

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor Prof. Dr. Dr. Chr. Klein

Der Einfluss permissiver Hyperkapnie auf die Mikrozirkulation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
vorgelegt von

Kristina Schottmayer  
aus  
Regensburg

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Matthias Korell Priv. Doz. Dr. Vera von Dossow- Hanfstingl
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	09.01.2014

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>S.6</b>
<b>2. MEDIZINISCHER HINTERGRUND</b>	<b>S.8</b>
2.1. <b>BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE BEI EXTREM KLEINEN FRÜHGEBORENEN ALS BESONDERES PROBLEM</b>	S.8
2.1.1. DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE DER BPD	S.8
2.1.2. MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE UND BEHANDLUNGSSTRATEGIEN	S.12
2.1.3. ZUKUNFTSCHANCEN	S.15
2.2. <b>BEATMUNG BEI FRÜHGEBORENEN</b>	S.17
2.2.1. NICHTINVASIVE BEATMUNGSFORMEN	S.17
2.2.1.1. POSITIVE ENDEXPIRATORY PRESSURE (PEEP)	S.17
2.2.1.2. CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE (CPAP)	S.18
2.2.2. INVASIVE BEATMUNGSFORMEN	S.20
2.2.2.1. PATIENT TRIGGERED VENTILATION (PTV)	S.20
2.2.2.2. HIGH FREQUENCY OSCILLATION (HFO)	S.21
2.2.3. PERMISSIVE HYPERKAPNIE	S.25
2.3. <b>MIKROZIRKULATION</b>	S.30
2.3.1. BEDEUTUNG DER MIKROZIRKULATION	S.30
2.3.2. ENTWICKLUNG UND AUFBAU DER KUTANEN MIKROZIRKULATION	S.35
2.3.3. MIKROZIRKULATION UNTER HYPERKAPNIE	S.37
2.3.4. WEITERE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE MIKROZIRKULATION	S.40
2.4. <b>SDF-IMAGING</b>	S.43
2.4.1. ENTWICKLUNG DER TECHNIK	S.43
2.4.2. VALIDIERUNG DER TECHNIK	S.46
2.4.3. OPTIMIERUNG DER AUSWERTUNG	S.48
2.5. <b>FRAGESTELLUNG</b>	S.51
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>S.52</b>
3.1. <b>EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG</b>	S.52
3.2. <b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	S.52
3.3. <b>PATIENTENDATEN</b>	S.53
3.4. <b>HARDWARE-/SOFTWARE -ANFORDERUNGEN</b>	S.54
3.5. <b>MESSVORGANG</b>	S.55
3.6. <b>MESSGERÄT</b>	S.56
3.7. <b>AUSWERTUNG</b>	S.56
3.8. <b>REPORT UND PARAMETER</b>	S.59
3.8.1. DICHT-PARAMETER	S.59
3.8.2. DURCHMESSER- UND FLOW-VERTEILUNGEN	S.60
3.9. <b>STATISTIK</b>	S.60
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>S.61</b>
4.1. <b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	S.61
4.2. <b>BEATMUNG UND BLUTGASANALYSE</b>	S.64

4.2.1. BEATMUNG.....	S.64
4.2.2. BLUTGASANALYSE.....	S.66
4.2.2.1. pCO <sub>2</sub> .....	S.66
4.2.2.2. WEITERE WERTE DER BLUTGASANALYSE.....	S.68
<b>4.3. VITALPARAMETER UND LABORWERTE.....</b>	<b>S.69</b>
4.3.1. VITALPARAMETER.....	S.69
4.3.2. LABORWERTE.....	S.69
4.3.2.1. HÄMATOKRIT/HB-WERT.....	S.69
4.3.2.2. CRP.....	S.70
4.3.2.3. INKUBATOREINSTELLUNGEN.....	S.70
<b>4.4. MIKROZIRKULATION.....</b>	<b>S.71</b>
4.4.1. GEFÄßDICHTEN.....	S.71
4.4.2. DURCHMESSER.....	S.77
4.4.3. FLOW.....	S.79
<b>4.5. PEEP-GRUPPE.....</b>	<b>S.81</b>
4.5.1. VITALPARAMETER PEEP.....	S.81
4.5.2. BEATMUNGSPARAMETER PEEP.....	S.82
4.5.3. BLUTGASANALYSEN PEEP.....	S.84
4.5.4. MIKROZIRKULATION PEEP.....	S.85
4.5.4.1. GEFÄßDICHTEN.....	S.85
4.5.4.2. DURCHMESSER.....	S.86
4.5.4.3. FLOW.....	S.87
<b>4.6. HFO-GRUPPE.....</b>	<b>S.88</b>
4.6.1. PATIENTENKOLLEKTIV HFO.....	S.88
4.6.2. MIKROZIRKULATION HFO.....	S.90
4.6.2.1. DICHTEPARAMETER.....	S.90
4.6.2.2. DURCHMESSERVERTEILUNG.....	S.90
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>S.91</b>
<b>5.1. MIKROZIRKULATION.....</b>	<b>S.91</b>
5.1.1. HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE.....	S.91
5.1.1.1. GEFÄßDICHTEN.....	S.91
5.1.1.2. DURCHMESSER.....	S.93
5.1.1.3. FLOW.....	S.95
5.1.1.4. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER MIKROZIRKULATION.....	S.96
5.1.2. PEEP-GRUPPE.....	S.98
5.2. PATIENTENKOLLEKTIV.....	S.101
5.3. MATERIAL UND METHODEN.....	S.104
5.4. BEATMUNG.....	S.106
5.5. VITALPARAMETER UND LABOR.....	S.108
5.5.1. HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE.....	S.108
5.5.2. PEEP-GRUPPE.....	S.109
5.6. HFO-GRUPPE.....	S.111
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>S.112</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>S.114</b>
<b>8. ANHANG I : DATENTABELLEN.....</b>	<b>S.120</b>
<b>8.1. A) HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE.....</b>	<b>S.120</b>

<b>8.2. B) PEEP-GRUPPE</b> .....	<b>S.135</b>
<b>8.3. C) HFO-GRUPPE</b> .....	<b>S.138</b>
<b>9. ANHANG II: VERLAUFSDATEN/ERFASSUNGSBOGEN</b> .....	<b>S.141</b>
<b>10. ANHANG III: AVA-REPORT</b> .....	<b>S.145</b>
<b>11. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>S.148</b>
<b>12. GRAFIKEN UND ABBILDUNGEN</b> .....	<b>S.149</b>
<b>13. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>S.151</b>
<b>14. DANKSAGUNG</b> .....	<b>S.153</b>

---

---

---

## 1. EINLEITUNG

„ Sie rettete Leben, indem sie Kranke verschluckte!“ [1]

So beginnt ein Artikel von Christoph Gunkel, der im Oktober 2009 im Online-Magazin des Spiegels erschien. Gemeint ist die Eiserne Lunge. 1920 wurde sie als erste Beatungsmaschine von dem US-Amerikaner Philip Drinker entwickelt, die den Anstoß zu unserer heutigen Gerätemedizin geben sollte. Es handelte sich dabei um einen monströsen Kasten aus Stahl. Vom Körper des Patienten war nur der Kopf zu sehen, eine Art Halskrause schloss das System luftdicht ab. Im Wechsel wurde nun in der „eisernen Lunge“ Überdruck und Unterdruck geschaffen, sodass die Außenluft angesogen und danach wieder abgegeben wurde. Ursprünglich war diese Erfindung vor allem für die Versorgung von Opfern von Stromschlägen oder Vergiftungen gedacht. In erster Linie kam sie jedoch im Rahmen der Polio zum Einsatz, die zu dieser Zeit grassierte, eine Viruserkrankung, die mit Muskellähmungen einhergeht und bei der unter anderem auch das Zwerchfell betroffen sein kann. Bei ihrem ersten Einsatz 1928 belebte sie ein achtjähriges Mädchen innerhalb von Minuten wieder, das an Polio erkrankt war und bereits im Koma lag. In ihrer weiteren Karriere hat sie viele Leben gerettet. Einige Patienten verbrachten ihr ganzes Leben in dem stählernen Gefängnis und sind erst in den letzten Jahren im hohen Alter verstorben. Hergestellt wurde die Eiserne Lunge noch bis 1970, 2004 wurde die Wartung für die verbliebenen Geräte, von denen sich ca. noch 12 im Einsatz befanden, eingestellt. [1]

Seit der wundersamen Wiederbelebung des kranken Mädchens 1928 ist nun fast ein Jahrhundert vergangen. Vieles hat sich geändert. Polio und andere Seuchen sind zumindest in Deutschland in den Hintergrund getreten. Wir befinden uns im Zeitalter der Intubation und intratrachealen Beatmung. Es haben sich neue Möglichkeiten aufgetan. Heute überleben Frühgeborene ab der 24. Schwangerschaftswoche dank der modernen Intensivmedizin und den Fortschritten der künstlichen Beatmung. Aber aus diesen neuen Chancen erwachsen auch neue Probleme. Die Beatmung hält diese winzigen Kinder am Leben, aber es resultieren aus ihr weitere Problemen für das Neugeborene, nicht nur im Hinblick auf die Lunge, sondern auch auf das Gehirn, die Augen, das Herz und auf alle anderen Organen. Es ist eine drängende Frage, wie man die Versorgung von diesen extrem kleinen Frühgeborenen bestmöglich gestalten soll. Wir haben uns einen Aspekt aus diesem riesigen Komplex herausgegriffen und

wollten den Einfluss der maschinellen Beatmung auf die kutane Mikrozirkulation von extrem kleinen Frühgeborene untersuchen.



Abb. 1

## **2. MEDIZINISCHER HINTERGRUND**

### **2.1. BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE BEI EXTREM KLEINEN FRÜHGEBORENEN ALS BESONDERES PROBLEM**

#### **2.1.1. DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE DER BPD**

Extrem kleine Frühgeborene haben aufgrund ihrer Unreife mit vielen Problemen zu kämpfen. Eine besondere Rolle spielt dabei auch die unterentwickelte Lunge. Mit einer Prävalenz von circa 40% entwickeln Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000g eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). [2-3] Die Definition und auch das Krankheitsbild haben sich im Laufe der Zeit gewandelt. Walsh et al. [4] schlugen den Begriff der physiologischen BPD vor. Hierbei wird die Diagnose in der 35. bis 37. postmenstruellen Woche gestellt, wenn das Kind noch maschinell beatmet werden muss oder eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ) über 0,3 braucht, um eine  $\text{O}_2$ -Sättigung ( $\text{SaO}_2$ ) über 90% zu erreichen. Ursprünglich definierte Bancalari 1979 einen künstlichen Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen als BPD. [2] Obwohl immer neue Medikamente, immer bessere Geräte und Methoden gefunden und erforscht werden, haben die Überlebensraten der Frühgeborenen ein Plateau erreicht und die Inzidenz der BPD sogar zugenommen. Dahinter verbirgt sich, dass mit dem Fortschritt der Medizin immer kleinere und damit auch gefährdetere Kinder überleben. [5] Das Krankheitsbild hat sich mit den Patienten gewandelt.

