Modell ohne feste Atemvolumenbegrenzung (s. Abb. 2b).

Die Abbildungen 2 a und b zeigen die schematischen Lungenmodelle:

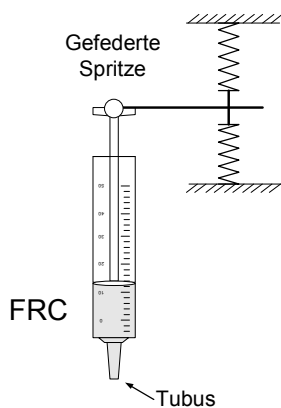


Abb.2a:  
Schematische Darstellung des beatmeten Spritzenmodells mit definiertem Volumen zur Bestimmung der Korrelation zwischen eingestellter FRC des Modells ( $FRC_{mod}$ ) und gemessener FRC ( $FRC_{HFP}$ )

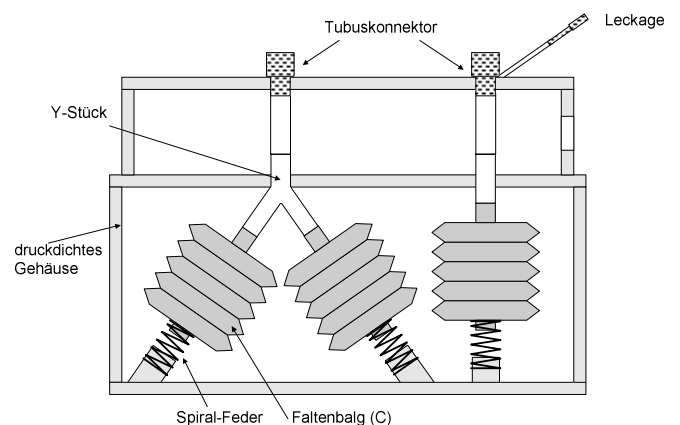


Abb.2b:  
Schematische Darstellung des beatmeten Blasebalgmodells mit flexiblem Volumen zur Erfassung der Änderung der FRC ( $FRC_{HFP}$ ) unter verschiedenen Beatmungssituationen

Das jeweilige Lungenmodell wurde mittels eines 3,5 mm endotrachealen Beatmungstubus (Portex Ltd, Hythe Kent, UK) an HFP-Sensor und Messsystem gekoppelt und mit dem Beatmungsgerät (Babylog 8000, Fa. Dräger, Lübeck) ventiliert.

### **3.4.2 Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode**

Zur Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode wurden 12 konsekutive Messungen zu 6 verschiedenen FRC-Einstellungen mit Volumina zwischen 11 und 35 ml an dem oben beschriebenen Spritzenmodell durchgeführt.

Durch Einstellen des Kolbens der Spritze war eine exakte Einstellung der FRC möglich. Die festgelegten FRC-Einstellungen betragen 11, 15, 20, 25, 30 und 35 ml.

Für den HFP-Ein- und Auswasch wurde das  $V_T$  zwischen 7 und 17 ml variiert, so dass die Ratio  $V_T/FRC$  zwischen 0,45 und 0,64 lag.

Die Beatmungsdrücke betragen in allen Messungen  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O und die Atemfrequenz wurde bei 60 /min konstant gehalten. Im Lungenmodell war kein Beatmungsleck nachweisbar.

### **3.4.3 Variationen der Beatmungsparameter**

Anschließend wurden zur Ermittlung entsprechender Änderungen der FRC, an dem oben beschriebenen Blasebalg-Lungen-Modell ohne feste Atemvolumenbegrenzung Änderungen der Beatmungsparameter PEEP, PIP, AF und FiO<sub>2</sub> vorgenommen.

Zur Erfassung des Einflusses einer Leckage (Simulation eines Tubuslecks) auf die Genauigkeit der gemessenen FRC wurden außerdem Messungen mit definierten Leckgrößen im Beatmungssystem durchgeführt.

Während der Versuche wurde eine Atemfrequenz von 45 /min, ein PIP von 20 cmH<sub>2</sub>O und ein FiO<sub>2</sub> von 0,21 konstant gehalten, der Beatmungsflow betrug 8 l/min.

Bei diesen konstanten Beatmungsparametern wurde der jeweils zu untersuchende Studienparameter entsprechend der Versuchsplanung und in zufälliger Reihenfolge variiert, um einen eventuellen Bias zu vermeiden. Nach jeder Veränderung der

Beatmungseinstellungen wurde eine Adaptionphase von mindestens fünf Minuten eingehalten.

### **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP**

Um die Änderungen der FRC unter dem Einsatz verschiedener PEEP-Stufen zu ermitteln, wurden fünf verschiedene PEEP-Einstellungen von 0, 2, 4, 6 und 8 cm H<sub>2</sub>O festgelegt und mindestens sechs konsekutive FRC-Messungen pro Einstellung durchgeführt.

### **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP**

Um den Einfluss verschiedener Beatmungsdrücke und die daraus resultierende Vergrößerung des  $V_T$  auf die FRC zu messen, wurden jeweils 18 Messungen der FRC unter vier verschiedenen Spitzendrücken durchgeführt. Die verschiedenen PIP-Einstellungen betragen hierbei 14, 22, 30 und 38 cm H<sub>2</sub>O mit daraus resultierenden  $V_T$ s von 7, 11, 14, 17 ml.

### **Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen**

Zum Ausschluss einer Atemfrequenz-Abhängigkeit der FRC wurden jeweils zehn konsekutive FRC-Messungen mit den Atemfrequenzen 30, 45 und 60 /min durchgeführt.

### **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration**

Da bei den nachfolgenden Tierversuchen mit bis zu 100 % inspiratorischem Sauerstoffgehalt gearbeitet wurde und für den intensivmedizinischen Einsatz die Unabhängigkeit des neuen Messsystems vom FiO<sub>2</sub> im Beatmungssystem gegeben sein

muss, war die Sauerstoffabhängigkeit des FRC-Messverfahrens ebenfalls von Interesse. Bei ansonsten konstanten Beatmungsparametern wurden drei verschiedene  $\text{FiO}_2$  von 0,21, 0,50 und 1,0 festgelegt und jeweils zehn FRC-Messungen pro Einstellung durchgeführt.

### **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks**

Zur Bestimmung des relativen Messfehlers und der Tubusleckempfindlichkeit des FRC-Messsystems, wurden zwischen Tubus und Lungenmodell fünf verschiedene Leckflows simuliert. Hierbei wurde das Leck am Abzweig zwischen Beatmungstubus und Faltenbalg durch eine Schlauchklemme variiert und entsprechend der Leckanzeige des Babylogs 8000 auf einem Leck von 0, 20, 30, 40 und 50 % konstant gehalten. Zur Erfassung des relativen Messfehlers der FRC wurden jeweils mindestens 6 Messungen der FRC pro Einstellung durchgeführt.

## **3.5 In vivo Versuche**

### **3.5.1 Tiermodell**

Der Tierversuch fand in der Zeit vom 8. September bis 23. Oktober 2003 im Neurowissenschaftlichen Forschungshaus, Campus Charité Mitte, Humboldt Universität Berlin, und unter freundlicher Mitbenutzung des Labors für experimentelle Chirurgie, Charité, statt.

Insgesamt sind longitudinale FRC-Messungen an 16 neugeborenen Ferkeln mit einem Lebensalter kleiner 12 h und einem mittleren Körpergewicht von 1.390 kg (Range 0.705 – 4.200 kg) durchgeführt worden.

Alle Tierversuche wurden unter einer bestehenden Genehmigung des Tierschutzbeauftragten des Landessensats Berlin für Gesundheit (Tierversuchs-Nr.: G00009/00, genehmigt am 01.02.2000 und verlängert am 01.09.2003) durchgeführt und die Tiere wurden zu jedem Zeitpunkt dem deutschen Tierschutzgesetz entsprechend behandelt.

### 3.5.2 Präparation und Messplatz

Die Ferkel wurden vor Versuchsbeginn mittels einer digitalen Waage gewogen (Sartorius BP 8100) und gewichtsadaptiert mit Azaperon 8 mg/kg KG i.m. und Ketamin-HCl 10 mg/kg KG i.m. prämediziert.

Nach ausreichender Prämedikation wurde das weiterhin spontanatmende Tier zum Schutze vor Unterkühlung auf einer ca. 38°C warmen Wärmeunterlage zur Gefäßpräparation gebettet.



**Abb.3: Beatmetes Ferkel während der Versuchsdurchführung**

Es erfolgte die Anlage eines zentral-venösen Zugangs ( ESK, Fa. Vigon, Frankreich) und eines Nabelarterienkatheters (CH 3,5, Fa. Vigon, Frankreich).

Anschließend wurde eine Tracheotomie durchgeführt. Die tracheale Intubation erfolgte für alle Ferkel standardisiert mit einem 3,5 mm Tubus, die Trachea wurde durch Catgut-Umschnürungen zur Vermeidung eines Beatmungslecks abgedichtet. Nach Intubation wurde die Lage des Tubus kontrolliert, der Tubus über eine Hautnaht in dieser fixiert und das Wundareal mittels Hautnaht verschlossen.

Nach Abschluss der Präparation wurde das Ferkel in einem Inkubator (Isolette, Infant Incubator; Air Shields Europe) mit einer konstanten Temperatur von 37°C zum Erhalt der Körpertemperatur in Rückenlage gelagert und mittels dreier EKG-Elektroden, einer kontinuierlichen invasiven arterielle Blutdruckmessung und der Pulsoxymetrie (Sirem, Fa. Siemens) an einem Monitor (Sirecust 1281, Fa Siemens) überwacht.



Jeweils vor Versuchsbeginn wurde der Druckabnehmer auf Herzhöhe der Ferkel befestigt und ein Nullabgleich durchgeführt.

Zur Flüssigkeitsbilanzierung erfolgte die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters.

### **3.5.3 Narkoseeinleitung und Beatmungsbeginn**

Nach Präparation erhielten alle Ferkel zur Narkoseeinleitung und -Aufrechterhaltung bis Versuchsende eine gewichtsadaptierte Dauerinfusion von 62,5 ml/kg KG Jonosteril, 76 ml/kg KG Päd II, 6 ml/kg KG G40%, 4 ml/kg KG Pancuronium (2 mg/ml), 2,5 mg/kg KG Ketanest, 1,6 mg/kg KG Dormicum unter einer Perfusorrate von 10 ml/kg/h KG (Perfusoren Lineomat, VEB Medizinische Geräte, Karl-Marx-Stadt mittels Braun Injectomat 50 ml Spritzen), sowie eine arterielle Dauerinfusion mit 0,9% iger NaCl Lsg. + 500 I.E. Heparin bei Perfusorrate 1 ml/kg/h KG.

Der Anschluss an die maschinelle Beatmung erfolgte mit Beginn der Infusionstherapie, nach Einsetzen der muskulären Relaxation und Sistieren der Spontanatmung wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen.

### **3.5.4 Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode**

Sowohl im pulmonal gesunden als auch im geschädigten Tier wurde nach jeder Veränderung der Beatmungsparameter eine Stabilisierungsphase von 10 Minuten eingehalten, bevor mit den FRC-Messungen begonnen wurde.

Ein Messzyklus bestand aus einem HFP-Einwasch-Vorgang ( $FRC_{\text{wash-in}}$ ) und einem HFP-Auswasch-Vorgang ( $FRC_{\text{wash-out}}$ ). Ein Zyklus wurde zur Kalkulation akzeptiert, sofern die Abweichung zwischen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$  weniger als 20 % betrug und das  $V_T$  größer als 5 ml ( $V_{\text{Dapp}}$ ) war.

Um die Reproduzierbarkeit der gemessenen FRC-Werte zu testen wurden pro Tier 3 – 5 paarige Einzelmessungen der FRC pro Situation durchgeführt. Insgesamt sind 1646 FRC-Messungen (810 in gesunden und 836 in Surfactant-depletierten Tieren)

durchgeführt und ausgewertet worden. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzelmessungen lag jeweils unter einer Minute.

Jeder Veränderung der Beatmungsparameter folgten eine arterielle Blutentnahme zur arteriellen Blutgasbestimmung, eine Bestimmung des expiratorischen CO<sub>2</sub> mittels des Respirationsprofil-Monitor CO<sub>2</sub>SMO und eines CO<sub>2</sub>-Sensor (beides Fa. Novamatrix, Germany) sowie mindestens drei HFP-Ein- und Auswasch-Zyklen zur Bestimmung der FRC bis kein weiterer Messschwankungstrend mehr detektierbar war.

Die FRC-Messungen mit HFP waren sowohl bei den pulmonal gesunden Tieren als auch nach Surfactant-Depletion problemlos möglich. Hinsichtlich der Mess- und Auswertetechnik traten keine Ausfälle auf. Bei Tieren mit V<sub>T</sub> kleiner 5 ml waren die FRC-Messungen aufgrund des apparativen Totraumes von 4,5 ml der hintereinander geschalteten Flow- und HFP-Sensoren leider nicht durchführbar. Bei diesen Ferkeln wurden entsprechend dem Studienprotokoll die Beatmungsdrücke weiter variiert, und nicht durchführbare Messsituationen übersprungen.

### **3.5.5 Variationen der Beatmungsparameter im gesunden Tier**

Zu Versuchsbeginn erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration von HFP im Blut. Anschließend wurden die Messungen der FRC kontinuierlich aufgezeichnet. Während der Versuche wurde die Atemfrequenz mit 35/min (Inspirationszeit (t<sub>insp</sub>) 0,5 sec : Expirationszeit (t<sub>exp</sub>) 1,2 sec), der FiO<sub>2</sub> mit 0,21 und ein Flow von 8 l/min konstant gehalten.

Die Baseline-Einstellung der Beatmungsparameter (T<sub>1.1</sub>) erfolgte individuell je nach Blutgasmonitoring mit einem PIP zwischen 5 – 12 cmH<sub>2</sub>O (im Mittel 9,2 cmH<sub>2</sub>O) und ohne PEEP. Dann erfolgte eine PEEP-Erhöhung im Mittel von 4 cmH<sub>2</sub>O, um V<sub>T</sub> annähernd konstant zu halten (T<sub>1.2</sub>). Nach Messung der FRC wurde der PIP im Mittel um 3,7 cmH<sub>2</sub>O auf Werte zwischen 9 – 15 cm H<sub>2</sub>O (im Mittel 13,1 cm H<sub>2</sub>O) angehoben und entsprechende FRC-Messungen durchgeführt (T<sub>1.3</sub>).

Im Anschluss an die Änderungen der Beatmungsdrücke wurde bei konstanten Druckparametern der Einfluss der Atemfrequenz von 35 /min (T<sub>1.4</sub>) und 50 /min (T<sub>1.5</sub>) auf die FRC gemessen.

Tabelle 1 zeigt die Änderungen des Beatmungsmusters.

**Tab. 1: Darstellung der variierten Beatmungsparameter zu fünf verschiedenen Messzeitpunkten im gesunden Tier.**

	T <sub>1.1</sub>	T <sub>1.2</sub>	T <sub>1.3</sub>	T <sub>1.4</sub>	T <sub>1.5</sub>
<b>PIP(cmH<sub>2</sub>O)</b>	9,2 ± 3,8	9,2 ± 3,8	13,1 ± 4	9,2 ± 3,8	9,2 ± 3,8
<b>PEEP(cmH<sub>2</sub>O)</b>	0	4	4	3	3
<b>AF (1/min)</b>	35	35	35	35	50
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
<b>Flow (l/min)</b>	8	8	8	8	8

Nach Beendigung der Versuchsreihe erfolgte eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration von HFP im Blut.

### 3.5.6 Bronchoalveoläre Lavage

Die BAL wurde mit angewärmter 0,9 %-iger NaCl-Lösung repetitiv (Median = 7,4 Lavage-Vorgänge) durchgeführt, bis die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) nachhaltig unter 80 % sank (Zielgröße PaO<sub>2</sub> < 80 torr bei FiO<sub>2</sub> = 1,0).

Der Lavagevorgang begann mit der Instillation von 30 ml NaCl 0,9% / kg KG über eine Braun Injektomat 50 ml Spritze in den vom Beatmungssystem kurzfristig dekonnectierten Tubus. Anschließend wurde das Tier zum Erhalt der arteriellen Sauerstoff-Sättigung entsprechend den Blutgas-Analysen mit einem PEEP von 4 - 6 cmH<sub>2</sub>O, PIP-Einstellungen im Mittel von 16 - 20 cmH<sub>2</sub>O unter einer AF von 35 /min und einem FiO<sub>2</sub> von 1,0 weiterbeatmet.

Nach ca. 60 – 90 Sekunden wurden im Abstand von jeweils einer Minute drei Absaugungen (Absauggerät, 2 Absaugbehälter mit 800 ml Kapazität, Fa. Dräger) der Lavageflüssigkeit durchgeführt, um eine Surfactant-Depletion zu erreichen.

Zur Vermeidung einer respiratorischen Azidose wurden zwischen den einzelnen Lavagevorgängen Pausen mit einer Länge von 5 bis 10 Minuten zur jeweiligen Adaptation des Tieres eingehalten, regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt und das Tier während des gesamten Lavagevorgangs mittels Monitor vital überwacht.

Der Lavagevorgang wurde beendet, wenn unter einem  $FiO_2$  von 1,0 der  $SaO_2$  nachhaltig auf Werte unter 80% gesunken war und sich dort für einen Zeitraum von 10 Minuten unter einem  $PaO_2 < 100$  mmHg konstant hielt.

### 3.5.7 Variationen der Beatmungsparameter nach Surfactant-Depletion

Nach BAL wurden die verschiedenen Beatmungsinterventionen nach gleichem Schema im Surfactant-depletierten Tier durchgeführt.

Beatmungsdruck und PEEP mussten hierbei entsprechend den Blutgasanalysen deutlich erhöht werden, um einen Ziel- $PaCO_2$  zwischen 35 – 55 mmHg zu erreichen. Zusätzlich war bei allen Tieren nach BAL ein  $FiO_2$  von 1,0 notwendig, um eine ausreichende arterielle Sauerstoffsättigung zu gewährleisten.

Zu Versuchsbeginn erfolgte im kranken Tier ebenfalls eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration von HFP im Blut. Anschließend wurden die Messungen der FRC erneut kontinuierlich aufgezeichnet. Während der Versuche im Surfactant-depletierten Tier wurde die Atemfrequenz mit 35/min ( $t_{insp}$  0,5 sec :  $t_{exp}$  1,2 sec), der  $FiO_2$  mit 1,0 und ein Flow von 8 l/min konstant gehalten.

Die Baseline-Einstellung der Beatmungsparameter betragen je nach Blutgasanalyse einen PIP zwischen 16 und 24 cmH<sub>2</sub>O (im Mittel 20,0 cmH<sub>2</sub>O) und einen PEEP von 4 cm (T<sub>2.1</sub>).

Entsprechend des Protokolls wurde der PEEP im Mittel um 4 cmH<sub>2</sub>O erhöht und die entsprechenden FRC-Messungen durchgeführt (T<sub>2.2</sub>). Anschließend wurde der PIP im Mittel um 3,7 cmH<sub>2</sub>O auf Werte zwischen 18 – 28 cmH<sub>2</sub>O (im Mittel 23,2 cmH<sub>2</sub>O) erhöht und wiederum die FRC gemessen (T<sub>2.3</sub>).

Zu den Messzeitpunkten T<sub>2.4</sub> und T<sub>2.5</sub> wurden Messungen zu den Atemfrequenzen 35/min und 50/min bei stabilen Beatmungsdrücken im kranken Tier untersucht.

Tabelle 2 zeigt die Änderungen des Beatmungsmusters im kranken Tier.

**Tab. 2: Darstellung der variierten Beatmungsparameter zu fünf verschiedenen Messzeitpunkten im Surfactant-depletierten Tier.**

	T <sub>2.1</sub>	T <sub>2.2</sub>	T <sub>2.3</sub>	T <sub>2.4</sub>	T <sub>2.5</sub>
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	20 ± 3,5	20 ± 3,5	23 ± 5	20 ± 3,5	20 ± 3,5
<b>PEEP(cmH<sub>2</sub>O)</b>	4	8	8	6	6
<b>AF (1/min)</b>	35	35	35	35	50
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Flow (l/min)</b>	8	8	8	8	8

Nach Beendigung der FRC-Messungen im pulmonal geschädigten Tier erfolgte erneut eine Blutentnahme zur Bestimmung der HFP-Konzentration im Blut.

### 3.5.8 Versuchsende

Nach Beendigung der FRC-Messungen wurde das sedierte und muskelrelaxierte Tier durch intravenöse Injektion von 10 ml 10%-igem KCl getötet. Der Zustand des Todes wurde bei anhaltender Asystolie des Tieres angenommen.

## 3.6 Statistische Auswertung

Es wurden die Standardabweichung (Streuung) und der Variationskoeffizient (relative Standardabweichung) der konsekutiven FRC-Messungen errechnet.

In den folgenden Ergebnissen stellen wir den mittleren Messwert ± Standardabweichung dar.

Anhand des Variationskoeffizienten der konsekutiven FRC-Messungen wurde die Reproduzierbarkeit und Messgenauigkeit der Methode ermittelt.

Der Bland-und-Altman Test wurde eingesetzt, um die in vitro Messgenauigkeit der gemessenen FRC zu bestimmen und um die gemessenen FRC<sub>wash-in</sub> und FRC<sub>wash-out</sub> – Werte der in vivo Messungen zu vergleichen.

Mittels ANOVA wurden der Einfluss der BAL und die Veränderungen der FRC infolge Veränderungen des Beatmungsmusters untersucht.

Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

Die statistische Ausarbeitung und Auswertung der ermittelten Versuchsdaten erfolgte mittels der Software Statgraphics (Version 5.0, Manugistics Inc., Rockville, MA).

### 3.7 Technische Geräte

- Beatmungsgerät Babylog 8000 ausgestattet mit Gasventil zur HFP-Einspeisung, Fa. Dräger, Lübeck
- Messsystem FRCX, Fa. Dräger, Lübeck
- 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan HFA227, Solvay Fluor & Derivate GmbH
- Gasflasche mit Druckregler
- Flow-Sensor, Fa. Dräger, Lübeck
- HFP-Sensor, Fa. Dräger, Lübeck
- Perivent Tm + Flowmeter, Notfallbeatmung für Säuglinge, Fisher & Paykel Healthcare
- CO<sub>2</sub>SMO Respirationsprofil-Monitor & CO<sub>2</sub>-Sensor, Fa. Novamatrix
- Sauerstoff & Druckluft, Charité
- Sirem, kontinuierliche RR-Messung, EKG, Oxymetrie, Fa. Siemens
- Monitor Sirecust 1281, Fa. Siemens
- Radiometer ABL 505, Fa. Radiometer, Kopenhagen
- Absauggerät, 2 Absaugbehälter mit 800 ml Kapazität, blaue Absaugkatheter
- Perfusoren Lineomat, VEB Medizinische Geräte, Karl-Marx-Stadt mit Braun Injectomat 50 ml Spritzen
- Isolette, Infant Incubator; Air Shields Europe
- Waage BP 8100, Sartorius
- Mikropipette 200 – 1000 µl, Fa. Eppendorf, Hamburg mit entsprechenden Pipettenspitzen
- 10 ml Headspace-Gefäße mit teflonbeschichteten Septum
- IV-Zugänge, arterielle Katheter, Spritzen, Drei-Wege-Hähne, Endotrachealtuben, Nahtmaterial, chirurgisches Präparationsbesteck
- Medikamente (NaCl 0,9%, Glucose-Elektrolyt-Gemisch, Heparin, Azaperon, Ketamin-HCl, Midazolam, Pancuronium)

## 4 Ergebnisse

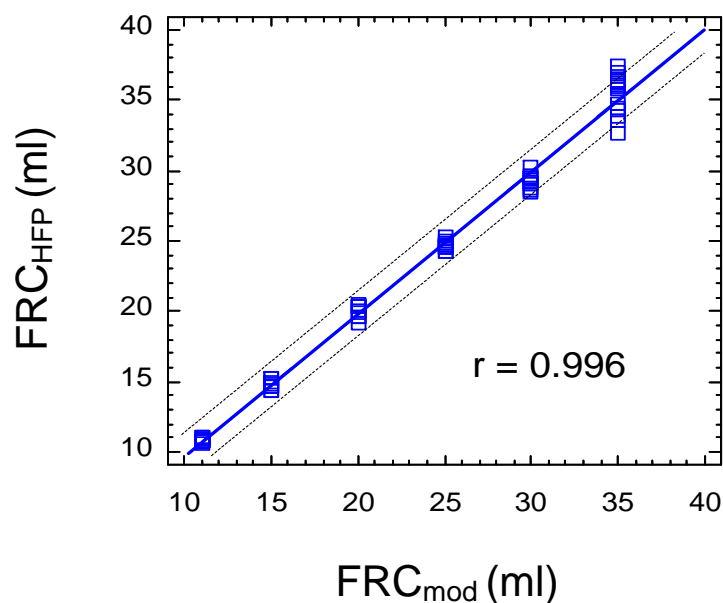
### 4.1 In vitro Versuche

#### 4.1.1 Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode

Die Messmethode FRCX wurde für den Volumenbereich 11 – 35 ml mittels des federbelasteten Spritzenmodells validiert.

Es zeigte sich hierbei eine hohe Messgenauigkeit und eine starke Korrelation zwischen der gemessenen FRC ( $FRC_{HFP}$ ) und dem Volumen des Spritzenmodells ( $FRC_{mod}$ ).

Wie Abb. 4 zeigt, bestand zwischen der am Modell eingestellten FRC und der gemessenen FRC ein sehr hoher linearer Zusammenhang ( $r = 0.996$ ) ohne signifikante Abweichung von der Identitätsgeraden.



**Abb. 4: Korrelation zwischen der mittels HFP-Ein- und- Auswaschmethode gemessenen und der am Spritzenmodell eingestellten FRC**

Tabelle 3 zeigt, dass der relative Messfehler von 12 konsekutiven FRC Messungen mit dem Babylog 8000 mittels HFP Ein- und Auswaschung nicht um mehr als 2,6 %

abweicht und mit Ausnahme der größten FRC die Variationskoeffizienten sehr gering sind und unter 2,3 % liegen.