Die klassische Form der BPD, die zuerst von Northway et al. [6] beschrieben wurde, ist in den Hintergrund getreten. Das Hauptproblem damals bestand in erster Linie in der aggressiveren Beatmung bei einem Respiratory Distress Syndrom (RDS), die durch Barotrauma und Sauerstofftoxizität zu einer Dysplasie führte. Dies zeigte sich in Lungenödemen, die wiederum über inflammatorische Prozesse einen fibrotischen Umbau des Lungengewebes bewirkten. [2, 7] In dieser Form ist die BPD selten geworden. Seit Einführung der Surfactanttherapie sowie der Induktion der Lungenreife mit Glucocorticoiden entwickeln nur wenige Kinder, die nach der 30. Schwangerschaftswoche geboren werden oder ein Geburtsgewicht über 1200g haben, diese Erkrankung. [2]

Im Gegenzug häufen sich die Fälle bei den unreiferen Neugeborenen. In dieser Patientenpopulation liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Eine ungenügende Surfactantproduktion verringert die Compliance und führt zu Atelektasen. Die Unreife der Lunge und der Atemmuskulatur bringen eine verlängerte Zeit am Respirator mit sich, was wiederum ein erhöhtes Risiko für bakterielle Besiedlung und daraus resultierende



inflammatorische Reaktionen – darunter auch eine Hypertrophie der glatten Muskelzellen – birgt. Ein Volutrauma führt darüberhinaus zu Lungenödemen und Überblähung der Alveolen.

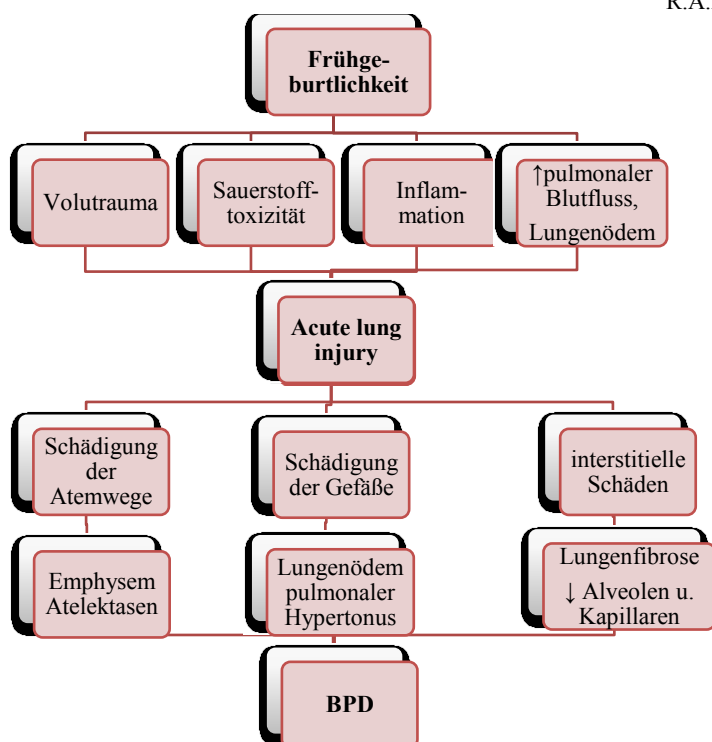
Eine Geburt bedeutet auch immer oxidativen Stress. Saugstad hat einige neonatologische Krankheitsbilder unter dem Begriff „Oxygen Radical Disease of Neonatology“ zusammengefasst, darunter befinden sich BPD, ROP (Retinopathy of Prematurity), NEC (Necrotizing Enterocolitis), PDA (Patent Ductus Arteriosus) und IVH (Intraventricular Hemorrhage). [8] Die Beatmung mit Sauerstoff bringt giftige Oxidantien mit sich, die die defizienten Enzyme der Frühgeborenen nicht kompensieren können und so die Synthese von Proteinen, DNA und Surfactant behindern. Vitamin C ist ein wichtiges Antioxidans bei der Geburt. Seine Plasmakonzentration fällt jedoch in den ersten zwei Lebenswochen rapide ab. Vitamin E, ein weiteres potentes Antioxidans, zeigt zur Zeit der Geburt nur einen niedrigen Spiegel und steigt im Verlauf immer weiter an. Es verhält sich dabei direkt proportional zum Gestationsalter. Antioxidantien, die vor allem im Zusammenhang mit BPD erhöhte Spiegel gezeigt haben, sind Urate. SOD (Superoxiddismutase) findet sich im Speziellen in der neonatalen Lunge. [9]

Auch eine Sepsis oder ein persistierender Ductus arteriosus, der zu Lungenödemen führt, sowie eine pränatale Chorioamnionitis stellen ein Risiko dar. Die Chorioamnionitis nimmt eine besondere Rolle ein. Sie bewirkt eine erhöhte Konzentration von inflammatorischen Mediatoren und resultiert so zuerst sogar in einem Schutz gegen BPD. Entwickelt sich jedoch in der Folgezeit ein RDS, steigt die Inzidenz für BPD deutlich an. [2, 7] Diese verschiedenen Einflussfaktoren begründen auch die Variabilität im klinischen und histologischen Bild. So tolerieren beispielsweise Kinder mit einer homogenen Form besser einen höheren PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) und höhere Beatmungsfrequenzen, während Neugeborene mit einer zystischen Form zu Air Trapping neigen und deshalb gerade auf diese Beatmungseinstellungen empfindlich reagieren können. [5] Diese Anomalien können sich mit der Zeit bessern, während die Lunge wächst und neue Alveolen entstehen. Ein entscheidender Punkt ist es also, nicht die lungeneigenen Reparaturmechanismen zu stören. [2]

Eine Entbindung in der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) zieht aufgrund der Unreife viele Probleme nach sich, die das Überleben gefährden. In dieser Woche bildet sich die für den Gasaustausch verantwortliche Lungenzirkulation erstmals aus. Das restliche Parenchymgewebe befindet sich zu diesem Zeitpunkt noch im kanalikulären Stadium, das durch die Differenzierung der zwei verschiedenen Pneumozyten gekennzeichnet ist. Erst nach der 30. Woche erreicht die Lunge die sakkuläre Phase, in der langsam das interstitielle

Gewebe dünner wird, um dann nach weiteren zwei Wochen das alveoläre Stadium zu erreichen. [7] 90 Prozent der Alveolen entwickeln sich postnatal, der Großteil in den ersten sechs Monaten. Die Entwicklung der Lungenbläschen und der dazugehörigen Kapillaren endet jedoch erst mit dem zweiten bis dritten Lebensjahr. Ein Erwachsener hat ein 35-mal größeres Kapillarovolumen als ein Neugeborenes. [10] Durch die vorzeitige Geburt und die dadurch oft notwendige mechanische Beatmung wird die natürliche Lungenreife unterbrochen und kann sich nicht aus dem kanalikulären Stadium weiterentwickeln. In diesem Rahmen bleibt auch die Mikrozirkulation der Lunge auf einem unreifen Level bestehen. [2, 7, 11] In der kanalikulären Phase sind die Kapillaren noch zentral in den dicken Alveolarsepten eingebettet und erst mit der Verschmälerung der Septen legen sich die Gefäße an das Epithel der Alveolen an, das sich etwa zu diesem Zeitpunkt in die Typ I und Typ II Zellen differenziert. Entscheidende Faktoren für diese Entwicklung sind die Endotheldifferenzierung, -Migration und -Interaktion mit der Basalmembran. Für einen reibungslosen Ablauf dieser Prozesse sind verschiedene Wachstumsfaktoren nötig, so zum Beispiel VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und die Familie der Angiopoietine. Gerade diese Wachstumsfaktoren werden durch eine zu frühe Geburt empfindlich gestört. [12] Die fehlerhafte Lungenentwicklung kann Ursache für einen persistierenden pulmonalen Hypertonus, eine Lungenhypoplasie, Zwerchfellhernien oder kongenitale Herzerkrankungen sein. [10]

Grafik 1, Bancala, E., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. ed. R.A.Polin. 2008, Saunders Elsevier, Ch. 9.[13]



Neue Erkenntnisse brachte eine 2005 erschienene Studie von De Paepe et al., die die sogenannte vaskuläre Hypothese zu widerlegen scheint. [11] Im Gegensatz zu der früheren Annahme, dass die Kapillardichte in BPD-geschädigten Lungen erniedrigt ist und damit einen entscheidenden Teil des Problems darstellt, verzeichneten sie eine Zunahme des Endothelvolumens von 60 Prozent verglichen mit einer Kontrollgruppe von gleichaltrigen Kindern. Zugleich nimmt auch das Lungenparenchym um mehr als das Doppelte zu, was in anderen Studien, in denen oft nur das Verhältnis von Parenchym und Endothel berücksichtigt wurde, diese Tatsache verschleiert haben könnte. Jedoch zeigte sich auch in dieser Studie eine gestörte Gefäßentwicklung, die zwar reichlich in den verdickten Alveolarsepten vorhanden ist, sich aber unter anderem durch eine stark verminderte Verzweigung auszeichnet.

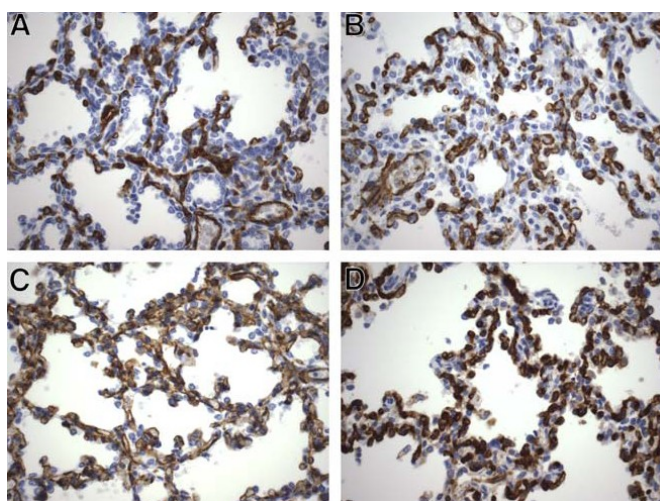


Abb. 2: (A) frühe Kontrollgruppe: reichlich kapilläre Strukturen im Septum, oftmals in einem doppelten, subepithelialen Netzwerk angeordnet. (24. SSW, nach wenigen Minuten verstorben.) (B) für kurze Zeit beatmete Lunge mit reichlichen Kapillarstrukturen unterschiedlicher Größe, unregelmäßig in den verbreiterten Septen verteilt. (23. SSW, beatmet, nach sechs Tagen verstorben.) (C) späte Kontrollgruppe: komplexe, kapilläre Strukturen, charakterisiert durch ein doppeltes, zum Teil auch einfaches, kapilläres Netzwerk

mit zahlreichen Ausknospungen. (36 SSW, nach 3 Tagen verstorben). (D) Langzeitbeatmete Lunge mit reichlichen, stark immunreaktiven, kapillären Strukturen in den verdickten Septen. Die Kapillaren liegen in erster Linie subepithelial, meistens in einer parallelen Anordnung mit nur wenigen Verzweigungen. (26. SSW, beatmet, BPD, nach 12 Wochen verstorben) PECAM-1 Immunhistochemie; 3,3-Diaminobenzidin Tetrachlorid (DAB) mit Hämatoxylin Kontrastfärbung; ursprüngliche Vergrößerung, 400x. [11]