**Tabelle 3: In vitro-Genauigkeit der FRC-Messungen an einem beatmeten Spritzenmodell mit festgelegtem Volumen**

<b>Spritzenmodell (ml)</b>	<b>FRC<sub>HFP</sub> (ml)</b>	<b>V<sub>T</sub> (ml)</b>	<b>Absoluter Messfehler (ml)</b>	<b>Relativer Messfehler (%)</b>	<b>Variationskoeffizient (%)</b>
11	10,9	7	-0,15	-1,3	1,46
15	14,8	9	-0,23	-1,5	2,17
20	20,0	9	0,02	0,1	2,32
25	24,7	12	-0,33	-1,3	1,15
30	29,2	15	-0,78	-2,6	1,60
35	35,5	17	0,47	1,4	3,89

#### 4.1.2 Einfluss der Beatmungsparameter auf die FRC

An den vorab beschriebenen Modellen wurde untersucht, in welchem Maße sich Änderungen der Beatmungsparameter auf eine Änderung der FRC auswirken und ob dieses Messverfahren empfindlich genug ist, diese Veränderungen darzustellen.

Als Grundeinstellung der Beatmungsparameter wurde während der in vitro Versuche eine AF von 45 /min, ein PEEP von 3 cmH<sub>2</sub>O, ein PIP von 20 cmH<sub>2</sub>O und ein FiO<sub>2</sub> von 0,21 konstant gehalten, der Beatmungsflow betrug 8 l/min.

Bei diesen konstanten Beatmungsparametern wurde der jeweils zu untersuchende Studienparameter entsprechend der Versuchsplanung variiert. Nach jeder Veränderung der Beatmungseinstellungen wurde eine Adaptionsphase von mindestens fünf Minuten eingehalten.



## Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP

Zunächst wurde der PEEP stufenweise von 0 cmH<sub>2</sub>O auf 2, 3, 4, 6 und 8 cmH<sub>2</sub>O angehoben. Unter dieser stufenweisen PEEP-Erhöhung zeigte sich ein nicht linearer Anstieg der FRC. Der Anstieg ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die unterschiedlichen PEEP-Messungen wurden unter der ansonsten konstanten Grundeinstellung der Beatmungsparametern durchgeführt.

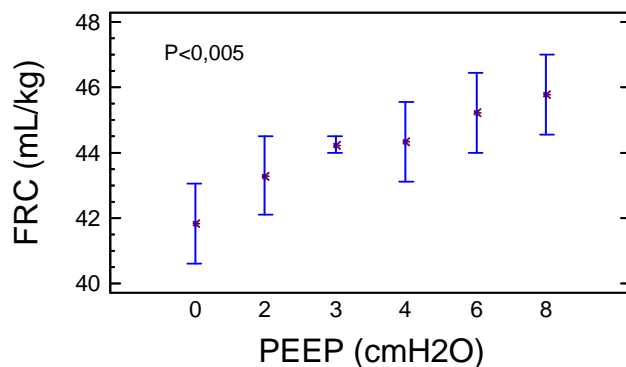
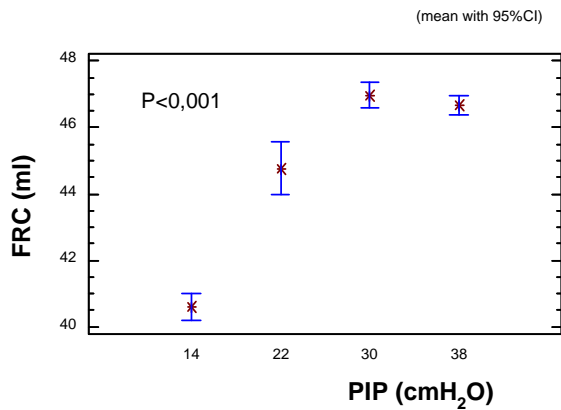


Abb. 5: Abhängigkeit der FRC vom PEEP am Blasebalg-Lungen-Modell ohne feste Atemvolumenbegrenzung

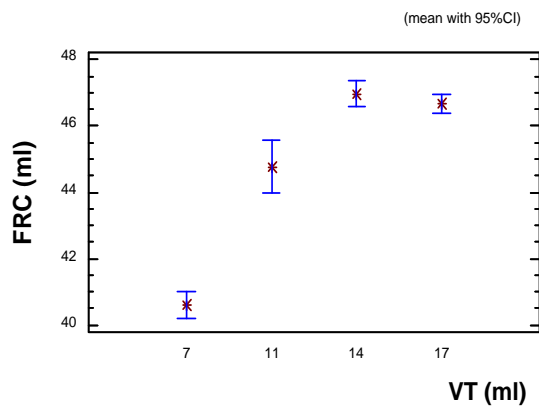
## Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP

Bei den Versuchen mit dem federbelasteten Faltenbalg-Modell trat mit Erhöhung des Beatmungsdrucks (PIP) auf die Druckstufen 14, 22, 30 und 38 cmH<sub>2</sub>O und der daraus resultierenden Vergrößerung des Atemzugvolumens ( $V_T$ ) auch eine leichte Vergrößerung der FRC auf. Im Druckbereich von 14-38 cm H<sub>2</sub>O im Mittel um bis zu 15%.

Abb.6 zeigt die entsprechenden FRC-Änderungen durch PIP und  $V_T$ -Erhöhung, wobei die PIP-Messungen mit den oben genannten Grundeinstellungen der Beatmungsparameter durchgeführt wurden.



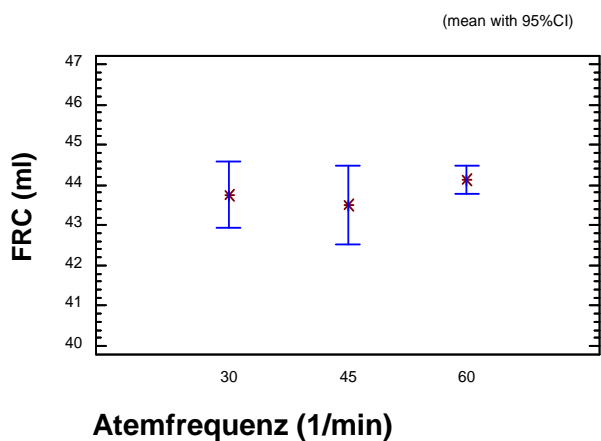
**Abb. 6a: Abhängigkeit der FRC-Messung vom Beatmungsdruck am Blasebalg-Lungen-Modell**



**Abb. 6b: Abhängigkeit der FRC-Messung vom Atemzugvolumen am Blasebalg-Lungen-Modell**

### Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen

Zu den AF-Einstellungen 30/min, 45/min und 60/min wurden bei gleichbleibender Grundeinstellung der Beatmungsparameter jeweils zehn FRC-Messungen durchgeführt. Wie in Abbildung 7 dargestellt, zeigte sich im Atemfrequenzbereich von 30 – 60 /min kein signifikanter Einfluss auf die gemessenen FRC-Werte.



**Abb. 7: Abhängigkeit der FRC-Messung von der Atemfrequenz am Blasebalg-Lungen-Modell ohne feste Atemvolumenbegrenzung**

## Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration

Um eine Sauerstoff-Abhängigkeit des Messsystems auszuschließen wurde im folgenden Versuch nur die  $FiO_2$  von 0,21 auf 0,5 und 1,0 geändert. Die übrigen Beatmungsparameter wurden nach oben genanntem Schema erneut konstant gehalten. Wie Abb.8 zeigt, konnten nach 10 konsekutiven Messungen der FRC am federbelasteten Blasebalg-Modell keine signifikanten Unterschiede in der gemessenen FRC gefunden werden.

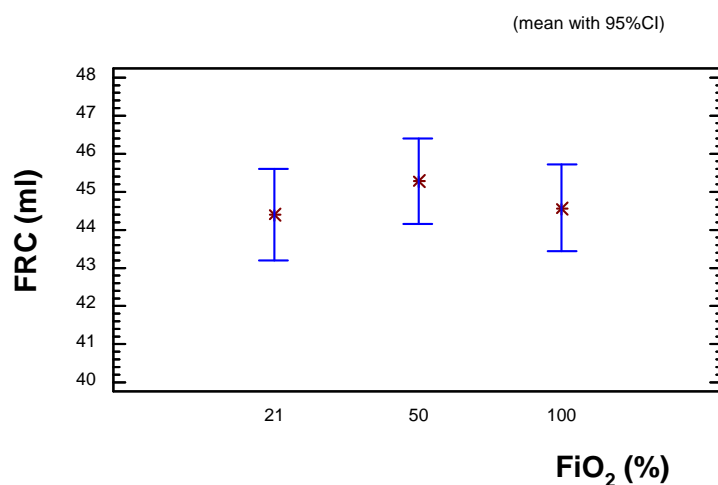
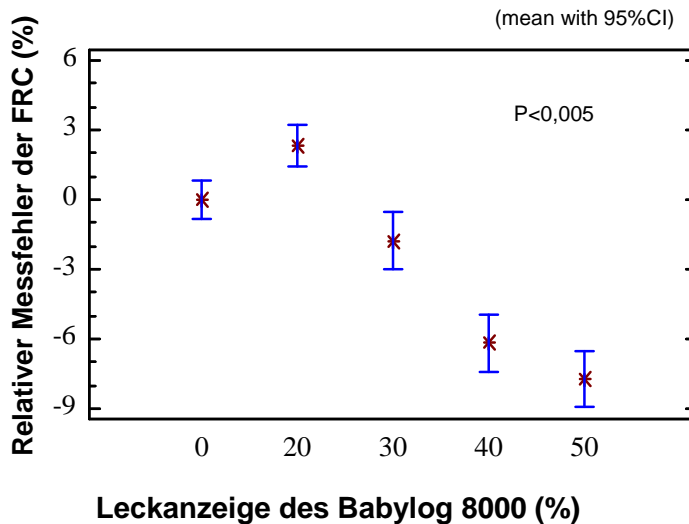


Abb.8: Einfluss des  $FiO_2$  auf die gemessene FRC am Blasebalg-Lungen-Modell ohne feste Atemvolumenbegrenzung

## Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks

Um die Auswirkungen eines Tubuslecks auf die FRC-Messung zu untersuchen, wurden bei gleichbleibenden Messbedingungen verschiedene Leckflows mittels einer Schlauchklemme zwischen Tubus und Lungenmodell simuliert und an der Leckanzeige des Babylog 8000 abgelesen. Es wurden 10 konsekutive Messungen der FRC zu den LeckEinstellung 0, 20, 30, 40 und 50 % am federbelasteten Blasebalg-Modell durchgeführt.

Wie Abb. 9 zeigt, steigt mit zunehmendem Leck der relative Messfehler an.



**Abb. 9: Relativer Messfehler der FRC-Messung bei vorhandenem Tubusleck am Blasebalg-Lungen-Modell**

## 4.2 In vivo Versuche

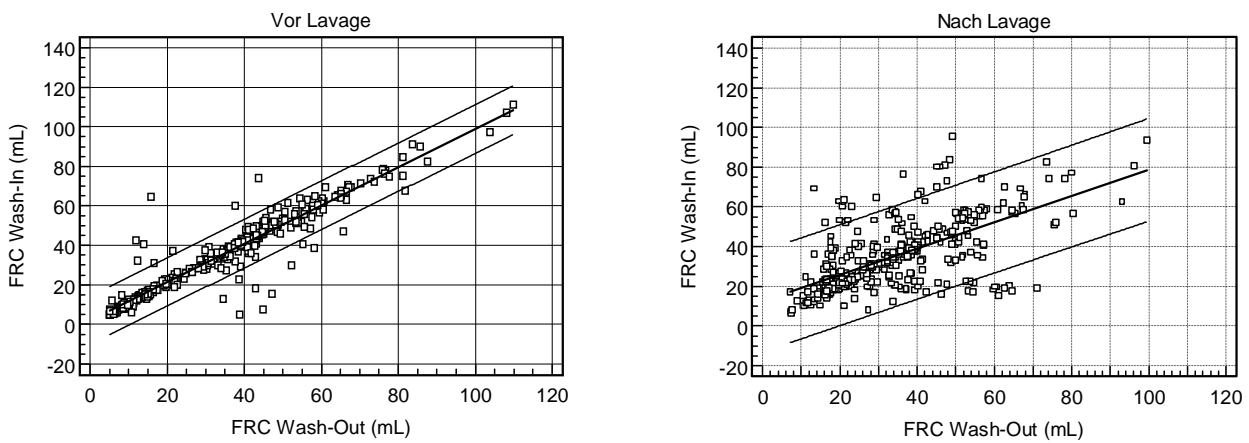
### 4.2.1 Messgenauigkeit und Korrelation der Ein- und Auswaschung

Betrachtet man die FRC-Werte der gesamten Tierversuche bei Ein- und Auswaschung getrennt, so war bei den lungengesunden Tieren der Median des Variationskoeffizienten 4.3% bei der Einwaschung und 3.3% bei der Auswaschung. Nach Lavage betrug der Median des Variationskoeffizienten im geschädigten Tier 4.4% bei der Einwaschung und 3.1% bei der Auswaschung.

Der Bland-Altman Vergleich der FRC-Werte zwischen HFP-Ein- und Auswaschung zeigt, dass die Einwaschung im Mittel um 1,2 ml größere FRC-Werte lieferte als die Auswaschung. Die mittlere Differenz der FRC-Werte war bei pulmonal gesunden und bei pulmonal kranken Tieren identisch: 1,16 ml (95% CI: -0,19 -2,5 ml) vs. 1,16 ml (95% CI: 0,55 – 1,77 ml) und zeigte keine Abhängigkeit vom Messwert.

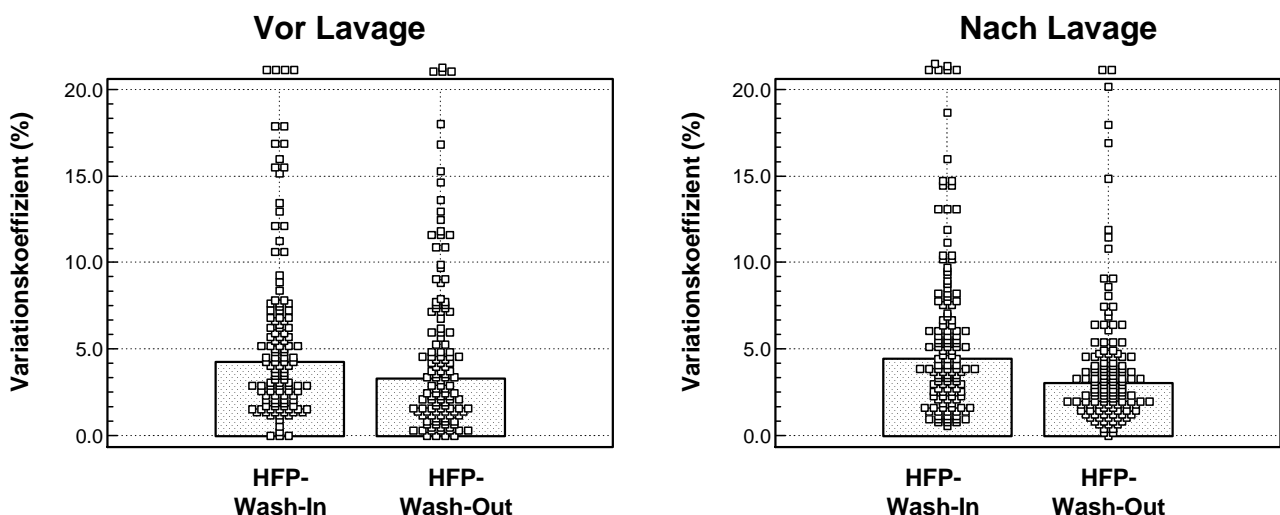
Damit sind sowohl bei pulmonal gesunden, als auch bei kranken Tieren die Variationskoeffizienten bei der Einwaschung statistisch signifikant größer als bei der Auswaschung. Wie Abb. 10 zeigt, bestand vor BAL eine sehr enge Korrelation zwischen den FRC-Werten, die während Ein- und Auswaschung gemessen wurden (Korrelationskoeffizienten  $r=0.952$ ;  $p<0.0001$ ).

Nach Lavage war die Streuung der FRC-Werte zwischen Ein- und Auswaschung deutlich größer, der Korrelationskoeffizient betrug nur noch  $r=0.645$ ;  $p<0.0001$ .



**Abb. 10) Darstellung der Regressionsgeraden mit Streubereich (95%) der in vivo-Korrelation zwischen FRC-Messung bei HFP Ein- und Auswaschung im Tierversuch**  
**a) vor Lavage ( $r=0.952$ ;  $p<0.0001$ )**                      **und**                      **b) nach Lavage ( $r=0.645$  ;  $p<0.0001$ )**

Im Gegensatz zu den in vitro Ergebnissen zeigten sich bei den in vivo Messungen der  $FRC_{wash-in}$  und  $FRC_{wash-out}$  Abweichungen größer 20 % in 6,1 % der gesunden und 6,6 % der Surfactant-depletierten Ferkeln. In diesen Fällen wurde die FRC-Messung (HFP-Einwasch und HFP-Auswasch) verworfen und wiederholt.



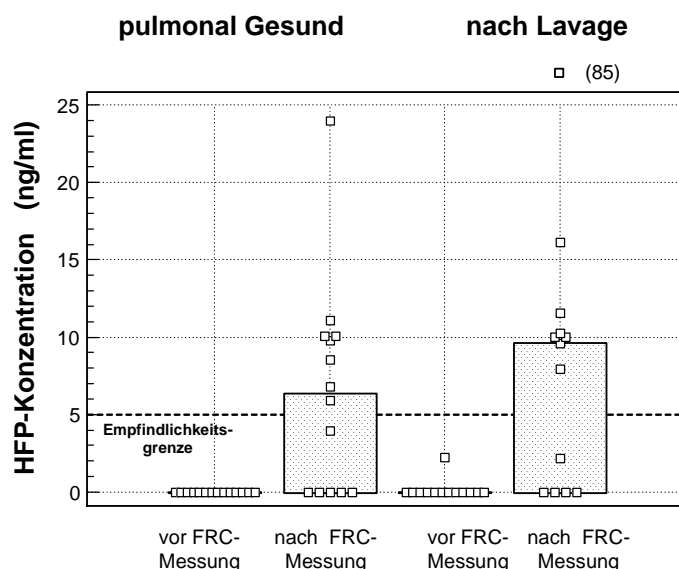
**Abb. 11) Median des Variationskoeffizienten der gemessenen in vivo FRC-Werte im Tierversuch für die Ein- und Auswaschung bei 3 konsekutiven Messungen aller Beatmungssituationen**  
**a) vor Lavage und**                                              **b) nach Lavage**

Aufgrund des  $V_{Dapp}$  der hintereinander geschalteten Flow- und HFP-Sensoren von 4,5 ml, waren FRC-Messungen bei Ferkeln mit  $V_T$  kleiner 4,5 ml nicht durchführbar. Bei diesen Ferkeln wurden entsprechend dem Studienprotokoll die Beatmungsdrücke weiter variiert, und nicht durchführbare Messungen übersprungen.

#### 4.2.2 Messung der HFP-Konzentration im Blut

Von den insgesamt 16 Versuchstieren traten bei den Blutentnahmen der ersten beiden Tieren Abnahmefehler oder Kontamination mit HFP-haltiger Luft auf, so dass diese Proben nicht auswertbar waren.

Sowohl bei den pulmonal gesunden Ferkeln, als auch nach Lungenlavage trat nach allen FRC-Messzyklen eine signifikante Erhöhung der HFP-Konzentration im Blut auf, wobei die Unterschiede zwischen vor und nach Lavage nicht signifikant (6,5  $\mu\text{g/l}$  und 9,6  $\mu\text{g/l}$ ) waren. Bei einigen Tieren ( $n=5$  bei pulmonal Gesunden und  $n=4$  nach Lavage) war keine HFP-Konzentrationserhöhung nachweisbar. Unmittelbar nach Lavage konnte keine HFP-Konzentration oberhalb der Empfindlichkeitsgrenze mehr nachgewiesen werden. Abb. 12 zeigt die HFP-Konzentrationen im Blut nach 24–30 FRC-Messzyklen.



**Abb. 12: HFP-Konzentration im Blut vor und nach FRC-Messung bei pulmonal gesunden Ferkeln (links) und nach Lungenlavage (rechts). Die Balken stellen den Median der HFP-Erhöhung dar.**

Die Gesamtdauer der intermittierenden HFP-Exposition betrug ca. 30 min. Auwärter et al. bestimmten die Blutproben beatmeter Ferkel. Vor HFP-Exposition war bei keinem Tier HFP im Blut nachweisbar. Nach 30-minütiger 0,8 %-iger HFP-Exposition zeigten sich HFP-Konzentrationen von 2500 µg/l. Der höchste HFP-Wert im Blut, der bei den Ferkeln gemessen wurde, betrug 85 ng/ml. Nach Beendigung der HFP-Exposition normalisierten sich die Blutkonzentrationen innerhalb von 3 Minuten auf 500 µg/l. Hierdurch konnte die Halbwertszeit des HFP von Auwärter et al. auf 0,4 – 0,5 min berechnet werden [75].

Eine Abhängigkeit der HFP-Blutkonzentrationszunahme nach FRC-Messung vom Körpergewicht der Tiere konnte nicht nachgewiesen werden. Wie Abb.13 zeigt bestand keine signifikante Korrelation ( $r=0.03$ ) zwischen HFP-Aufnahme und Körpergewicht.

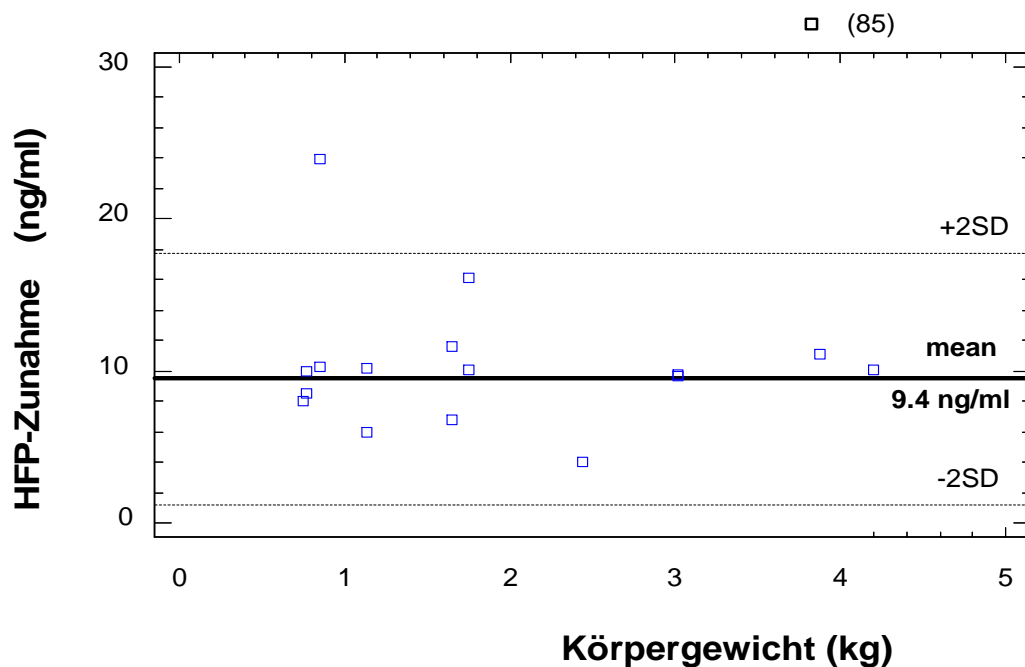


Abb.13: Abhängigkeit der HFP-Aufnahme nach FRC-Messung im Tierversuch

### 4.2.3 Einfluss der Lavage auf die FRC

Nach der Lavage waren deutlich höhere Beatmungsdrücke und PEEP-Level neben einem  $\text{FiO}_2$  von 1,0 notwendig, um die Blutgase im Referenzbereich zu halten.

Trotz dieser erhöhten Beatmungsdrücke war die FRC nach bronchoalveolärer Lavage von  $20,9 \pm 8,6$  ml/kg auf  $14,5 \pm 6,7$  ml/kg Körpergewicht signifikant vermindert ( $p < 0,05$ ). Noch eindeutiger zeigt sich der Effekt der BAL in dem Absinken der respiratorischen Compliance, die um beinahe 50 % signifikant ( $p < 0,001$ ) herabgesetzt war.

Tab.4: Änderung der Beatmungsparameter, Blutgase, respiratorischen Compliance sowie der FRC nach BAL im Tierversuch

	Vor Surfactant - Depletion	Nach Surfactant - Depletion	P Wert
PIP (cm H <sub>2</sub> O)	9,2 $\pm$ 3,8	20,0 $\pm$ 3,5	<0,0001
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	0 $\pm$ 0	4,3 $\pm$ 1,3	<0,0001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	353 $\pm$ 127	65 $\pm$ 17	<0,0001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,5 $\pm$ 9,4	49,6 $\pm$ 13,6	0,013
V <sub>T</sub> (ml/kg)	8,3 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,9	0,69
CRS (ml/cm H <sub>2</sub> O/kg)	1,03 $\pm$ 0,42	0,53 $\pm$ 0,18	0,0002
FRC (ml/kg)	20,9 $\pm$ 8,58	14,5 $\pm$ 6,68	0,0285



#### **4.2.4 Einfluss der Beatmungsparameter auf die FRC**

Es war ein weiteres Ziel dieser tierexperimentellen Studie zu untersuchen, in welchem Maße sich Änderungen der Beatmungsparameter auf eine Änderung der FRC auswirken und ob dieses Messverfahren empfindlich genug ist, diese Veränderungen darzustellen.

Zur Reduzierung der intra-individuellen Streuung wurde für jede Beatmungsbedingung der Mittelwert aus den ein- und ausgewaschenen FRC-Werten berechnet.

#### **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP**

Nach der ersten FRC-Messung wurde der PEEP bei allen Tieren wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt gemäß dem Studienprotokoll um 3 – 4 cm H<sub>2</sub>O erhöht. Diese PEEP-Erhöhung wurde zunächst bei normalem PIP, anschließend bei erhöhtem PIP durchgeführt. Die PEEP-Erhöhung in Kombination mit Erhöhung des PIP zeigte keine Auswirkung auf die Compliance. Hinsichtlich der Auswirkung auf die FRC zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in gesunden und Surfactant-depletierten Ferkeln.