Eine andere Studie untersuchte die extrapulmonale Gefäßarchitektur von Frühgeborenen mit BPD im Gegensatz zu gesunden Kindern. Dazu wurde die Mundschleimhaut der Kinder abgebildet. Es zeigte sich hier, dass Kinder mit einer später diagnostizierten BPD schon am ersten Tag eine deutlich niedrigere Blood Vessel Area (BVA%) vorwiesen, was die Bedeutung von intrauterinen Faktoren für die Entwicklung einer BPD betont. Das Gefäßnetzwerk war jedoch durch eine signifikant höhere Komplexität gekennzeichnet. Anhand der Ergebnisse war es möglich, die Patienten den entsprechenden Gruppen zuzuordnen. [3]

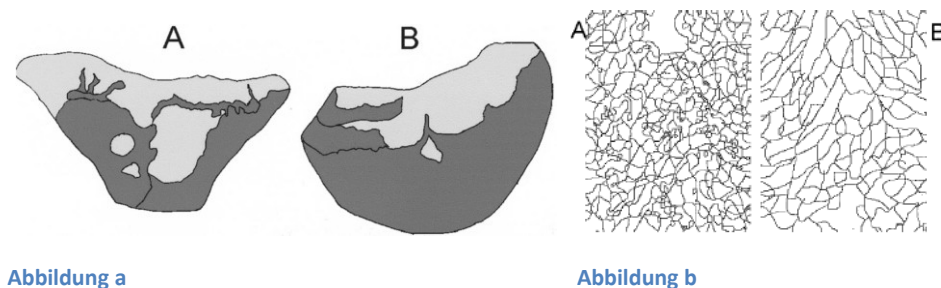


Abb. 3: Schematische Darstellung der BVA% entsprechend der kalkulierten prozentualen Fläche der dargestellten Mukosa, die von Gefäßen durchzogen ist. Hellgraue Flächen bezeichnen vaskularisierte Areale, dunkelgraue die gefäßfreien Areale. A) BPD B) Kontrollgruppe

Zweidimensional skelettiert dargestelltes Netzwerk der kleinen Gefäße bei einem Kind mit BPD (A) verglichen mit einem Kontrollkind im gleichem Gestationsalter (B). [3]

### 2.1.2. MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE UND BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

Schon vor der Geburt müssen Maßnahmen ergriffen werden, um eine BPD zu verhindern. Zeichnet sich ab, dass sich eine Frühgeburt anbahnt, erhält die werdende Mutter Betamethason oder Dexamethason. Das Kortikosteroid fördert die Lungenreife, erhöht die Surfactantproduktion und beschleunigt das Wachstum der Alveolaren und Kapillaren. So wird versucht die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung zu vermeiden und die Schwere einer eventuellen Erkrankung zu reduzieren. [7]

Mit der Einführung der Surfactant-Therapie konnte das Atektaserisiko vermindert und zugleich die funktionelle Residualkapazität erhöht, das Perfusions-Ventilations-Verhältnis verbessert und damit das Auftreten von RDS, Pneumothorax und Chronic Lung Disease (CLD) verringert werden. Die Wirksamkeit wurde sowohl bei prophylaktischer Anwendung als auch bei Anwendung ab dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome bewiesen. [14] Einige Studien zeigten ein besseres Outcome der prophylaktischen Anwendung. [15] Im Allgemeinen werden Kinder, die vor der 26ten Schwangerschaftswoche geboren werden prophylaktisch sofort nach der Geburt behandelt, in den übrigen Fällen richtet man sich nach der Indikation. Es stehen natürliche und synthetische Präparate zur Verfügung, wobei sich die

natürlichen in Studien als schneller wirksam und effektiver erwiesen haben. [7] In Deutschland werden keine künstlichen Surfactantpräparate verwendet

Zur Behandlung der BPD werden auch Diuretika eingesetzt. Sie fördern die Absorption der Flüssigkeit bei Lungenödemen und führen somit zu einer Besserung der Compliance und einer Senkung der Resistence, wodurch die Oxygenierung verbessert wird. [2] Ein Wirkstoff, der oft verwendet wird, ist Furosemid. In einer Cochrane Analyse zeigten sich wechselhafte Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung von BPD in Kindern vor der dritten Lebenswoche. Bei Kindern über drei Wochen verbesserte Furosemid die Lungenfunktion, ein positiver Effekt auf Mortalität, Beatmungsdauer, Sauerstoffbedarf oder Langzeitergebnisse konnte jedoch nicht bewiesen werden. Der Einsatz von Furosemid muss also gegen die unerwünschten Nebenwirkungen – hier vor allem Elektrolytstörungen, Nephrokalzinosis, Knochendemineralisierung und Hörverlust – abgewogen werden. [16] Thiazid-Diuretika und Spironolactone zeigten in ersten Versuchen eine verbesserte Lungencompliance und einen reduzierten Bedarf an Furosemiden, die Studienlage ist jedoch dünn. [2]

Die pränatale Steroidtherapie ist mittlerweile etabliert. Die postnatalen, systemischen Steroide liefern Stoff für viele Diskussionen. Über eine Stabilisierung der Zellmembran, eine erhöhte Surfactant-Synthese, eine verstärkte  $\beta$ -adrenerge Aktivität und eine Reduktion von inflammatorischen Prozessen und Lungenödemen sind Steroide einer der wenigen Wirkstoffe, die tatsächlich die Inzidenz einer BPD signifikant verringern konnten. [2] Aufgrund von zahlreichen und schweren Nebenwirkungen muss deren Einsatz jedoch wohl überlegt sein. Zu nennen wären dabei Hyperglykämien, arterieller Hypertonus, Hypertrophien des interventrikulären Septums, Retinopathien und Störungen des Mineralhaushaltes. Diese Nebenwirkungen wurden oft in Kauf genommen, da die Vorteile zu überwiegen schienen. [17] Jetzt haben weitere Studien gezeigt, dass auch schwerwiegendere Folgen zu befürchten sind. Eine Studie, die Neugeborene mit einem Geburtsgewicht bis zu maximal 1000g in vier Gruppen teilte, um in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie den positiven Effekt von minimaler Beatmung und Steroidtherapie zu untersuchen, musste abgebrochen werden, weil sich im Rahmen der Steroidtherapie ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale (GI) Perforationen zeigte. [18] Außerdem wurde in diversen Langzeitstudien eine höhere Inzidenz von Zerebralparesen beobachtet. [19] In einer 2005 veröffentlichten Kohortenstudie zeigten sich keine Auswirkung auf die respiratorische Entwicklung oder das Auftreten einer BPD unter Behandlung mit Kortikoiden während der ersten zehn bis 14 Lebensstage. Stattdessen beobachtete man eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit. [17] Um die unerwünschten

Nebenwirkungen zu umgehen, wurden bereits Studien mit inhalativen Kortikosteroiden durchgeführt. Diese ersten Versuche zeigten positive Trends, jedoch hatten sie nicht genügend Power, um signifikante Ergebnisse zu liefern. [19]

Um den Atemwegswiderstand, der zum einen durch eine Hypertrophie der glatten Muskulatur und zum anderen durch eine Hyperreagibilität erhöht ist, zu senken, werden Bronchodilatoren eingesetzt, obwohl auch hier eine echte Evidenz fehlt. Insbesondere den Langzeiteffekten müssen noch Studien gewidmet werden. Medikamente, die aus dieser Gruppe häufig angewandt werden, sind  $\beta$ -Agonisten wie Albuterol und Salbutamol, aber auch Kombinationen mit dem anticholinergischen Ipratropiumbromid. Als Nebenwirkungen sind unter anderem mit Tachykardien, Hypokalämie, Arrhythmien, Hypertonus, Hyperglykämien, verringerter Peristaltik und Tremor zu rechnen. Hoffnung wurde auch auf Cromoglycinsäure gesetzt, von der man sich als Mastzellstabilisator ein mögliches Therapeutikum für BPD versprach. In randomisierten Studien zeigte sich jedoch keine Wirksamkeit. [2]

Erste Erfolge verzeichnete die Forschung mit Inositol, ein Medikament, das die Surfactantproduktion fördert. Eine Metaanalyse, die sowohl die orale als auch die intravenöse Applikation miteinschloss, lieferte deutliche Hinweise auf eine Reduktion der Sterberate, der BPD, der IVH und der ROP. Allerdings fehlen noch größer angelegte Studien, um Inositol als Routinepräparat zu etablieren. [19]

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Therapie und Prophylaxe von BPD war die Entdeckung, dass auch Kinder, die aus beatmungstechnischer Sicht ein eher geringes Risiko für BPD hatten, diese Krankheit entwickelten und man bei diesen Patienten ein Antioxidantiendefizit feststellte. Dieser Mangel ist als Risikofaktor noch nicht sicher bestätigt, aber es wurde schon versucht mittels Vitamin A die antioxidative Kapazität zu verstärken und tatsächlich zeigten sich erste Erfolge. [7] Bedarf besteht nun noch an der Optimierung der Dosis. Die rekombinante, humane Superoxiddismutase zeigte zwar keine Nebenwirkungen, aber auch keinen Schutz vor BPD. Das generelle Outcome nach einem Jahr jedoch ergab einen deutlich reduzierten Bedarf an Asthmamedikation und weniger Krankenhausaufenthalte. Mit N-Acetylcholinecystein wurden keine Erfolge bei Kindern unter 1000g erzielt, aber es fehlen Langzeitstudien, die einen ähnlichen verspäteten Effekt zeigen könnten. Die Idee, dass sich  $\alpha$ 1PI als Proteinaseinhibitor für die Prävention für BPD eignen würde, indem er das gestörte Gleichgewicht v.a. im Lungengewebe wieder herstellt, hat sich nicht bestätigt. Eventuell kann das auch an der hohen Plasmaclearance der Neugeborenen liegen. [2]

Bei der Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) konnte bisher keine Reduktion von BPD oder Todesfällen bewiesen werden, wenn sich auch in kleineren Studien positive Ergebnisse zeigten. [5]

Eine kalorien- und proteinreiche Ernährung ist essentiell, um einen erhöhten Katabolismus und eine daraus resultierende erhöhte Oxygenierung zu verhindern. Auch die der Muttermilch eigene hohe Konzentration an Antioxidantien zeigt koadjuvante Effekte. Eine reduzierte Flüssigkeitszufuhr, ein früher Verschluss des Ductus arteriosus und eine konsequente Sepsisprävention können entscheidende Beiträge leisten. [7]

### **2.1.3. ZUKUNFTSCHANCEN**

Von einer gesicherten Behandlungsstrategie - ganz zu schweigen von einer erfolgreichen Prävention der BPD – ist man momentan noch weit entfernt. Ein vielversprechender Schritt war die Entdeckung der Wachstumsfaktoren, insbesondere CTGF (Connective Tissue Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta), Angiopoietine und Enotheline. [7, 12] Wenn es gelänge, mit deren Hilfe die Fehlentwicklung des Lungenparenchyms und der vaskulären Strukturen zu stoppen, wäre tatsächlich ein Durchbruch erreicht. Es gibt Hoffnung, dass sich mit dem Nachweis der für die Regulation der inflammatorischen Reaktion verantwortlichen Gene eine Möglichkeit bietet, ein normales Lungenwachstum zu gewährleisten. Sie sind für einen Großteil der durch Beatmung entstehenden Lungenveränderungen ursächlich und damit ein guter Ansatzpunkt für eine Therapie. Eine Verbindung zwischen Polymorphismen des Glutathione-S-Transferase- Gens und einem erhöhten Auftreten von BPD wurde nachgewiesen. In vielen Zentren laufen derzeit Forschungen an antientzündlichen Medikamenten, die die Kortikosteroide mit ihren unerwünschten Nebenwirkungen ersetzen könnten. Auch Pentoxifylline und Ibuprofen befinden sich in Erprobung.