Vor Lavage betrug der PEEP der ersten Messung bei allen Tieren 0 cmH<sub>2</sub>O und wurde gemäß dem in Tabelle 1 dargestellten Schema variiert. Die mit der PEEP-Änderung verbundene FRC-Erhöhung betrug  $5,1 \pm 11,9$  ml / kg und ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,17$ ). (Abb. 14)

Nach Lavage lag der Ausgangswert des PEEP im Mittel bei 4 cmH<sub>2</sub>O und die Erhöhung um weitere 4 cmH<sub>2</sub>O führte bei konstant gehaltenem sowie bei erhöhtem PIP zu einer signifikanten FRC-Erhöhung von 25,8 ml auf 41,9 ml/kg, eine Erhöhung um  $15,4 \pm 6,7$  ml/kg ( $p<0,001$ ). (Abb. 14)

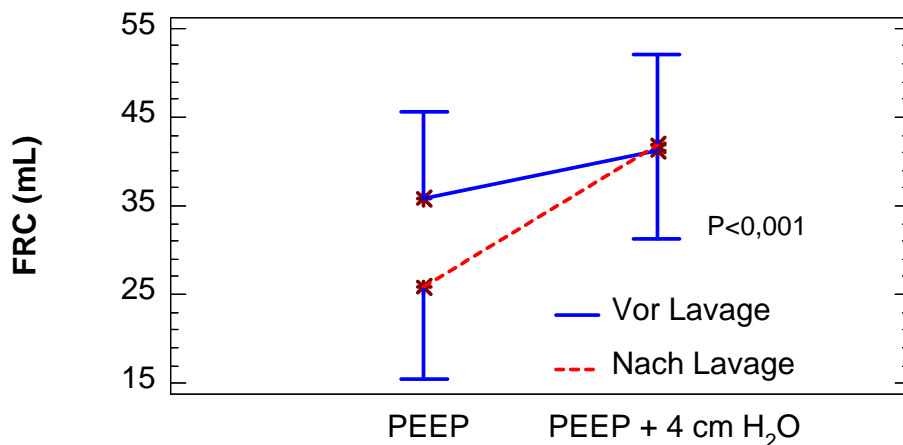


Abb. 14: Einfluss des PEEP auf die FRC der Ferkel vor und nach Lavage (Mittelwert mit 95% CI)

### Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP

Ebenso wie beim PEEP unterscheiden sich die Ausgangseinstellungen des PIP vor und nach Lavage deutlich (8,6 cm H<sub>2</sub>O vs. 20,3 cmH<sub>2</sub>O), da nach Lavage höhere Beatmungsdrücke zur Aufrechterhaltung eines adäquaten pulmonalen Gasaustausch notwendig waren (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Die gemessene FRC nach Lavage war trotz höherer Beatmungsdrücke signifikant niedriger (Abb. 15) als die gemessene FRC im gesunden Tier.

Eine zusätzliche Vergrößerung des PIP im Mittel um 3,7 cmH<sub>2</sub>O lässt die FRC unter beiden Messbedingungen nur minimal ansteigen. Der Anstieg ist statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz zu den in vitro Modellmessungen konnte bei den in vivo Untersuchungen keine Abhängigkeit der FRC vom PIP festgestellt werden.

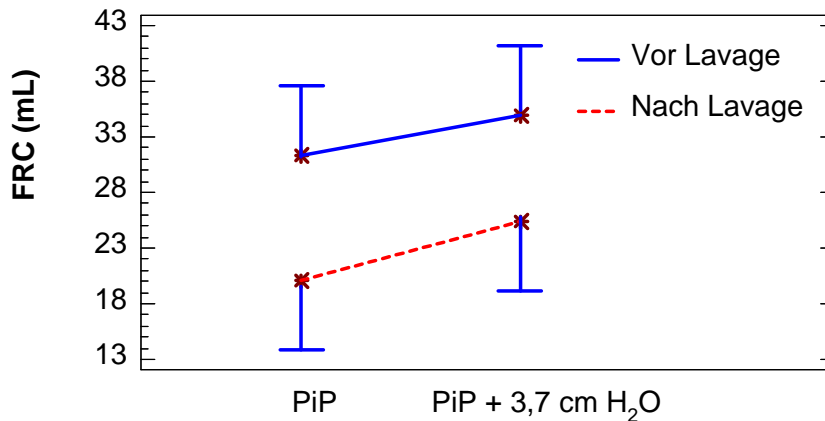


Abb. 15: Einfluss des PIP auf die FRC der Ferkel vor und nach Lavage (Mittelwert mit 95% CI)

### Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen

Sowohl bei pulmonal gesunden als auch nach BAL wurde die AF von 35 /min auf 50 /min erhöht, wobei alle anderen Beatmungsparameter konstant gehalten wurden. Nach BAL waren wie oben beschrieben höhere Beatmungsdrücke PEEP und PIP notwendig, um einen adäquaten Gasaustausch zu ermöglichen. Wie Abb. 16 zeigt, führte bei beiden Messbedingungen die Änderung der AF zu keinen signifikanten Änderungen in der FRC.

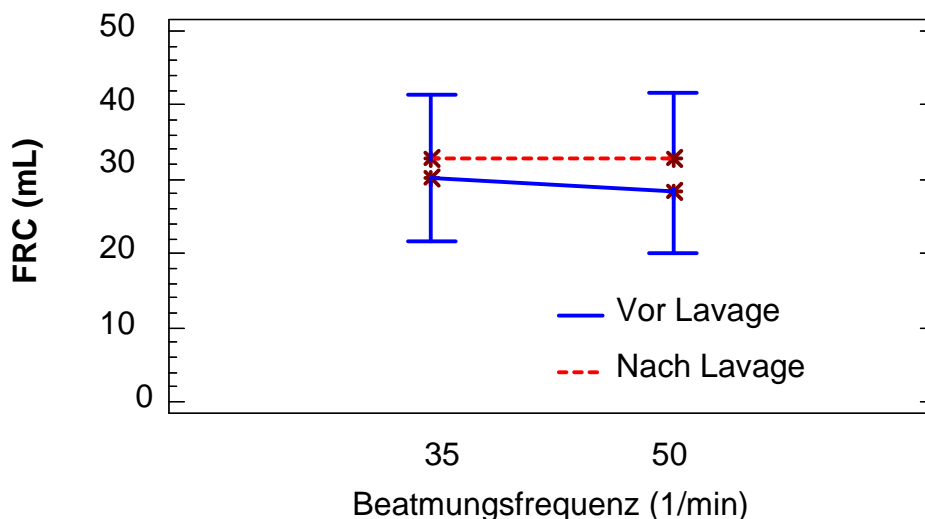


Abb. 16: Einfluss der Beatmungsfrequenzen auf die gemessene FRC der Ferkel vor und nach Lavage (Mittelwert mit 95% CI)

## 5 Diskussion

Die FRC ist das Gasvolumen, das am Ende der Expiration in der Lunge verbleibt, die Summe aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen [5, 7]. Sie dient als Puffer der ventilatorischen Schwankungen der alveolären und arteriellen O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub> Partialdrücke während eines Atemzyklus.

Die Abnahme der FRC gehört zu den häufigsten pulmonalen Störungen eines neonatologischen Intensivpatienten [1, 2, 33]. Ursächlich hierfür sind der alveoläre Kollaps, die Ausbildung von Atelektasen und entzündliche Veränderungen mit interstitiellem Ödem [1, 2, 33].

Mit Frühgeburtlichkeit und Unreife nimmt die Größe und Stabilität der FRC ebenfalls ab [1, 2]. Dafür sind neben der strukturellen Unreife der Lunge von Frühgeborenen im Wesentlichen die verzögerte Lungenwasserresorption und die biochemische Unreife, nämlich der Surfactantmangel, verantwortlich [1, 2].

Die Kenntnis der FRC ist somit eine wichtige Kenngröße in der Atemmechanik und die Aufrechterhaltung der FRC innerhalb der Referenzwerte ist für einen suffizienten pulmonalen Gasaustausch maßgeblich [1, 2, 33, 85].

Die apparative Messtechnik zur bettseitigen FRC-Messung ist in der Neonatologie bisher jedoch noch nicht ausgereift und es stehen nur wenige Messsysteme zur Messung der FRC zur Verfügung.

Hierbei sind heutzutage verschiedene Gas-Ein- und Auswaschverfahren führend, vor allem an beatmeten Patienten. Der apparative Aufwand dieser Messtechnik konnte in den letzten Jahren bereits minimiert und die Handhabung der Gas-Ein- und Auswaschverfahren mittlerweile vereinfacht werden. Dennoch ist diese Technik bislang nicht in einem einzigen Gerät oder Sensor integriert, sondern bedarf noch immer eines großen apparativen Aufwands mit zahlreichen Zusatzgeräten sowie einer Gasflasche und einem die FRC-errechnenden PC oder Laptop.

Zusätzlich zur apparativen Einschränkung hat sich bisher auch kein angewandtes Tracergas klinisch etablieren können, was die Methode noch immer maßgeblich limitiert.

Früher wurde häufig Stickstoff als Tracer-Gas eingesetzt. Die Stickstoff-Auswaschmethode benötigt jedoch 100% Sauerstoff im Auswaschverfahren und führt damit zu signifikanten Änderungen der Sauerstoffkonzentration [50, 53, 54]. Damit ist Stickstoff als Tracer-Gas in seiner Anwendung bei Neu- und Frühgeborenen mit Hypoxämie und nachfolgendem Sauerstoffbedarf nur eingeschränkt anwendbar. Zusätzlich weiß man heute um die Sauerstofftoxizität, die nicht nur für die Entstehung der chronischen Lungenerkrankung sondern auch für die Pathogenese der Retinopathia praematorum und der periventrikulären Leukomalazie eine wesentliche Rolle spielt [3, 4, 6].

Meistens wird heutzutage Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als Tracer-Gas in der Multiple-Breath-Ein-und Auswasch-Technik eingesetzt [29, 51, 52, 56]. Dieses Gas ist bereits in sehr geringen Konzentrationen ausreichend detektierbar und ermöglicht dadurch die Messung der FRC unabhängig von der inspiratorischen Sauerstofffraktion.

Damit würde sich SF<sub>6</sub> auch als Tracer-Gas zur Messung der FRC bei Neugeborenen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf eignen. Es existieren bereits mehrere Studien mit guten Ergebnissen zur Bestimmung der FRC mittels der SF<sub>6</sub>-Einwaschmethode [29, 51, 52, 56]. SF<sub>6</sub> ist in Deutschland jedoch nicht für den generellen klinischen Einsatz zugelassen und ist nur mit spezieller Genehmigung und nicht herkömmlich im Handel erhältlich.

Die einzige, bislang kommerziell erhältliche Messapparatur zur Bestimmung der FRC ist der SPIROSON (ECO Medics AG, Bern, Ch), der die FRC mittels Ultraschall-Flow-Sensor und SF<sub>6</sub> als Tracer-Gas bestimmt. Wie bereits erwähnt ist dieses Gerät jedoch aufgrund der Größe und des Gewichts des Sensors, seiner Leckage sowie der mangelnden Druckfestigkeit der Sensor-Membranen nur bedingt für die Anwendung an Neu- bzw. Frühgeborenen geeignet [56, 71].

Wir testeten in unserer Studie HFP als Tracer-Gas zur Messung der FRC mittels der Ein- und Auswaschmethode.

In dieser tierexperimentellen Studie konnte bei 16 neugeborenen Ferkeln erstmalig zuverlässig mittels der HFP-Ein-und Auswasch-Methode die FRC bettseitig gemessen und reproduziert werden. Wir konnten zeigen, dass HFP auch für die Bestimmung der FRC sehr kleiner Lungen ein geeignetes Tracergas ist und unsere Ergebnisse gut mit den bisher veröffentlichten Studien vergleichbar sind.

## 5.1 HFP als Tracer-Gas

1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFP) ist ein nicht toxisches, nicht brennbares, träges, schweres Gas mit einer geringen Wasserlöslichkeit von 0,044 % (w/w) bei einer Temperatur von 30°C (Daten von Solvay AG, Hannover) . HFP ist bereits seit 1995 in Deutschland als medizinisches Treibmittel zugelassen und hat weitverbreitet die Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) in pharmazeutischen Dosieraerosolen, Inhalatoren und Nasensprays ersetzt.

Es konnte bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass während und nach Probanden-Exposition mit 0,8 %-igem HFP keine systemischen Reaktionen, wie Pulsunregelmäßigkeiten, Blutdruckschwankungen, EKG- oder Lungenfunktionsänderungen auftraten [57]. Auch im Tierversuch konnte kein Zusammenhang zwischen HFP-Exposition und Kreislaufreaktionen beobachtet werden.

Die während unserer Studie gemessenen HFP-Konzentrationen im Blut variierten von < 5 µg/l bis 85 ng/l und blieben damit deutlich unter den bisher veröffentlichten Ergebnissen einer vorangegangenen Studie [75]. Auwärter et al. bestimmten die Blutproben beatmeter Ferkel nach 30-minütiger 0,8 %-iger HFP-Exposition und zeigten HFP-Serumkonzentrationen von 2500 µg/l. Nach Beendigung der HFP-Exposition normalisierten sich die Blutkonzentrationen innerhalb von 3 Minuten auf 500 µg/L, wodurch die Halbwertszeit des HFP auf 0,4 – 0,5 min berechnet werden konnte [75].