Hilfreich wäre ein klinischer Marker, der einen Anhaltspunkt für das Auftreten oder die Entwicklung der BPD gäbe. Experimentiert wird dabei mit L-Selectin, Bombesin-like-peptids im Urin, CD18- bzw. CD2L- Expression der Neutrophilen und einem erhöhten Level von Kerainocate Growth Factor im Trachealsekret. Durchsetzen konnte sich bis jetzt nichts davon.

[2] Ein 2006 erschienener Artikel versuchte mittels erhöhtem  $p\text{CO}_2$  bei Entlassung eine Aussage über den weiteren Verlauf der BPD zu treffen. Erste Korrelationen ließen sich ableiten, weitere Untersuchungen sind notwendig. [20]

Um das Problem bei der Wurzel zu packen, muss die Frühgeburtlichkeit reduziert werden. Deshalb sollte die Forschung in Zukunft auch auf eine kausale Therapie hinarbeiten und sich beispielsweise auf die genetische Faktoren, die eine Frühgeburt triggern, konzentrieren. [7]



## **2.2. BEATMUNG BEI FRÜHGEBORENEN**

### **2.2.1. NICHTINVASIVE BEATMUNGSFORMEN**

#### **2.2.1.1. POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE (PEEP)**

Bereits vor Jahrzehnten brachte die Erfindung des PEEP eine erhebliche Erleichterung der Atemarbeit für respiratorisch geschwächte Patienten mit sich. Bei einem selbstständig atmenden Menschen findet sich intrathorakal ein negativer Druck. Dieser Druck zieht das Lungenfell an die Thoraxwand und ist so entscheidend für die Entfaltung der Lunge. Bei maximaler Inspiration ist dieser Druck am negativsten, aber auch am Ende des Atemzyklus ist der Druck, wenn auch näher bei Null, noch negativ. Bei Ausatmung gegen Widerstand entsteht ein positiver Druck, der die Atemwege offenhält. Das ist das Prinzip, das wir auch beim PEEP an der Beatmungsmaschine anwenden. Man hat die Möglichkeit, einen variablen Widerstand zwischenschalten und so ein zu frühes Kollabieren der Bronchien sowie ein sogenanntes Air Trapping zu verhindern. Dadurch wird eine ausreichend lange Expiration geschaffen, um einen adäquaten Gasaustausch zu gewährleisten. Auch bei Frühgeborenen, die aufgrund ihrer Lungenunreife und des Surfactantmangels oft extreme Probleme beim Entfalten der Lunge haben, wird diese Technik regelmäßig angewandt. Aber trotz aller Vorteile ist ein positiver intrathorakaler Druck unphysiologisch und man muss sich fragen, was für Auswirkungen er mit sich bringt.

Es liegt nahe, eine Beeinflussung der Herzarbeit durch die veränderten Druckverhältnisse zu vermuten. Der verringerte venöse Rückstrom zum Herzen bedeutet ein vermindertes Schlagvolumen und die höheren PEEP-Einstellungen bewirken eine Verschiebung des intraventrikulären Septums. Die verminderte Auswurfleistung des Herzens resultiert in einer Umverteilung des Blutvolumens, die Herz, Nieren, Magen und Kolon zugutekommt, aber auf Kosten der bronchialen und diaphragmatischen Zirkulation geht. In einer Studie zeigten Love et al., dass mit steigendem PEEP sowohl die Auswurfleistung als auch der mesenteriale Blutfluss stetig abnahmen. Die intravenöse Zufuhr von Kochsalzlösung hob die Auswurfleistung wieder auf ein normales Level an, der mesenteriale Blutfluss konnte jedoch nur partiell korrigiert werden. Eine mögliche Ursache dafür ist möglicherweise ein erhöhter Druck im Abdomen, der vom Thoraxraum aus übertragen wird. Im vorliegenden Fall ist diese Theorie jedoch unwahrscheinlich, da im Versuch die Bauchhöhle eröffnet worden war und

damit ein ausgeglichener Druck herrschte. Es sind also eher neuronale oder humorale Mechanismen zu vermuten. [21]

#### **2.2.1.2. CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE (CPAP)**

Im April 2007 erschien in der medizinischen Fachzeitschrift Pediatrics ein Kommentar von Hany Aly zur Prävention der BPD. [22] Der Autor kritisierte hier sehr offen, dass fast alle Studien, die sich mit dem Thema BPD befassen, an intubierten Kindern durchgeführt werden und nicht darauf abzielen, eine invasive Beatmung zu vermeiden, obwohl die maschinelle Beatmung als eine der Hauptursachen gilt. Anstatt immer mehr Versuche mit den unterschiedlichsten Medikamenten durchzuführen, sollte man sich auf die ersten Erfolge konzentrieren, die man mit nicht invasiven Beatmungsformen, wie zum Beispiel CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) erreicht hat. Leider fehlt die Erfahrung mit dieser Methode, um eine optimale Nutzung zu garantieren und damit auch eine Evidenz zu beweisen. Um dies zu ermöglichen, hat das Team um den Autor ein „CPAP Rescue Team“ ins Leben gerufen, das sich dieser Aufgabe annehmen will.

Eine nasale CPAP Beatmung kann sowohl mittels konventioneller Respiratoren durchgeführt werden als auch als sogenannter Bubble CPAP. Dabei wird der expiratorische Arm in eine Flüssigkeitssäule getaucht, wobei der Druck mit der Wassertiefe korreliert und damit unabhängig von den Flowparametern konstant bleibt. Der entscheidende Vorteil dieser Methode ist, dass die Alveolen nicht nach jedem Atemzug kollabieren und somit eine gleichmäßigere Beatmung möglich ist. Mehrere Studien haben gezeigt, dass mit Hilfe von CPAP eine Reduktion der Inzidenz für BPD, IVH und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bewirkt werden konnte. Versuche bei frühgeborenen Lämmern zeigten eine signifikante Verringerung der Neutrophilen in der Lunge. Es gibt nur wenige Studien, die Bubble CPAP und konventionellen CPAP vergleichen. In diesen konnte kein verbessertes Outcome für eine der beiden Formen nachgewiesen werden. Entscheidend für den Erfolg sind die Erfahrung und das Können des behandelnden Arztes. Zudem müssen viele Kinder im weiteren Verlauf aufgrund von Apnoephasen, Sättigungsabfällen oder Bradykardien doch noch intubiert werden. [23]

2008 wurde von Morley et al. eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt, die das Outcome nach initialer Behandlung mit CPAP dem Outcome nach Intubation entgegensetzte. [24] Nachdem in diversen Beobachtungsstudien positive Ergebnisse verzeichnet worden waren, stellten sie die Hypothese auf, dass eine Behandlung mit CPAP kurz nach der Geburt zur Reduktion von BPD oder Todesfällen führen würde. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen, auch nicht in den nach Alter korrigierten Subgruppen. Ungefähr die Hälfte der Kinder, die der CPAP-Gruppe zugeteilt wurden, mussten im Verlauf intubiert werden, meistens aufgrund von einem  $F_iO_2 > 0,6$ , einem  $PaCO_2 > 60\text{mmHg}$ , Apnoen oder von nicht therapierbaren, metabolischen Azidosen. Nach Intubation wurden diese Kinder mit Surfactant behandelt im Gegensatz zu den Kindern, die ausschließlich mittels CPAP beatmet wurden. Obwohl in der CPAP-Gruppe die Inzidenz für Pneumothoraces deutlich erhöht war, resultierte diese Tatsache nicht in einem vermehrten Bedarf an mechanischer Atemhilfe sondern es kam vielmehr zu einer Reduktion der Tage am Ventilator. In einer Studie von Verder et al. [15, 25] hingegen verbesserte sich bei Kindern unter CPAP und frühzeitiger Surfactantgabe die Oxygenierung und die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung signifikant gegenüber einer Patientengruppe, die erst zu einem späteren Zeitpunkt mit Surfactant behandelt wurde. Es stellt sich also die Frage, ob eine Intubation, die bei extrem kleinen Frühgeborenen eine schwierige Herausforderung sein kann, rein zum Zweck einer Surfactanttherapie indiziert ist. Auch andere Studien zeigten eine Korrelation von CPAP und Pneumothorax. Das ist besorgniserregend, da sich in der Vergangenheit eine erhöhte Morbidität im Zusammenhang mit dieser Erkrankung gezeigt hat. In der vorliegenden Studie jedoch konnte dies nicht beobachtet werden. Auch ist der Pathomechanismus dieser Zusammenhänge noch nicht geklärt. Die Hypothese eines verbesserten Outcome mit 36 Wochen konnte nicht bewiesen werden, jedoch zeigten sich mit 28 Tagen postnatal ein vermindertes Risiko für Todesfälle sowie ein verminderter Sauerstoffbedarf. [24]

Abdel-Hady et al. interessierten vor allem die hämodynamischen Veränderungen während der Weaningphase. Sie vermuteten aufgrund der verbesserten Lungencompliance eine stärkere Überleitung des Druckes auf Herz und große Gefäße. [26] Bei den echokardiographischen Untersuchungen während der Beatmung mit CPAP und eine Stunde nach Weaning fanden sie ein deutlich reduziertes, rechtsventrikuläres Schlagvolumen sowie einen verminderten, pulmonal-venösen Rückstrom. Die systemische Zirkulation und die myokardiale Kontraktilität wurden jedoch nicht beeinflusst. Trotz statistischer Signifikanz haben diese Ergebnisse keine klinische Relevanz gezeigt. Einige Einflussfaktoren müssen allerdings bedacht werden. Eine Hypovolämie verstärkt noch die Reduktion des kardialen Auswurfes während CPAP.

Entscheidend ist vor allem auch der Zustand des Lungenparenchyms. Bei einer erniedrigten Lungencompliance wird viel weniger Druck auf das vaskuläre System übertragen. Ist der Druck zu niedrig, wird das Blut von den kollabierten Alveolen weggeleitet und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand entsteht. Die richtige Einstellung ist also entscheidend. Eine interessante Nebenbeobachtung war, dass sich zwischen Kindern mit PDA und Kindern mit verschlossenem Ductus arteriosus keine Unterschiede zeigten.

### **2.2.3. INVASIVE BEATMUNGSFORMEN**

#### **2.2.3.1. PATIENT TRIGGERED VENTILATION (PTV)**

Lässt sich eine invasive Beatmung nicht vermeiden, sind patientenkontrollierte Formen Mittel der Wahl (PTV- Patient Triggered Ventilation). Dabei wird kein starres Beatmungsmuster vorgegeben, sondern das Gerät reagiert auf die Atembemühungen des Patienten und passt sich diesen an. Kurzzeiteffekte sind weniger Tage mit Beatmungs- und Sauerstoffbedarf. Eine Reduktion von Lungenschäden oder gar BPD zeigte sich indes nicht. Um vor diesen Langzeitfolgen zu schützen, ist es entscheidend, lungenschonend zu beatmen. Dabei muss immer ein möglichst niedriges Tidalvolumen gegebenfalls auch mit einer erhöhten Beatmungsfrequenz angestrebt werden, um Volutraumen zu vermeiden. Der nötige Maximaldruck (PIP = Positive Inspiratory Pressure) sollte individuell bestimmt werden, indem man die Thoraxexkursion beobachtet, und nicht mittels Formeln, die sich auf das Geburtsgewicht beziehen, berechnet werden. Die optimale Frequenz findet sich oft im Bereich von 40 bis 60 Hz. Die Inspirationszeit sollte möglichst kurz gehalten werden, im Bereich zwischen 0,25 s und 0,4 s. Ist die CO<sub>2</sub>-Elimination ungenügend, ist es besser, die Frequenz zu erhöhen als den PIP. Atelektasen machen jedoch oft eine transiente Erhöhung des PIP notwendig. Dieser muss möglichst bald wieder reduziert werden. RDS im Anfangsstadium erfordert oft einen PEEP von 4-5 cmH<sub>2</sub>O. Im Laufe der Zeit kann dieser reduziert werden, er sollte jedoch einen Wert von 3 cmH<sub>2</sub>O nicht unterschreiten, um eine Reduktion der funktionellen Residualkapazität (FRC) zu vermeiden. Desweiteren ist es in der Initialphase eines RDS sinnvoll, höhere F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> in Kauf zu nehmen, ehe man den mittleren Atemwegsdruck (MAD) erhöht, da die Sauerstofftoxizität verglichen mit einem Volutrauma

das kleinere von zwei Übeln darstellt. Im Folgeschluss ist es auch richtig, bei niedriger  $F_iO_2$  den MAD zu reduzieren und stattdessen mehr Sauerstoff zu geben. Sind die Beatmungsparameter auf ein Minimum eingestellt und ist eine angemessene Atemanstrengung zu beobachten, wird die Extubation angestrebt. Eine Umstellung auf CPAP oder NIPPV und eine Behandlung mit Methylxanthinen helfen, eine Reintubation zu verhindern. [5]

SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) und A/C (Assisted/Controlled) sind zwei häufig angewendete Formen von PTV. Ein Mikroprozessor ermittelt mit Hilfe von Druck- oder Flussveränderungen den Beginn eines spontanen Atemzuges und triggert gleichzeitig einen mechanischen Atemzug, der so die eigene Anstrengung unterstützt. Die Vorteile gegenüber einer konventionellen Beatmung sind ein erhöhtes Tidalvolumen jedes einzelnen Atemzuges, eine bessere Oxygenierung, eine verbesserte Belüftung der Alveolen sowie eine Reduktion des Barotraumas über verringerte Drücke. Nicht zuletzt ist diese Beatmungsform für den kleinen Patienten viel komfortabler, da sie unterstützend wirkt und das Kind nicht gegen die Maschine ankämpfen muss. [7]

### **2.2.3.2. HIGH FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION (HFO)**

Als in diversen Tierversuchen ein neues Verfahren, die High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO-V), gute Erfolge in der Prävention von CLD zeigte, herrschte große Euphorie. Es hatten sich ein verbesserter Gasaustausch und eine bessere Lungenmechanik gezeigt, die Häufigkeit von Airleaks und inflammatorischen Mediatoren hatte abgenommen. [27] Umso enttäuschender waren die Ergebnisse, die Vergleichsstudien zwischen HFO und konventioneller Beatmung zeigten. Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die 2009 erschien und 17 hochwertige Studien beinhaltete, konnte keine Reduktion der Mortalität bis zum 28.-30. Lebenstag im Vergleich zur konventionellen Beatmung feststellen. Lediglich Untergruppen unter besonderen Bedingungen zeigten eine signifikante Verminderung von CLD. Air leaks traten sogar häufiger unter HFO-Beatmung auf. [28] Von anderer Seite wurde bemerkt, dass viele Studien in ihrem Design so unterschiedlich waren, dass auch Vergleiche nicht leicht fallen. [29] Es finden sich sowohl Studien, die einen Benefit der HFO-Beatmung nachgewiesen haben – wie bei Courtney et al. [29-30] und Rimensberger et al. [30] – als auch

solche mit negativen Ergebnisse – wie Johnson et al. [31-32] und Thome et al.. [31-32] In einer Pilotstudie wurden von Durand et al. die Protokolle von HFO-Beatmung und SIMV verglichen und die Durchführbarkeit einer randomisierten Studie gezeigt. Erste Ergebnisse legten einen Vorteil der frühzeitigen Beatmung mittels HFO nahe. [33] Thome et al. gelangten in einer Metaanalyse zu dem Resultat, dass eine Optimierung der konventionellen Beatmung ebenso effektiv wie eine HFO-Beatmung sein kann. [34] Marlow, Greenough et al. dagegen kamen in einer randomisierten Studie zu dem Ergebnis, dass konventionelle und HFO Beatmung als gleichwertig anzusehen sind und sich nach 2 Jahren keine Signifikanz hinsichtlich respiratorischem oder neurologischem Outcome ergab. [35]

Das Funktionsprinzip basiert auf der Generierung von kleinen Tidalvolumina bei variablem mittlerem Atemwegsdruck. Dabei werden nur kleine Mengen Gas mobilisiert. Der Gasanteil in der Mitte des Atemweges bewegt sich bei Inspiration schneller als jener nahe der Wand. Bei der Expiration strömt der gesamte Gasbolus mit gleicher Geschwindigkeit wieder in die andere Richtung. Als Nettoeffekt ergeben sich also eine Bewegung der zentralen Gasanteile in die Lunge und ein Gasfluss aus der Lunge heraus für die wandständigen Partikel. Bei hohen Frequenzen und sehr kleinem Volumen erfolgt vor allem eine Beatmung der Lungenspitze, bei niedrigen Frequenzen und etwas größeren Volumina wird besonders die Lungenbasis beatmet. Auf diese Weise können Volutraumata vermieden und der Totraum verkleinert werden. [36]

Entscheidend für den Erfolg der Behandlung ist das Lung Recruitment. Es ist Teil einer Vorgehensweise, die man als Open-Lung-Strategy bezeichnet und deren Ziel es ist, möglichst große Teile der Lunge zu öffnen und für den Gasaustausch zu rekrutieren. Man erhöht schrittweise den Druck um 1 bis 2 cmH<sub>2</sub>O und beobachtet dabei die Sauerstoffsättigung und den Sauerstoffpartialdruck. Wenn diese beiden Werte keine Steigerung mehr zeigen, reduziert man die FiO<sub>2</sub> langsam, solange sich die Sättigung noch im Zielbereich befindet. Den Druck, mit dem die Höchstwerte erreicht werden, bezeichnet man als Öffnungsdruck. Nun wird der Druck wieder langsam erniedrigt. Beginnt die Sättigung abzufallen, hat man den Verschlussdruck erreicht. Der optimale Druck befindet sich 2 cmH<sub>2</sub>O über dem Verschlussdruck. Erst nach diesem Recruitment-Manöver wird das Kind mit Surfactant behandelt. [37] Eine Behandlung mit HFO ist effektiver, wenn sie in der atelektatischen Lunge vor Surfactantadministration gestartet wird. Ein Beginn gleich nach der Geburt senkt zudem das Risiko von Alveolarödemen, die einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyaline Membran Disease (HMD) darstellen. Nachdem ein hoher Öffnungsdruck erreicht

wurde, kann dieser im Normalfall auch schnell wieder reduziert werden. In Studien, die hohe Drücke vermieden und lieber hohe  $\text{FiO}_2$  tolerierten, zeigte sich kein verbessertes Short Time Outcome. [30]

Rimensberger et al. konnten in einer retrospektiven Studie einen signifikanten Unterschied bezüglich der Zeit am Respirator, des Sauerstoffbedarfes und der Inzidenz von CLD feststellen. [30] Auch in dieser Studie wurde die Open-Lung-Strategy verfolgt, Surfactanttherapie wurde nicht zum Öffnen, sondern zur Stabilisierung der Lunge angewandt und mittels exogenem Surfactant durchgeführt. Moriette et. al beschränkten in ihrer multizentrischen Studie den maximalen Öffnungsdruck auf 18  $\text{cmH}_2\text{O}$ , die Surfactanttherapie wurde nach dem Recruitment verabreicht. [38] Im Vergleich zu einer konventionell beatmeten Kontrollgruppe war die Reduktion einer CLD mit 36 Wochen nicht ganz signifikant. In der HFO-Gruppe benötigten allerdings nur halb so viele Kinder mehr als eine Surfactantdosis. Andererseits wurden auch mehrere schwere Fälle von IVH verzeichnet, die jedoch nach Berechnung der Odds Ratio keine Signifikanz mehr hatten. Dieser Zusammenhang war nicht zum ersten Mal beobachtet worden. Ein reduzierter venöser Rückfluss stellt ein erhöhtes Risiko für IVH dar, da sich der intrazerebrale Blutdruck erhöht. Zusätzliche Änderungen des  $\text{pCO}_2$  könnten diesen Effekt noch verschlimmern. Die Autoren raten aufgrund ihrer Ergebnisse dazu, die konventionelle Beatmung weiterhin als Therapie der ersten Wahl beizubehalten.

Demgegenüber steht eine multizentrische, randomisierte, kontrollierten Studie, die bei 500 eingeschlossenen Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 600 und 1200g einen kleinen, aber signifikanten Vorteil der HFO-Beatmung deutlich machte. [29] Courtney et al. untersuchten ihre Patienten auch im Hinblick auf gehäuftes Auftreten von IVH und periventrikulärer Leukomalazie (PVL), konnten aber keinen Unterschied in den beiden Gruppen feststellen. Alle Kinder wurden vor der Randomisierung zuerst konventionell beatmet und mit Surfactant behandelt. HFO zeigte einen leichten Vorteil bezüglich der Gefahr einer pulmonalen Hämorrhagie, dafür aber eine erhöhte Inzidenz von Emphysemen. Kinder der Interventionsgruppe konnten früher erfolgreich extubiert werden und hatten mit 36 Wochen ein besseres Outcome hinsichtlich Überlebensrate und Unabhängigkeit von zusätzlichem Sauerstoffbedarf. Alles in allem neigen die Autoren dazu, HFO als Standardtherapie bei kleinen Frühgeborenen einzusetzen.

Die vielen unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, wie entscheidend die korrekte Anwendung von HFO ist und wie sehr die Erfahrung und Sorgfalt der behandelnden Ärzte das Ergebnis

beeinflussen. Es ist fraglich, ob eine strikt nach Protokoll ausgeführte und streng kontrollierte Beatmung wie bei Courtney et al. in der Praxis tatsächlich durchgeführt werden würde oder könnte. Die Meinungen, ob HFO als Ersttherapie wirklich angeraten ist, gehen deswegen weit auseinander. [27]

Nachdem Truffert et al. ein gehäuftes Auftreten von IVH beobachtet hatten und auch in anderen Studien die Fragen nach einem Zusammenhang von HFO und Hirnblutungen laut geworden waren, untersuchten sie in einer Follow-up Studie das neurologische Outcome ihrer damaligen Interventionsgruppe nach zwei bis drei Jahren. [39] Sie bedienten sich eines Fragebogens, der von den jeweils behandelnden Ärzten ausgefüllt und von den Studienärzten nachkontrolliert wurde. Da die Daten, die in den Bereichen sensorisches und kognitives Outcome erhoben wurden, nicht verständlich und genau genug waren, konzentrierten sich die Autoren auf das neuromotorische Outcome. Überraschenderweise schnitt die HFO-Gruppe bezüglich Zerebralparesen und der damit assoziierten Mortalität besser ab als die Kontrollgruppe. Allerdings handelt es sich hier um sehr kleine Patientenzahlen, deshalb sollte das Ergebnis mit Vorsicht betrachtet werden.