Durch diese hohe Flüchtigkeit beziehungsweise kurze Halbwertszeit konnten in unserer Versuchsreihe bereits unmittelbar nach Lavage keine HFP-Konzentrationen oberhalb der Empfindlichkeitsgrenze mehr nachgewiesen werden.

Die schnelle An- und Abflutung des Gases verhindert damit eine relevante Kumulation von HFP im Blut. Auch die geringe HFP-Einwaschdauer von unter 1 Minute sowie die Tatsache, dass jeder Gas-Einwasch-Vorgang durch einen Gas-Auswasch-Vorgang beendet wird, beugt der Kumulation des Gases vor.

Diese fehlende HFP- Akkumulation im Patientenblut erlaubt wiederholte FRC-Messungen in sehr kurzen Zeitintervallen [75]. Diese wiederholten Messungen sind vor allem von Nutzen, um die FRC verschiedener Beatmungseinstellungen oder –modi zu vergleichen und die Beatmungseinstellungen zu optimieren.

Unter den oben genannten Gesichtspunkten zeigte sich der Einsatz von HFP als Tracer-Gas den bisherigen Tracern Stickstoff und SF<sub>6</sub> überlegen und stellt somit eine sichere und zuverlässige Alternative in der Entwicklung zukünftiger Messmethoden dar [25].

## 5.2 In vitro Messungen

In den in vitro Versuchen wurden FRC-Messungen an einem Lungenmodell mit einem Volumenbereich von 11 – 35 ml durchgeführt.

Die Messungen waren einfach und benutzerfreundlich durch Umlegen eines Klappschalters durchführbar. Die Dauer eines vollständigen FRC-Messzyklus ( $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$ ) betrug, einschließlich der 15-sekündigen Adaptionszeit zwischen Ein- und Auswasch-Vorgang, weniger als 2 Minuten. Damit ist das Verfahren hinsichtlich des zeitlichen Aufwands schnell und einfach am beatmeten Patienten anwendbar. Es bleibt jedoch die Problematik des apparativen Aufwandes, der die Integration der FRC-Messung in den intensivmedizinischen Alltag erschwert. Geplant ist deshalb, die Messtechnik in ein weiterentwickeltes Beatmungsgerät der Fa. Dräger zu integrieren.

Die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit des FRC-Messverfahrens war am beatmeten Spritzenmodell sehr gut. Im FRC-Bereich von 11–35 ml betrug der mittlere Messfehler zwischen der eingestellten und durch das HFP-Messsystem errechneten FRC 1,4 %. Ein solch geringer Messfehler liegt sicherlich innerhalb der klinisch relevanten Grenzen. Außerdem liegt er deutlich niedriger als die Empfehlungen der European Respiratory Society und der American Thoracic Society (<2.5 %) zur Messung der FRC [69, 49].

Damit ist die Messgenauigkeit der FRC-Messung mittels der HFP-Ein- und Auswaschmethode auch ausreichend sensibel, um FRC-Messungen in äußerst niedrigen Volumenbereichen präzise zu bestimmen.

In Tabelle 5 sind die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der HFP-Einwasch-Methode den international veröffentlichten in vitro Forschungsergebnissen gegenüber gestellt.

**Tab. 5: Die Gegenüberstellung der aktuellen Literatur zur in vitro Messung der FRC macht deutlich, dass unsere Ergebnisse gut mit den bereits veröffentlichten Daten vergleichbar sind**

Autor	Volumenbereich (ml)	Tracergas	Fehler (%)	CV (%)
SCHIBLER[70]	15-670	Nitrogen	1,95	2,5
SCHULZE [52]	7-70	SF6	0,70	
VILSTRUP[23]	5-60	SF6	2,40	4
SCHIBLER [71]	10-60	SF6	0,59	4,3
WILKE [72]	20-90	Nitrogen	5,0	2,5
SIVAN [59]	100-500	Nitrogen	2,30	2,3
Unsere Studie [25]	11-35	HFP	1,4	1,9

So zeigten Schibler et al., dass die FRC-Messungen mit Einsatz von Stickstoff als Tracergas in einem Volumenbereich von 15 – 670 ml ebenfalls schnell, zuverlässig und benutzerfreundlich durchführbar waren [70]. Der mittlere FRC-Fehler betrug 1,95% und die Methode hat somit eine schlechtere Korrelation als unsere Ergebnisse. Zusätzlich limitiert der Einsatz von Stickstoff die Anwendung des Verfahrens bei Frühgeborenen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf.

Schulze et al. zeigten in dem Volumenbereich von 7 – 70 ml, dass mit SF6 als Tracergas zuverlässige FRC-Messungen durchführbar sind [52].

Der mittlere Messfehler betrug hierbei 0,7%, was eine gute Korrelation der errechneten FRC-Werte ergibt, vergleichbar mit den Ergebnissen von Schibler et al. in ihren Versuchen mit SF6 [71]. Neben der oben beschriebenen Sensorproblematik der SF6-Messung stellt die klinische Anwendung von SF6 in Deutschland ein weiteres Problem dar. Der Einsatz von SF6 ist nicht zugelassen und die Messmethode ist trotz hoher Messgenauigkeit nur mit erweiterter Genehmigung einsetzbar.



### 5.3 In vivo Messungen

Die Messungen der FRC waren auch am beatmeten Tier durch den zwischen Tubus und Y-Stück geschalteten Infrarotmesskopf problemlos und einfach durchführbar. Zur Erfassung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode wird in vivo die Korrelation der gemessenen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$  als wichtiger Parameter interpretiert.

Abweichungen größer 20 % der gemessenen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$  traten bei 6,1 % in gesunden und 6,6 % in Surfactant-depletierten Ferkeln auf. Unter der Annahme, dass diesen Abweichungen technische Artefakte zugrunde liegen, wurden diese Messwerte verworfen und die Messungen wiederholt. Einschränkend heißt das jedoch für den klinischen Alltag, dass die errechneten FRC-Werte bei circa 6 bis 7 % der Messungen nicht verwertbar wären und die Messungen wiederholt werden müssten.

In allen anderen Messungen war die Korrelation der gemessenen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$  jedoch sehr hoch und die mittlere Standardabweichung betrug in gesunden 1,3 ml und in Surfactant-depletierten Ferkeln 0,9 ml. Das heißt, dass keine relevanten Unterschiede zwischen den Messungen im Gesunden und Kranken liegen und die mittlere Differenz der FRC-Werte bei pulmonal gesunden und bei pulmonal kranken Tieren identisch war (1,16 ml (95% CI: -0,19 -2,5 ml) vs. 1,16 ml (95% CI: 0,55 – 1,77 ml)).

Damit lässt sich die HFP-Ein- und Auswaschmethode sowohl bei pulmonal gesunden, als auch bei pulmonal geschädigten Patienten zuverlässig zur Bestimmung der FRC anwenden. Voraussetzung hierfür bleibt jedoch die apparative Weiterentwicklung des Messsystems zur anwenderfreundlichen Integration z.B. in die zukünftigen Beatmungsgeräte.

In unserer Studie betrug der Variationskoeffizient (CV) der  $FRC_{\text{wash-in}}$  4,1 % und der  $FRC_{\text{wash-out}}$  5,1%, was sehr gut mit den von Schulze et al. veröffentlichten Daten zu SF<sub>6</sub> als Tracergas vergleichbar ist [51]. Der CV in Studien mit SF<sub>6</sub> gemessen mittels eines Massenspectrometers betrug dabei in spontanatmenden Neugeborenen 3,7 % [51] und gemessen mit einem Ultraschall Flow-Sensor 5,2 % [73]. In mechanisch beatmeten Neugeborenen betrug er gemessen mit einem Ultraschall Flow-Sensor 5,5% [74].

Wir konnten also zeigen, dass messtechnisch gesehen, HFP als Tracergas der Ein- und-Auswaschtechnik qualitativ den anderen Tracergasen in nichts nachsteht und sehr gut mit den bisher publizierten Daten konkurrieren kann.

#### **5.4 Einfluss der Lavage auf die FRC**

Die BAL ist ein etabliertes und häufig angewandtes Verfahren, um im Tierversuch ein Atemnotsyndrom des Neugeborenen zu simulieren [66, 67]. Die BAL stellt dabei einen sehr aggressiven Eingriff in die Lungenmechanik und -volumina dar [66].

Der entstehende Surfactantmangel führt zu alveolärem Kollaps sowie alveolärer Überblähung mit starker Herabsetzung der FRC und nachfolgender Beeinträchtigung der Ventilationshomogenität [1, 2, 3].

Bereits in der gesunden Lunge verteilt sich das Atemvolumen während der Inspiration nicht homogen in den Alveolen und wird während der Expiration auch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aus diesen wieder entleert [77, 82].

Kranke, durch Surfactantmangel gekennzeichnete Lungen zeigen eine Überblähung der Alveolen und terminalen Bronchioli neben instabilen, kollabierten Lungenarealen. Dies führt zu einem Missverhältnis von Perfusion und Ventilation und damit zu einer inhomogenen Ventilation der kranken Lungen mit herabgesetzter FRC [1, 2, 29, 30, 31, 33].

Durch den nachfolgend notwendigen Einsatz hoher Beatmungsdrücke zum Erhalt einer ausreichenden arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigung werden unter Beatmung die vollständigen Änderungen der FRC durch BAL jedoch maskiert. Trotzdem konnte der Einfluss der Surfactant-Depletion auf das Lungenvolumen im Tiermodell klar aufgezeigt werden.

Bei gesunden Ferkeln wurde zu Versuchsbeginn eine mittlere FRC von 20,7 ml/kg gemessen, die nach BAL auf 14,4 ml/kg absank, obwohl der Beatmungsdruck entsprechend den Blutgasen von 9,2 cm H<sub>2</sub>O auf 20 cm H<sub>2</sub>O angehoben werden musste.

Jedoch zeigten sich die durch BAL erzeugten Veränderungen in unserer Studie deutlicher in der respiratorischen Compliance (C<sub>rs</sub>), als in dem Absinken der FRC. Aus Tab. 6 wird ersichtlich, dass die C<sub>rs</sub> nach BAL signifikant um circa 50 % absank.

Im Gegensatz hierzu haben Dinger et al. gezeigt, dass die FRC den sensibleren Marker zur Erfassung der Effizienz einer Surfactant-Substitution darstellt, verglichen mit der Compliance [29, 45]. Dies könnte jedoch daran liegen, dass die FRC im unreifen Frühgeborenen durch therapeutische Surfactant-Substitution einen anderen Zustand darstellt, als eine geschädigte, Surfactant-depletierte Lunge, bei der nach BAL die wahre FRC durch den Einsatz hoher Beatmungsdrücke PEEP und PIP maskiert wird .

Wie in Abb. 10 mittels Bland-Altman-Test dargestellt, bestand vor BAL eine sehr enge Korrelation zwischen den gemessenen  $FRC_{\text{wash-in}}$  und  $FRC_{\text{wash-out}}$  Werten (Korrelationskoeffizienten  $r=0.952$ ;  $p<0.0001$ ). Nach BAL war die Streuung der FRC-Werte zwischen Ein- und Auswaschung deutlich größer, der Korrelationskoeffizient betrug nur noch  $r=0.645$ . Dies korreliert mit der deutlich herabgesetzten Compliance nach BAL.

Wir sehen diese größere Streuung der FRC-Werte zwischen Ein- und Auswaschung im Kranken als Resultat einer deutlich inhomogeneren Belüftung in den Surfactant-depletierten Lungen mit nachfolgendem Anstieg des LCI. Sie belegt die Sensibilität der Methode auf die durch BAL erzeugte Inhomogenität.

## **5.5 Einfluss der Beatmungsmuster auf die FRC**

Die Kenntnis der FRC unter Beatmung erleichtert die Interpretation der respiratorischen Situation vor allem in beatmeten Patienten und erlaubt dem behandelnden Arzt frühe Aussagen über die Lungenfunktion [61, 68]. Sie ermöglicht damit eine kontrollierte Optimierung von Beatmungsmustern und die Vermeidung beatmungsbedingter Komplikationen [36]. Gleichzeitig dient sie der direkten Therapiekontrolle, zum Beispiel bei der Behandlung mit Surfactant oder nach Entlastung von Pneumothoraces [45]. Das Hauptziel des bettseitigen FRC-Monitorings ist somit die direkte Erfassung der Lungenvolumina und ihre Änderung in Abhängigkeit verschiedener Beatmungseinstellungen sowie der Kontrolle des Therapieerfolgs nach Durchführung zum Beispiel der oben genannten therapeutischen Maßnahmen.

In unserer Studie konnten wir aufgrund der hohen Messgenauigkeit der FRC-Messungen mittels HFP als Tracergas den Einfluss der Beatmungsdrücke auf die FRC

sowohl im gesunden als auch im Surfactant-depletierten Tier genau dokumentieren [25].