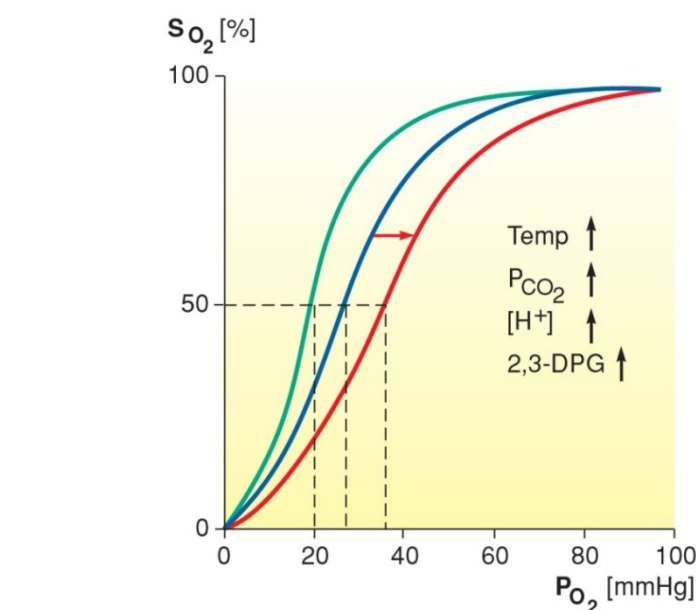
De Waal et al. konzentrierten sich auf die Frage nach den kardiovaskulären Auswirkungen des Recruitments. [37] Herzfrequenz und Blutdruck blieben in früheren Studien zwar unbeeinflusst von den Druckveränderungen, aber dennoch könnten sich Veränderungen im Blutfluss zeigen. Tatsächlich war beim Öffnungsdruck die Auswurfleistung des rechten Herzens deutlich niedriger als zu Beginn des Recruitment-Prozesses und änderte sich auch beim optimalen Druck nicht zum Besseren. Der Fluss in der oberen Vena Cava blieb von sämtlichen Druckänderungen unbeeinflusst. Zudem zeigten sich keine signifikanten Alterationen des Shunts in persistierenden Ductus arteriosi. Gründe für die verminderte kardiale Auswurfleistung könnten ein erhöhter Druck im rechten Vorhof, ein erhöhter Afterload im rechten Ventrikel aufgrund einer erhöhten Resistenz der Lungengefäße oder eine verminderte Kammerfüllung wegen einer Ventricular Independence sein.



### **2.2.3. PERMISSIVE HYPERKAPNIE**

Die Taktik, Neugeborene mit unreifen Lungen möglichst schonend zu beatmen, hatte einen erhöhten  $p\text{CO}_2$  zur Folge. Dieses Vorgehen wird permissive Hyperkapnie genannt. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass die daraus resultierende respiratorische Azidose per se schon einen schützenden Effekt auf die Lunge hat. Und es wurde die Vermutung laut, dass auch allein die Hyperkapnie protektiv wirken könnte. Das führte zu einem neuen Begriff, der therapeutischen Hyperkapnie, ein Thema, das momentan mit allen Vor- und Nachteilen intensiv erforscht wird. Erste Studien brachten mit weniger Tagen an der Beatmungsmaschine bei gleichzeitiger Abwesenheit von schweren Nebenwirkungen ermutigende Ergebnisse. [40] Mittlerweile wird Hyperkapnie teilweise aktiv herbeigeführt. Dem Atemgas wird  $\text{CO}_2$  zugeführt und nicht nur als Nebenwirkung einer minimalen Beatmung toleriert. Dieses Vorgehen wird etwa bei angeborenen Herzfehlern angewandt, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu erhöhen und damit die Lungenzirkulation zu bremsen, bei univentrikulären Herzfehlern ein entscheidender Effekt. [41] Physiologische Vorteile bestehen zum Beispiel in einem verbesserten Gasaustausch und -transport. Indem der  $p\text{CO}_2$  im Blut steigt, erhöht sich automatisch auch der  $p\text{CO}_2$  in den Alveolen. Dadurch wird die  $\text{CO}_2$ -Elimination viel effektiver. Die maschinelle Beatmung kann heruntergefahren werden und trotzdem eine ausreichende Elimination des  $\text{CO}_2$  gewährleisten. Der verminderte Druck erhöht die Auswurfleistung des Herzens. Zudem führt die begleitende respiratorische Azidose zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, sodass die Abgabe von  $\text{O}_2$  im Gewebe erleichtert wird. [42] Dieses Phänomen wird als Bohr-Effekt bezeichnet: Steigt der  $p\text{CO}_2$  an, erhöht sich zugleich der pH-Wert des Blutes. Die Azidose führt zu einer verminderten Affinität von Hämoglobin und Sauerstoff, sodass  $\text{O}_2$  leichter abgegeben wird. [43] (Abb. 4)

Auch einige möglichen Nachteile sind zu bedenken. Die besorgniserregendsten Beobachtungen im Zusammenhang mit permissiver Hyperkapnie sind eine möglicherweise verminderte zerebrale Autoregulation, das vermehrte Auftreten von IVH und mentale Entwicklungsstörungen. [42, 44-46]



©Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag  
Deetjen, Speckmann, Hescheler: Physiologie · 4. Aufl. 2004

09-23.jpg

Abb. 4

Kavanagh ermahnt die Wissenschaft trotz aller Euphorie sorgfältig zu forschen und nicht falsch negative Ergebnisse durch eilige und schlecht geplante Studien zu riskieren. Diese könnten ein schlechtes Licht auf das neue Therapieverfahren werfen oder sogar zum Fallenlassen des neuen Ansatzes führen. [47] Tatsächlich sind noch viele Fragen offen. Nicht nur der Nutzen in Bezug auf die BPD ist nicht klar, sondern auch die Folgen für Hirndurchblutung und -entwicklung sind noch nicht absehbar. Dabei hat eine verwirrende Vielzahl von Studien unterschiedliche Ergebnisse zutage gebracht. Im Folgenden soll versucht werden, einen Überblick über die aktuellen Erkenntnisse aus dem Bereich permissive Hyperkapnie zu liefern.

In einem Tierversuch konnten Park et al. keine Reduktion einer Ventilator Induced Lung Injury (VILI) feststellen. In den Lungen von 55 aggressiv beatmeten Kaninchen war bei einem Teil mittels inhalativer  $\text{CO}_2$ -Zufuhr eine hyperkapnische Azidose induziert worden. Mögliche Schwierigkeiten könnten gewesen sein, dass bis dato immer noch kein optimaler  $\text{pCO}_2$ -Bereich definiert war oder auch dass die Hyperkapnie mittels inhalativem  $\text{CO}_2$  herbeigeführt wurde. [48] Dem gegenüber stehen Studien von Sinclair [49] und Laffey [50], die der hyperkapnischen Azidose eine Schutzwirkung bei Lungenschäden zusprachen. Sinclair führte seine Studie in einem ähnlichen Design durch. Bei Lungenschäden durch aggressive Beatmung erhielt ein Teil der Kaninchen zudem einen erhöhten Anteil  $\text{CO}_2$  im Atemgas. Bei ansonsten gleichen Beatmungsparametern zeigte sich in der Hyperkapniegruppe eine bessere Lungensituation, die folglich nicht aus einem verringerten Tidalvolumen

resultierte, sondern allein der hyperkapnischen Azidose zuzuschreiben war. Natürlich ist diese Studie nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Die verwendeten Einstellungen am Respirator entsprachen in keinsten Weise einer klinischen Situation. Zudem handelte es sich ausschließlich um vormals gesunde Versuchstiere und die Beatmungszeit war auf vier Stunden beschränkt.

Auch Laffey erreichte eine hyperkapnische Azidose mittels zugeführtem CO<sub>2</sub>. Anders als die vorher genannte Studie provozierte er jedoch in Ratten einen Lungenschaden durch die intratracheale Zufuhr von Endotoxinen. Damit erreichte er in etwa den Zustand eines durch eine Sepsis hervorgerufenen ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), das normalerweise mit einem sehr schlechten Outcome assoziiert ist. Er ging noch einen Schritt weiter. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die hyperkapnische Azidose immer nur als therapeutische Maßnahme untersucht, Laffey behandelte in seinem Versuch jedoch auch eine Gruppe prophylaktisch mit CO<sub>2</sub>. Tatsächlich zeigten sich signifikante Ergebnisse und bewiesen in diesem Modell sowohl einen prophylaktischen als auch einen therapeutischen Nutzen von Hyperkapnie. Auch hier konnte ein reduziertes Tidalvolumen in dieser Studie als Confounder ausgeschlossen werden, da die Beatmungseinstellungen in beiden Gruppen identisch waren. Eine mögliche Erklärung für den protektiven Effekt könnte eine durch CO<sub>2</sub> verringerte Proteinnitration sein. Aus diesem Studiendesign wurde nicht deutlich, ob der protektive Effekt in erster Linie dem erhöhten CO<sub>2</sub> oder dem erniedrigten pH zuzuschreiben ist. Zudem entwickelte sich in der Kontrollgruppe zusätzlich eine metabolische Azidose, deren Auswirkungen nicht erfasst werden konnten. Trotz neuer, wertvoller Erkenntnisse hat auch diese Studie viele neue Fragen aufgeworfen.

In einer weiteren Studie nahmen sich Sinclair et al. der Frage an, ob es einen Unterschied macht, wie der Zustand der hyperkapnischen Azidose erreicht wird und verglichen deshalb die Auswirkungen von inspiratorisch zugeführtem CO<sub>2</sub> mit denen einer minimalen Beatmung. [51] In der minimal beatmeten Gruppe zeigte sich ein verkleinerter Totraum. Dies war zuvor schon in gesunden Lungen, die mit CO<sub>2</sub> beatmet wurden, aufgetreten. Abgesehen von einem etwas schlechteren Ventilations-Perfusionsverhältnis unter minimaler Beatmung bestanden keine signifikanten Unterschiede. Trotz dieser Resultate befürworteten die Autoren eine Therapie mit inhalativem CO<sub>2</sub>. Sie begründeten dies damit, dass die Lunge praktisch nie einen homogenen Schaden aufweist und somit noch einige gesunde Lungenabschnitte vorhanden sind. Gerade diese Bereiche werden in erster Linie beatmet, während andere Teile praktisch nicht am Gasaustausch teilhaben. Damit würde ausgerechnet das gesunde Lungengewebe

überbeatmet, was erstens Lungenschäden verursachen und zweitens zum Wegfall der erwünschten Hyperkapnie führen würde. Das würde wiederum eine Alkalose nach sich ziehen, die den Zustand des verletzten Gewebes noch verschlimmern könnte. Mit einer Inhalation von CO<sub>2</sub> könnte eine homogene Verteilung über die Lunge erreicht werden.