### **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PEEP**

In unseren Versuchen hatte eine PEEP-Erhöhung von 4 cmH<sub>2</sub>O in den gesunden Tieren vor BAL keinen signifikanten Einfluss auf die FRC der Ferkel.

In der Literatur wird der Effekt des PEEP bei gesunden Lungen kontrovers diskutiert [77, 78]. So konnten Edberg et al. in vorangegangenen Studien keinen Zusammenhang zwischen Beatmungsdrücken und der FRC zeigen [78], in den Studien von Schibler et al. wurde aber eine signifikante Erhöhung der FRC ab einem PEEP von 10 cmH<sub>2</sub>O beschrieben [77]. Andererseits führt eine zu aggressive PEEP-Erhöhung möglicherweise zu einer Überblähung und Schädigung gesunder Lungen [39].

Im kranken, Surfactant-depletierten Tier nach BAL konnten wir in unseren Versuchen nach einer PEEP-Erhöhung von 4 cmH<sub>2</sub>O eine signifikante Erhöhung der FRC von 18,8 ml/kg KG auf 28,9 ml/kg KG zeigen. Dies entspricht der aktuellen Literatur, in der der Einfluss des PEEPs auf die FRC in Surfactant-depletierten Lungen einheitlich als signifikant und positiv beschrieben wird [30, 37]. Jedoch lag in unserer Studie der Einfluss der Erhöhung des PEEPs mit einer Steigerung der FRC um bis zu 50% relativ gesehen etwas über den bereits veröffentlichten Daten.

Die Einstellung des „richtigen“ PEEP trägt somit besonders bei kranken Lungen wesentlich zur Stabilisierung der FRC bei. Die Kenntnis der FRC unter verschiedenen PEEP-Einstellungen erlaubt hierbei die Effektivität dieser Stabilisierung des Lungenvolumens direkt zu überwachen.

## **Änderung der FRC in Abhängigkeit des PIP**

Ebenso wie beim PEEP unterschieden sich die Ausgangsdrücke vor und nach BAL beachtlich (8,6 cm H<sub>2</sub>O und 20,3 cm H<sub>2</sub>O). Der FRC-Anstieg unter PIP-Erhöpfung war im Gegensatz zu unseren in vitro Ergebnissen jedoch weder bei gesunden noch bei Surfactant-depletierten Tieren signifikant und es konnten unter verschiedenen PIP-Einstellungen keine signifikanten Änderungen der FRC dokumentiert werden. Dies steht im Einklang mit der aktuellen Literatur [36].

Dies wurde auch nicht erwartet, da anhand der Fluss-Volumen-Kurve deutlich wird, dass eine Erhöhung des PIPs über eine Erhöhung des V<sub>T</sub>s zwar zu einer Rekrutierung von Lungenarealen führt, jedoch nicht die am Ende der Expiration in der Lunge verbleibende FRC stabilisiert.

Der Einfluss einer PIP-Erhöpfung auf die FRC in kranken Lungen ist somit deutlich geringer als der Einfluss einer PEEP-Erhöpfung. Der Einsatz eines PEEP verhindert in kranken, beatmeten Lungen den end-expiratorischen Alveolenkollaps. Im Gegensatz hierzu führt die Erhöhung des PIP lediglich zu einer alveolären Rekrutierung, jedoch nicht zu einer andauernden alveolären Stabilisierung, und damit verbundenen FRC-Erhöpfung [36].

## **Änderung der FRC in Abhängigkeit verschiedener Atemfrequenzen**

Um dem Baro- und Volutrauma entgegen zu wirken wird in der Neonatologie häufig mit minimierten Inspirationsdrücken und Tidalvolumina bei hohen Atemfrequenzen beatmet. So kann ein suffizienterer Gasaustausch bei niedrigeren Druckstufen erreicht werden. Um die FRC-Werte beatmeter Patienten vergleichen zu können ist es daher notwendig, dass die FRC-Messung von Atemfrequenz und Atemtiefe weitgehend unabhängig ist. Im Atemfrequenzbereich von 35 – 60/min konnten wir sowohl bei gesunden als auch bei Surfactant-depletierten Lungen keinen signifikanten Einfluss auf die gemessenen FRC-Werte finden. Damit sind auch bei unterschiedlichen Beatmungsfrequenzen die gemessenen FRC-Werte gut vergleichbar. Das heißt, eine isolierte Erhöhung der AF führt, im Gegensatz zu einer Erhöhung des PEEP, nicht zu einer Erhöhung der FRC. Diese Unabhängigkeit der FRC von verschiedenen AF ist in der bisherigen Literatur noch nicht dokumentiert.

## **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration**

Die FRC-Messgenauigkeit der HFP-Ein- und Auswaschmethode zeigte auch unter verschiedenen  $\text{FiO}_2$ -Einstellungen mit maximalem  $\text{FiO}_2$  von 1,0 keine signifikanten Änderungen der FRC. Das heißt, dass die Konzentration unseres Tracergases sowie die Messgenauigkeit des HFP-Sensors auch bei hohem  $\text{FiO}_2$  ausreichend waren, um die FRC zuverlässig zu bestimmen.

Die Messungen konnten somit unabhängig vom  $\text{FiO}_2$  durchgeführt und reproduziert werden. Dies ist besonders bei Patienten mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf von großer Wichtigkeit, und stellt einen großen Vorteil gegenüber der Stickstoff-Ein- und Auswaschmethode dar, die bei Patienten mit hohem zusätzlichem Sauerstoffbedarf nicht anwendbar ist [50, 53, 54, 68]. Maßgeblich hierfür ist, dass die Messgenauigkeit dieser Methode von der alveolären Tracergas-Konzentration im Washout abhängt. Bei notwendigem Einsatz von hohem  $\text{FiO}_2$  zwischen 0,7 und 1,0 ist die Stickstoff-Methode praktisch nicht anwendbar, da die Konzentration des Tracergas-Auswasch zu niedrig ist [68, 50, 53, 54].

Es sind jedoch genau diese schwer kranken Patienten mit hohem Sauerstoffbedarf, deren Beatmung wir am dringlichsten überwachen und optimieren möchten, um traumatische Beatmungsfolgen zu vermeiden bzw. zu minimieren.

## **Messgenauigkeit der FRC in Abhängigkeit eines Tubuslecks**

In der Neonatologie werden zur Vermeidung trachealer Druckschäden bei der Beatmung meist ungeblockte Tuben eingesetzt. Dies führt leider regelmäßig zu einem auftretenden Beatmungsleck zwischen Patient und Endotrachealtubus. Vor allem unter Langzeitbeatmung bei Frühgeborenen führt ein auftretendes Beatmungsleck während des Patientenwachstums häufig zu einer Umintubation auf einen größeren Tubus [80, 81]. Das Auftreten eines Beatmungslecks birgt einerseits die Gefahr von Aspirationen, andererseits beeinträchtigt es die ventilatorische Flow- und Volumenmessung. Es führt zu einer unterschätzten Messung des  $V_T$  durch das Beatmungsgerät und birgt so die Gefahr einer pulmonalen Überblähung. Weiterhin führt es zu einer Beeinträchtigung des alveolären Gasaustauschs [80, 81].

Mit steigendem Tubusleck stieg auch in unserer Versuchsreihe der relative Messfehler der gemessenen FRC. Das heißt, ein vorhandenes Tubusleck beeinträchtigt die FRC-Messung signifikant und führt zu einer Überschätzung der FRC. Somit ist die Messung der FRC mittels der HFP-Ein- und Auswaschmethode nicht an Patienten mit relevantem Tubusleck (> 30 %) anwendbar und es bedarf einer vorangehenden Optimierung der Leckproblematik. Dieser Zusammenhang wurde bereits in vorangegangenen Studien dokumentiert [63, 80, 81] und stellt, wie oben erläutert, ein Problem der Atemfunktionsdiagnostik von beatmeten Frühgeborenen mit auftretendem Tubusleck dar.

## **5.6 Limitierungen der aktuellen Messmethode**

Neben des noch hohen apparativen Aufwands sowie der erwähnten Leckproblematik ist vor allem die Tatsache, dass die beiden hintereinander geschalteten Flow- und HFP-Sensoren einen gemeinsamen apparativen Totraum ( $V_{Dapp}$ ) von 4,5 ml haben, unbefriedigend.

Aufgrund dieses technischen Problems ist die Anwendung an vielen Patienten mit Atemzugvolumina ( $V_T$ ) kleiner 4,5 ml bisher leider nicht möglich. Das Ziel bleibt also die Entwicklung einer Kombiküvette für Flow- und Infrarotmessung mit einem minimierten Totraumvolumen von ca. 1,5 ml inklusive Tubuskonnektor. Aktuell beträgt der  $V_{Dapp}$  des Flowsensors der Fa. Dräger (Beatmungsgerät Babylog) 1,8 ml; im Vergleich dazu liegt der  $V_{Dapp}$  der Fa. Heinen & Löwenstein (Beatmungsgerät Leoni) mit 0,9 ml deutlich niedriger und wurde in dieser Größenordnung als Ziel formuliert.

## 5.6 Abschließende Zusammenfassung

HFP ist ein Gas, das bereits seit 1995 für den klinischen Gebrauch als toxikologisch [57] unbedenklich auf dem deutschen Markt zugelassen ist. Es ist mittels eines optischen Infrarot-Sensors bereits in geringen Konzentrationen gut detektierbar und seine hohe Flüchtigkeit erlaubt wiederholte FRC-Messungen innerhalb weniger Minuten. Die Messungen der FRC mittels der HFP-Einwaschmethode können dabei unabhängig von den Beatmungsparametern vorgenommen werden und die geringe HFP-Konzentration (0.8 %) erlaubt Messungen bei notwendigem  $\text{FiO}_2$  von 1.0.

In dieser Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die HFP-Ein- und Auswaschmethode exakte und zuverlässige FRC-Messungen in beatmeten gesunden und Surfactant-depletierten Lungen mit kleinen Lungenvolumina ab 5 ml erlaubt. Der Einfluss von Änderungen des Beatmungsmusters auf die FRC ist mit dieser neuen Messtechnik zuverlässig nachweisbar und die Methode besitzt eine ausreichende Sensitivität, um bereits geringe Schwankungen des end-expiratorischen Lungenvolumens zu detektieren. Damit bietet diese neue Methode eine ideale Möglichkeit zum Monitoring der FRC auch sehr kleiner beatmungspflichtiger Frühgeborener und eine direkte Echt-Zeit-Kontrolle verschiedener Therapieansätze und Beatmungseinstellungen.

HFP stellt daher eine äußerst interessante Alternative zu dem bisher experimentell angewandten, für den klinischen Gebrauch jedoch nicht zugelassenem  $\text{SF}_6$ , dar [23, 52, 71].

Limitierend bleibt jedoch die Überschätzung der FRC unter Vorhandensein eines Tubuslecks sowie der apparative Totraum ( $V_{\text{Dapp}}$ ) der hintereinander geschalteten Flow- und HFP-Sensoren von insgesamt 4,5 ml. Dieser Totraum verhindert FRC-Messungen in Lungen mit einem  $V_T$  kleiner 4.5ml.

Aufgrund dieser Studienergebnisse arbeitet die Fa. Dräger momentan an der Entwicklung eines kombinierten Flow- und Infrarotsensors. Dieser kombinierte Sensor hat einen  $V_{\text{Dapp}}$  von 1,8 ml und könnte zukünftig die bettseitige FRC-Messung auch bei den sehr kleinen Lungenvolumina der unreifen Frühgeborenen ermöglichen.



Die Fa. Dräger plant weiterhin, die FRC-Messtechnik zukünftig in ein weiterentwickeltes Beatmungsgerät zu integrieren. Wir gehen davon aus, dass dieses Gerät in naher Zukunft in der neonatologischen Intensivbetreuung zum breiten Einsatz kommen könnte und erwarten damit eine Verbesserung der diagnostischen Atemfunktionsuntersuchungen und des bettseitigen Monitorings bei beatmeten Neu- und Frühgeborenen.

## 6 Literatur

1. Surfactanttherapie - Grundlagen, Diagnostik, Therapie  
Wauer, R.R., 3. Aufl., 2004, Thieme Georg Verlag, Stuttgart, New York;  
ISBN: 3131112034
2. Surfactant in der Neonatologie  
Wauer, R.R., 1. Aufl., 2010, Ligatur, Stuttgart; ISBN: 978-3-940407-27
3. Neugeborenenintensivpflege - Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung  
Obladen, Michael, 7. Auflage, 2006; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; ISBN-10: 3540337377
4. Frühgeburt und Frühgeborenes - Eine interdisziplinäre Aufgabe  
Friese, Klaus; Plath, Christian; Briese, Volker (Hrsg.) 1. Aufl., 2000, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; ISBN: 3-540-66311-8
5. Pädiatrische Pneumologie  
Rieger, C.; Hardt, H.v.d.; Sennhauser, F.H. et al. (Hrsg.)  
2. Aufl., 2004, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; ISBN: 3-540-43627-8
6. Checkliste Neonatologie - Das Neo-ABC  
Roos, Reinhard; Genzel-Boroviczeny, Orsolya; Proquitte, Hans; 3. Aufl., 2008,  
Thieme Georg Verlag, Stuttgart, New York; ISBN: 3131250534
7. Beatmung - Grundlagen und Praxis  
Larsen, Reinhard; Ziegenfuß, Thomas; et al., 4. Aufl., 2009, Springer Verlag  
Berlin, Heidelberg, New York; ISBN: 354088811

## Referenzliste

8. Branson R. Understanding and implementing advances in ventilator capabilities. *Curr. Opin. Crit Care* 2004; 10:23-32.
9. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin.Neonatol.* 2002; 7:353-360.
10. Fenstermacher D, Hong D. Mechanical ventilation: what have we learned? *Crit Care Nurs.Q.* 2004; 27:258-294.
11. Brower RG, Fessler HE. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin.Chest Med.* 2000; 21:491-510, viii.
12. Gillette MA, Hess DR. Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir.Care* 2001; 46:130-148.
13. Marini JJ. Advances in the understanding of acute respiratory distress syndrome: summarizing a decade of progress. *Curr.Opin.Crit Care* 2004; 10:265-271.
14. Priestley MA, Helfaer MA. Approaches in the management of acute respiratory failure in children. *Curr.Opin.Pediatr.* 2004; 16:293-298.
15. Antunes MJ, Greenspan JS, Cullen JA, Holt WJ, Baumgart S, Spitzer AR. Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1995; 96:1117-1122.
16. Schindler MB. Strategies to prevent chronic neonatal lung disease. *J.Paediatr.Child Health* 1996; 32:477-479.
17. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Mosca F et al. [Lung injury and ventilatory strategies]. *Pediatr.Med.Chir* 2003; 25:35-41.
18. Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO<sub>2</sub> levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin.Perinatol.* 1998; 25:159-175.

19. Nelson LD. High-inflation pressure and positive end-expiratory pressure. Injurious to the lung? No. Crit Care Clin. 1996; 12:603-625.
20. Gorbe E, Jeager J, Kohalmi B, Patkos P, Cziniel M, Sassi L. The combined effect of prenatal steroid prophylaxis, neonatal surfactant therapy and reduction of risk of complications from respiratory life support on survival rate of very low birthweight infants. Orv.Hetil. 2004; 145:1227-1232.
21. Wald M, Jeitler V, Lawrenz K, Weninger M. Reduktion des Beatmungsaufwandes bei extrem kleinen Frühgeborenen durch die Verwendung eines tottraumfreien Flowsensors. Z Geburtshilfe Neonatol 2004; 208
22. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2001;CD001077.
23. Vilstrup C, Gommers D, Bos JA, et al: Natural surfactant instilled in premature lambs increases lung volume and improves ventilation homogeneity within five minutes. Pediatr Res 1992; 32:595–599
24. Fukushima M, King LS, Kang KH, Banerjee M, Newman JH. Lung mechanics and airway reactivity in sheep during development of oxygen toxicity. J.Appl.Physiol 1990; 69:1779-1785.
25. Proquitte H, Kusztrich A, Auwärter V, Pragst F, Wauer RR, Schmalisch G. Functional residual capacity measurement by heptafluoropropane in ventilated newborn lungs: in-vitro and in-vivo validation. Crit Care Med. 2006;34:1789–95.
26. Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. Crit Care Med. 2004; 32:2496-2501.
27. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. Paediatr.Drugs 2004; 6:303-330.

28. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin.Perinatol.* 2004; 31:613-628.
29. Dinger J, Topfer A, Schaller P, Schwarze R. Effect of positive end expiratory pressure on functional residual capacity and compliance in surfactant-treated preterm infants. *J.Perinat.Med.* 2001; 29:137-143.
30. Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B. Appropriate positive end expiratory pressure level in surfactant-treated preterm infants. *Eur.J.Pediatr.* 1999; 158:888-891.
31. Kavvadia V, Greenough A, Itakura Y, Dimitriou G. Neonatal lung function in very immature infants with and without RDS. *J.Perinat.Med.* 1999; 27:382-387.
32. Carlo WA, Prince LS, St John EB, Ambalavanan N. Care of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Minerva Pediatr.* 2004; 56:373-380.
33. Rylander C, Hogman M, Perchiazzi G, Magnusson A, Hedenstierna G. Functional residual capacity and respiratory mechanics as indicators of aeration and collapse in experimental lung injury. *Anesth.Analg.* 2004; 98:782-9, table.
34. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Laver MB (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315±2323
35. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassø M, Braidy J, Matar N, MilicEmili J (1991) Effects of positive endexpiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 144: 544±551
36. Thome, U.; Topfer, A.; Schaller, P.; Pohlandt, F. The effect of positive endexpiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur. J Pediatr.* 1998, 157 (10), 831-837.

37. Da Silva, W.J.; Abbasi, S.; Pereira, G.; Bhutani, V.K. Role of positive end-expiratory pressure changes on functional residual capacity in surfactant treated preterm infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1994, 18 (2), 89-92.
38. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory disease in adults. *Lancet* II: 319±323
39. Bartholomew KM, Brownlee KG, Snowden S, Dear PRF (1994) To PEEP or not to PEEP? *Arch Dis Child* 70:F209±F212
40. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver MB (1975) Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology* 42:45±55
41. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJL (1991) Effect of positive end-expiratory pressure on respiratory compliance in children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 11:103±107
42. Herman S, Reynolds EOR (1973) Methods for improving oxygenation in infants mechanically ventilated for severe hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 48:612±617
43. Reynolds EOR (1971) Effects of alterations in mechanical ventilator settings on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 46:152±159
44. Ludwigs U, Klingstedt C, Baehrendtz S, Hedenstierna G. A comparison of pressure- and volume-controlled ventilation at different inspiratory to expiratory ratios. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1997; 41:71-77.
45. Dinger, J.; Topfer, A.; Schaller, P.; Schwarze, R. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur. J Pediatr.* 2002, 161 (9), 485-490.

46. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L et al. The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2002; 110:280-284.
47. Darling RC, Richards DW, Courand A 1940 Studies on intrapulmonary mixture of gas: open circuit method for measuring residual air. *J Clin Invest* 19:609–618
48. Miller, J.; Law, A.B.; Parker, R.A.; Sundell, H.W.; Lindstrom, D.P.; Cotton, R.B. Validation of a nitrogen washout system to measure functional residual capacity in premature infants with hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol.* 1995 Dec;20(6):403-9
49. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522
50. Sjoqvist, B.A.; Sandberg, K.; Hjalmarson, O.; Olsson, T. Calculation of lung volume in newborn infants by means of a computer-assisted nitrogen washout method. *Pediatr. Res.* 1984, 18 (11), 1160-1164.
51. Yuksel, B.; Greenough, A.; Chan, V.; Russell, R.R. Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in premature infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1993, 16 (3), 197-200.
52. Schulze A, Schaller P, Topfer A, Kirpalani H. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small-volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Pediatr. Res.* 1994; 35:494-499.
53. Sullivan WJ, Peters GM, Enright PL(1984) Pneumotachographs: Theory and clinical application. *Respir Care* 29: 736±749
54. Brunner JX, Langenstein H, Wolff G (1983) Direct accurate gas flow measurement in the patient: compensation for unavoidable error. *Med Prog Technol* 9: 233±238

55. Schaanning CG, Gulsvik A 1973 Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes. *J Clin Lab Invest* 32:271–277
56. Schibler A, Hammer J, Isler R, Buess C, Newth CJ: Measurement of lung volume in mechanically ventilated monkeys with an ultrasonic flow meter and the nitrogen washout method. *Intensive Care Med.* 2004, 30(1):127-132.
57. Emmen, H.H.; Hoogendijk, E.M.; Klopping-Ketelaars, W.A.; Muijser, H.; Duistermaat, E.; Ravensberg, J.C.; Alexander, D.J.; Borkhataria, D.; Rusch, G.M.; Schmit, B. Human safety and pharmacokinetics of the CFC alternative propellants HFC 134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane) and HFC 227 (1,1,1,2,3,3, 3-heptafluoropropane) following whole-body exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000, 32 (1), 22-35.
58. Berry, J.; Kline, L.C.; Sherwood, J.K.; Chaudhry, S.; Obenauer-Kutner, L.; Hart, J.L.; Sequeira, J. Influence of the size of micronized active pharmaceutical ingredient on the aerodynamic particle size and stability of a metered dose inhaler. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004, 30 (7), 705-714.
59. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Functional residual capacity in ventilated infants and children. *Pediatr.Res.* 1990; 28:451-454.
60. Hentschel R, Suska A, Volbracht A, Brune T, Jorch G. Modification of the open circuit N<sub>2</sub> washout technique for measurement of functional residual capacity in premature infants. *Pediatr.Pulmonol.* 1997; 23:434-441.
61. Hedenstierna G. The recording of FRC--is it of importance and can it be made simple? *Intensive Care Med.* 1993; 19:365-366.
62. Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G. From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48:267-271.



63. Seidenberg J, Homberger J, von der HH. Effect of endotracheal tube leakage on functional residual capacity determination by nitrogen washout method in a small-sized lung model. *Pediatr.Pulmonol.* 1994; 17:106-112.
64. Knauth A, Baumgart S. Accurate, noninvasive quantitation of expiratory gas leak from uncuffed infant endotracheal tubes. *Pediatr.Pulmonol.* 1990; 9:55-60.
65. Kearl RA, Hooper RG. Massive airway leaks: an analysis of the role of endotracheal tubes. *Crit Care Med.* 1993; 21:518-521.
66. Rosenthal C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M: A comparison among animal models of acute lung injury. *Crit Care Med.* 1998, 26(5):912-916
67. Perez Fontan JJ, Turner BS, Heldt GP, Gregory GA: Pulmonary mechanics during rapid mechanical ventilation in rabbits with saline-lavaged lungs. *J Appl Physiol.* 1986, 61:1431-1437
68. Newth CJL, Enright P, Johnson RL: Multiple-breath nitrogen washout techniques: including measurements with patients on ventilators. *Eur Respir J* 1997; 10: 2174–2185
69. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R: Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. 2001, 17(2):302-312
70. Schibler A, Schneider M, Frey U, Kraemer R: Moment ratio analysis of multiple breath nitrogen washout in infants with lung disease. *Eur Respir J.* 2000, 15(6):1094-1101.
71. Schibler A, Henning R: Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res.* 2001, 49(4):581-588.
72. Wilke T, Schmalisch G, Wauer RR, Werner C: Accuracy and reproducibility of

the N<sub>2</sub> washout procedure for the determination of the functional residual capacity in ventilated neonates. *Pediatr Rel Topics* 1994, 33:373-380.

73. Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J: Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a massspectrometer. *Eur Respir J.* 2004, 23(5):763-768

74. Schibler A, Frey U: Role of lung function testing in the management of mechanically ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002, 87(1):F7-F10

75. Auwaerter V, Proquitte H, Schmalisch G, Wauer R, Pragst F: Determination of 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (HFP) in blood by Headspace Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2005 Sep;29(6):574-6.

76. Cotton RB, Olsson T, Law AB, Parker RA, Lindstrom DP, Silberberg AR, Sundell HW, Sandberg K: The physiologic effects of surfactant treatment on gas exchange in newborn premature infants with hyaline membrane disease. *Pediatr Res.* 1993, 34(4):495-501.

77. Schibler A, Henning R: Positive end-expiratory pressure and ventilation inhomogeneity in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2002, 3(2):124-128.

78. Edberg KE, Sandberg K, Silberberg A, Ekstrom-Jodal B, Hjalmarson O: Lungvolume, gas mixing, and mechanics of breathing in mechanically ventilated very low birth weight infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1991, 30(5):496-500.

79. Pillow JJ, Frerichs I, Stock J: Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006, 41:105-121

80. Fischer HS, Roehr CC, Proquitté H, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G: Is volume and leak monitoring feasible during nasopharyngeal continuous positive airway pressure in neonates? *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1934-41.
81. Mahmoud RA, Fischer HS, Proquitté H, Shalaby HM, Schmalisch G: Relationship between endotracheal tube leakage and under-reading of tidal volume in neonatal ventilators. *Acta Paediatr.* 2009 Jul;98(7):1116-22.
82. von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Schibler A, Hammer J, Frei FJ, Erb TO: The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels of inspired oxygen. *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1364-8
83. Schmalisch G, Wauer RR. Perzentilenkurven der funktionellen Residualkapazität von Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1993;141:714±720
84. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S: Ventilation inhomogenities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15;171(4):371-8.
85. Vilstrup CT, Björklund LJ, Werner O, Larsson A: Lung volumes and pressure-volume relations of the respiratory system in small ventilated neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1996 Jan;39(1):127-33.

## **7 Lebenslauf**

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



## 8 Publikationsliste

Functional residual capacity measurement by heptafluoropropane in ventilated newborn lungs: in vitro and in vivo validation.

Proquitté H, Kusztrich A, Auwärter V, Pragst F, Wauer RR, Schmalisch G.; Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1789-95.

Hemolytic uremic syndrome in a preterm infant.

Kusztrich A, Garten L, Hüseman D, Bühner C. *Pediatr Nephrol.* 2010 May;25(5):987-8.

## 9 Erklärung

Ich, Ariane Kusztrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss unterschiedlicher Beatmungsmuster auf die Messung der Funktionellen Residualkapazität mittels der Heptafluorpropan-Gas-Ein-und Auswasch-Methode im Tiermodell des beatmeten neugeborenen Ferkels“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, Februar 2011

---

Ariane Kusztrich