Um festzustellen, ob eine Hyperkapnie auch Auswirkungen auf sekundäre Lungenschäden hat, induzierten Laffey et al. eine mesenteriale Ischämie und anschließende Reperfusion. [52] Es zeigte sich zwar keine Besserung der intestinalen Verletzungen, aber in Bezug auf die Lungenschäden konnte man sowohl einen prophylaktischen als auch einen therapeutischen Effekt beobachten. Als weitere interessante Erkenntnis brachte die Studie zutage, dass ab einer CO<sub>2</sub>-Konzentration über 5% die Wirkung stagniert. Diese Tatsache könnte die Akzeptanz der neuen Therapie im Klinikalltag erleichtern. Leider finden sich in der Studie keine Angaben zu arteriellen pCO<sub>2</sub>-Werten.

Aber das Konzept permissive Hyperkapnie birgt auch eine Problematik. Thome et al. randomisierten extrem kleine Frühgeborene in eine Normokapniegruppe und eine Hyperkapniegruppe und beatmeten sie für sieben Tage entsprechend. [53] Zuvor konnten in ähnlichen Studien an erwachsenen Versuchspersonen erste Erfolge verzeichnet werden. Thome et al. beschlossen, ihre Studie vorzeitig zu beenden, da die angestrebten hohen CO<sub>2</sub>-Wert nicht erreicht werden konnten. Deshalb wäre die Studienpopulation zu klein gewesen, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. Es fand sich ein Trend zu einer höheren Mortalität in der Hyperkapniegruppe, der jedoch nicht signifikant war. Auch die neurologische Entwicklung zeigte ein statistisch signifikantes, schlechteres, kombiniertes Outcome von Tod und einem MDI (Mental Development Index) unter 70. Auch wenn bei einer sehr unreifen Studienpopulation und den bis jetzt höchsten pCO<sub>2</sub>-Werten extreme Studienbedingungen vorlagen, sind das Ergebnisse, die zur Vorsicht mahnen.

Hagen et al. konnten etwas zur Lösung dieser Problematik beitragen. [44] In einer Kohortenstudie mit Frühgeborenen < 1500gr zeigte sich in der 36. Gestationswoche ein verbessertes pulmonales Outcome im Arm der permissiven Hyperkapnie. Ein generell erhöhtes Risiko für intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) wurde nicht festgestellt, allerdings fand sich ein interessanter Zusammenhang von IVH und dem Apgar-Score nach der ersten Lebensminute. Bei Neugeborenen, deren Apgar-Wert kleiner als vier war, erhöhte sich das Risiko für IVH durch Hyperkapnie. Im Gegensatz dazu war ab einem Wert von fünf ein protektiver Effekt zu verzeichnen. In Interviews mit den Eltern nach zwei bis drei Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verhalten, im sozialen Umgang oder in der

Selbständigkeit bzw. Mobilität. Trotz einem sehr guten Studiendesign hatte diese Studie einige Schwächen. Ein nachträgliches Bestimmen der angestrebten  $p\text{CO}_2$ -Werte war nicht möglich. Die Eltern als Begutachter ihrer eigenen Kinder kann nicht von biasfreien, objektiven Angaben ausgegangen werden. Weitere Studien zu diesen Fragestellungen sollten also folgen. Eine weitere interessante Studie zeigte eine deutliche Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit unter Hyperkapnie aufgrund einer anormalen myokardialen Repolarisation. [54]

## 2.3. MIKROZIRKULATION

### 2.3.1. BEDEUTUNG DER MIKROZIRKULATION

Die Bedeutung der Mikrozirkulation ist immens. Sie ist verantwortlich für den Transport von Sauerstoff und Nährstoffen zu jeder Zelle des menschlichen Körpers sowie für den Abtransport von Abfallprodukten und die Regulation des Wärmehaushaltes. Diese Mechanismen funktionieren nach bestimmten Prinzipien.

Lipidlösliche Stoffe können über die gesamte Oberfläche der Kapillare ausgetauscht werden, Wasser und wassergelöste Stoffe diffundieren zwischen den Endothelzellen hindurch. Dafür ist der effektive Filtrationsdruck entscheidend. Dieser besteht aus zwei Komponenten: dem hydrostatischen Druck, der den Großteil des Filtrationsdruckes ausmacht, sowie dem kolloidosmotischen Druck. Gemäß der Druckdifferenz zwischen Kapillarlumen und Interstitium wird anfangs Wasser nach außen transportiert. Der hydrostatische Druck fällt während der Kapillarpassage ab, bis er schließlich unter dem des interstitiellen Raumes liegt. Für die restliche Strecke des Kapillarnetzes erfolgt so die Reabsorption der Flüssigkeit. Eine Änderung der Drücke stört das Gleichgewicht empfindlich. So führt eine Dehydrierung über einen erhöhten intrakapillären, kolloidosmotischen Druck zu einer vermehrten Reabsorption, ein verminderter kolloidosmotischer Druck – z. B. bei Hungerzuständen – zu einer erhöhten Filtration. [55]

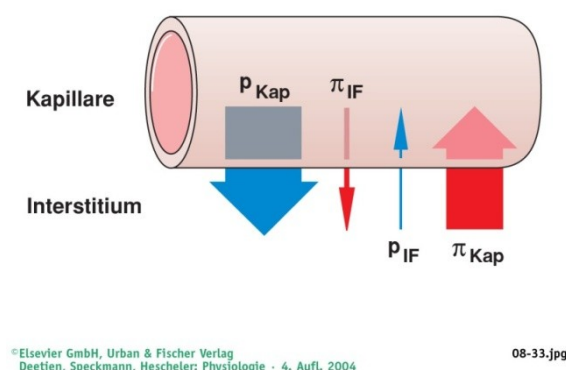


Abb. 5: Treibende Kräfte für den Flüssigkeitsaustausch über die Kapillarmembran.

$P$ =hydrostatischer Druck,  $\pi$ =kolloidosmotischer Druck,  $Kap$ =Kapillarinnes,  $IF$ =interstitielle Flüssigkeit

Auch immunologische Prozesse nehmen im Gefäßsystem ihren Anfang. Das Endothel aktiviert inflammatorische Prozesse und die Gerinnungskaskade beginnt unter anderem mit Signalen aus dem Endothel. [56] Diese Endothelzellen machen auch den Hauptanteil der mikrozirkulatorischen Gefäße aus. Die Mikrozirkulation umfasst mit  $>0,5 \text{ km}^2$  und 10 Millionen Kapillaren die größte Endothel-Oberfläche des Körpers. [57] Um eine angemessene Gewebeversorgung zu garantieren, wird das Blut über autoregulatorische Mechanismen gemäß dem Sauerstoffbedarf verteilt. Diese Regulation beruht auf myogenen, metabolischen und neurohumoralen Signalen. Das Endothel registriert Änderungen von  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , Laktat und  $\text{H}^+$  und übermittelt diese Informationen über Gap-Junctions sowohl an die Kapillaren als auch an die versorgenden größeren Gefäße, die dementsprechend mit Vasokonstriktion oder Vasodilatation reagieren. Auch die Erythrozyten sind nicht nur für den Transport von Sauerstoff zuständig, sondern reagieren auf eine Hypoxie mit der Ausschüttung von ATP, das über eine Endothelstimulation zur Produktion von NO, einem äußerst potenten Vasodilatator, führt. Diese Mechanismen führen zu Shunting und einer erheblichen Heterogenität des Kapillarnetzes im ganzen Körper. Eine Störung dieser Regulationsprozesse kann erhebliche Probleme nach sich ziehen. [58-59]

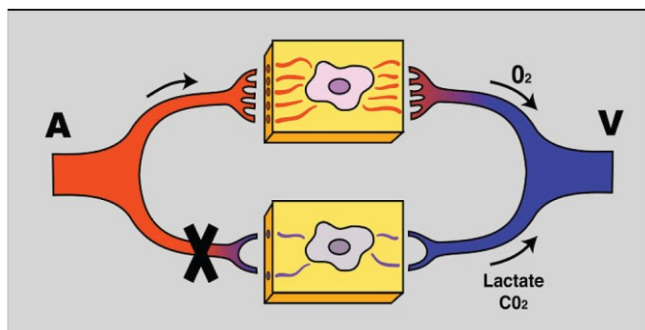


Abb. 6: Mikrozirkulatorisches Shunting bei Sepsis: Ein beeinträchtigter Blutfluss in Teilen des Kapillarsystems verursacht einen vermehrten Blutfluss in den offenen Gefäßen des Kapillarnetzes. Erhöhte Serumlaktatwerte aus den minderperfundierten Gebieten werden gleichzeitig mit einer venösen Hyperoxie aus den Shuntgebieten gesehen. [60]

Bei einer intakten Mikrozirkulation sind die Arteriolen verantwortlich für den Gefäßtonus und damit für die Anpassung an den lokalen Sauerstoffbedarf. Permeabilitätsänderungen sowie Leukozytenmigration und -adhäsion finden dagegen vor allem in den Venolen statt. Besteht ein verminderter Blutfluss, z. B. im Rahmen eines kardiogenen oder hämorrhagischen Schocks, verringert sich der Gefäßdurchmesser der Arteriolen und die funktionelle Gefäßdichte nimmt ab. Kutane Vasokonstriktion ist eine physiologische Reaktion auf eine verminderte Auswurfleistung des Herzens, um die Blutversorgung zu zentralisieren. [61]

Das eindrücklichste und am besten erforschte Krankheitsbild in Bezug auf die Mikrozirkulation ist die Sepsis. Hierbei führt eine globale Gewebhypoxie zu einer Schädigung und Aktivierung der Endothelzellen, was eine systemische Entzündungsreaktion verursacht und letzten Endes die Gerinnungskaskade aktiviert und so zu Multiorganversagen führen kann. [60] Endothelzellen reagieren vermindert auf metabolische Reize, Gap-Junctions werden zerstört und in einigen Bereichen wird übermäßig viel NO ausgeschüttet. Sowohl weiße als auch rote Blutkörperchen verlieren ihre Verformbarkeit und verstopfen Gefäße [58, 62-63]. Daraus resultiert eine Fehlverteilung des Blutes, so dass einige Kapillaren unterversorgt werden, während andere sich mit einem zum Teil anomal hohen Blutfluss präsentieren. Entscheidend dabei ist, dass Gewebe eine homogene Minderdurchblutung besser toleriert als eine heterogene. [61] Dies verdeutlicht folgende Grafik:

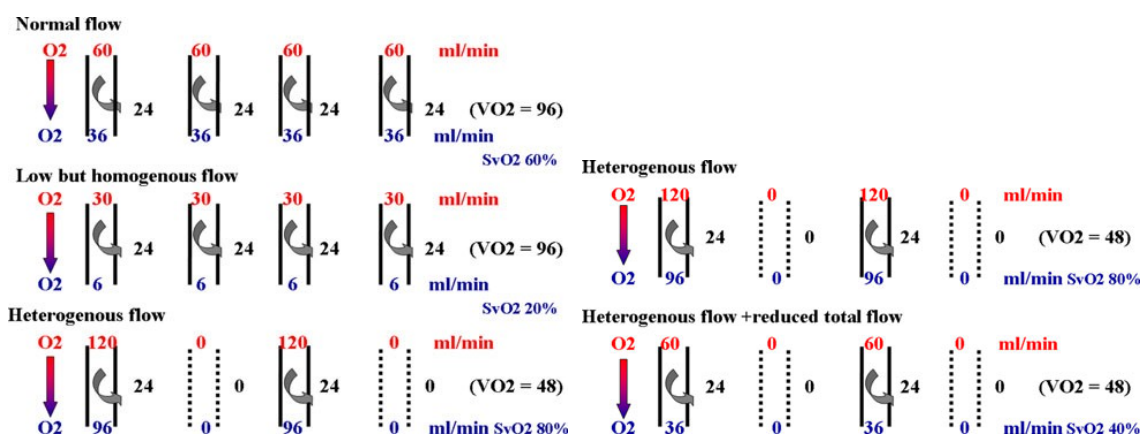


Abb. 7. De Backer, D., et al., *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches*. Intensive Care Med, 2010 [61]

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einem Oxygenextraktionsdefizit. Es ist nicht geklärt, ob die primäre Ursache dieses Phänomens eine Störung der Mikrozirkulation ist. Wird das Blut in den Kapillaren hypoxisch, fällt der pO<sub>2</sub> in den Kapillaren unter den venösen pO<sub>2</sub>, ein Phänomen, das als „pO<sub>2</sub>-gap“ bezeichnet wird und als Maßstab für die Schwere der distributiven Störung gilt. Es existiert aber auch die These, dass eine Störung der Mitochondrien eine Weiterverarbeitung des Sauerstoffs verhindert. Zum momentanen Zeitpunkt nimmt man an, dass beide Pathologien an der Entstehung beteiligt sind. Man bezeichnet diese Entität als „Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome (MMDS)“. [62]

Verschiedene Studien an Sepsispatienten mit OPS-Imaging ergaben Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation. Es zeigten sich eine deutlich reduzierte PVD (Perfused Vessel



Density) sowohl der gesamten als auch speziell der kleinen Gefäße, und eine signifikant erniedrigte PPV (Proportion of Perfused Vessels) der kleinen Gefäße gegenüber gesunden Probanden. In Überlebenden waren diese Veränderungen weniger stark ausgeprägt als in Patienten, die im weiteren Verlauf ihrer Krankheit erlagen. Eine topische Applikation von Acetylcholin hob die Veränderungen gänzlich auf. [64] Dabei zeigten sich Veränderungen in der Mikrozirkulation schon einen Tag bevor die laborchemischen Parameter auffällig wurden. Allerdings lassen sich keine Angaben zu absoluten Werten machen, entscheidend sind die intraindividuellen Unterschiede, die durch tägliche Beobachtung erfasst werden müssen. [65]

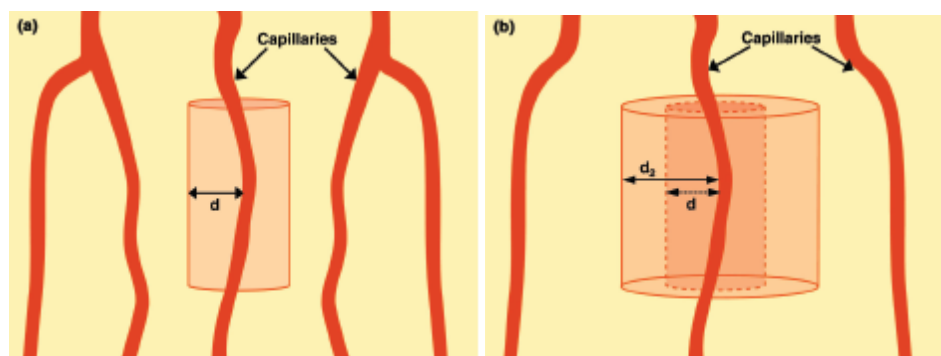


Abb. 8: Das Krogh-Model der Sauerstoffdiffusion aus den Kapillaren: **(a)** Das Gewebeareal, das von einer einzelnen Kapillare versorgt wird, ist durch einen Zylinder dargestellt. Die Diffusionsdistanz ist mit  $d$  bezeichnet. **(b)** Fallen perfundierte Kapillaren aufgrund der veränderten Mikrozirkulation im Rahmen einer Sepsis aus und die PVD nimmt ab, erhöht sich die Diffusionsdistanz für die restlichen Kapillaren ( $d_2$ ). Dies verdeutlicht die wichtige Rolle der PVD im Rahmen des Sauerstofftransportes.[60]

Sakr et al. kamen zu den gleichen Ergebnissen und legten in ihrer Studie ein besonderes Augenmerk auf den Zeitfaktor. Sie stellten fest, dass in den ersten 24h nach Krankheitsbeginn bei allen Patienten ähnlich pathologische Mikrozirkulationsparameter gemessen wurden, dass sie bei Überlebenden nach 24h jedoch rückläufig wurden und somit einen guten Prognosefaktor darstellten. [66] Die sublinguale Schleimhaut eignet sich gut für OPS-Untersuchungen, da sie leicht zugänglich ist. Um festzustellen, inwieweit die sublinguale Mikrozirkulation mit der Durchblutung anderer Organe korreliert, verglichen Creteur et al. den sublingualen und den gastralen  $pCO_2$  mit OPS-Sequenzen der sublingualen Mikrozirkulation bei septischen Patienten. [67] Die beiden  $pCO_2$ -Werte korrelierten gut und legten nahe, dass eine sublinguale Hyperkapnie gut den metabolischen Status anderer Organe wiedergibt. Zugleich zeigte sich auch ein hoher Laktatlevel. Der sublinguale  $pCO_2$ -Wert nahm mit zunehmendem Kapillarfluss und vermehrtem Gefäßrecruitment wieder ab. Damit

eignet sich der sublinguale Blutfluss als gut zugängliche und nicht-invasive Messgröße zum Monitoring für die prognostisch wichtigen Änderungen der Mikrozirkulation in septischen Patienten.

Hasibeder et al. merken in einem Kommentar zu dieser Studie jedoch an, dass trotz der erstaunlichen Ergebnisse viele Fragen unbeantwortet bleiben. [68] Auch die Ergebnisse von Boerma et al. passen nicht unbedingt zu den Aussagen von Creteur. So konnte am Beginn der Studie bei Sepsispatienten mit Stoma keine Korrelation des Microvascular Flow Index (MFI) sublingual mit dem der intestinalen Schleimhaut oder mit den üblichen Parametern nachgewiesen werden. Erst als sich die Mikrozirkulation normalisierte, wurden auch die MFI-Werte vergleichbar. [69] In einer weiteren Studie konnten sie auch keinen Zusammenhang von sublingualen Änderungen der Mikrozirkulation und dem rektalen und kutanen Temperaturunterschied im Rahmen einer Sepsis feststellen. [70]

Nicht nur bei septischen Patienten zeigten sich Veränderungen der Mikrozirkulation, auch bei Subarachnoidalblutungen, Herzfehlern oder Myokardinfarkten wurden auffällige Werte verzeichnet. [56-57] Beim hypovolämischen Schock änderte sich im Gegensatz zum septischen Schock jedoch weder die Blutflussgeschwindigkeit noch verloren die Gefäße die Möglichkeit zur Regulation der Perfusion [59]. Elbers et al. führten eine Klassifikation des veränderten Blutflusses und dessen Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern ein. [58]

Klasse	Beobachtete Hämodynamik	Beobachtet bei folgenden Krankheitsbildern
1	Stagnierend	Reanimation bei Sepsis
2	Kontinuierlich/Ausfall einzelner Kapillaren	ECMO, Bypass-OPs
3	Kontinuierlich/Stagnierend	Reanimation bei Sepsis, Reperfusionsschäden, Sichelzellanämie, Malaria
4	Hyperdynamisch/Stagnierend	Reanimation bei Sepsis
5	Hyperdynamisch	Reanimation bei Sepsis, Anstrengung

Klassifikation des veränderten, mikrozirkulatorischen Blutflusses beim distributiven Schock

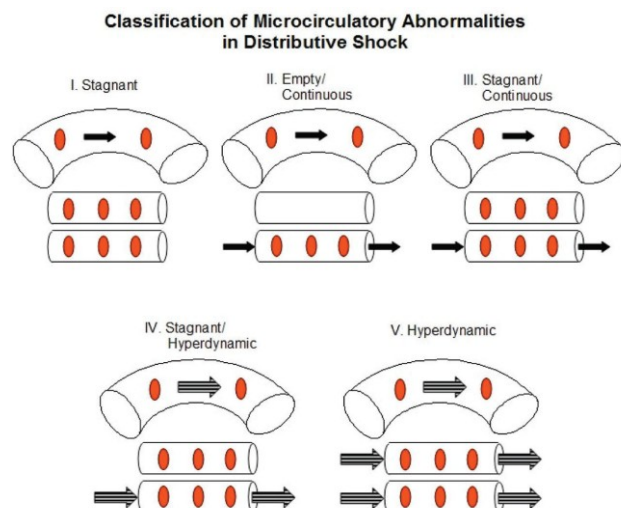


Abb. 9 Elbers et al., Mechanism of critical illness : classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. Critical Care 2005 [58]

Einige Therapieoptionen zur Wiederherstellung einer funktionstüchtigen Mikrozirkulation werden im Klinikalltag angewandt. Dabei kommen Volumensubstitution, Erythrozytenkonzentrate, iNOS-Inhibitoren und Steroide zum Einsatz. Desweiteren finden Vasodilatoren – wie Prostacyclin und Dobutamin – und Vasopressoren ihre Anwendung. Ein neueres Medikament ist das aktivierte Protein C (APC). Am effektivsten ist eine gut konzipierte Kombinationstherapie. [60, 62] In einer Fallstudie führte auch eine Thrombolysetherapie zum Erfolg. [58] Ebenso zeigte die Applikation von Insulin einen Einfluss auf die Mikrozirkulation. Wie bereits erwähnt, konnte die topische Anwendung von Acetylcholin den Normalzustand völlig wiederherstellen. Dieser Effekt wurde auch bei Nitroglycerin beobachtet. [57]

### **2.3.2. ENTWICKLUNG UND AUFBAU DER KUTANEN MIKROZIRKULATION**

Um Aussagen über Veränderungen der Mikrozirkulation der Haut zu treffen, ist es unerlässlich, sich zuerst mit der Entstehung und dem physiologischen Aufbau dieser Strukturen zu beschäftigen. In diesem Falle ist besonders die kutane Mikrozirkulation von Interesse.

Zahlreiche Veränderungen finden beim Aufbau dieser feinen Strukturen statt. Circa 45 Tage nach der Befruchtung sind Blutgefäße in der Muskelschicht unter der Haut erkennbar. Im

dritten Gestationsmonat finden wir noch keine Gefäße in der Dermis. Diese umfasst zu diesem Zeitpunkt nur zwei Zellreihen, deren Ernährung durch Diffusion durch ein gelatineartiges Bett aus Mesenchymalzellen gewährleistet wird. Während der nächsten Wochen entstehen subkutane Gefäße, die sich im Folgenden mit dermalen Gefäßen verbinden. Hier zeigen sich auch schon deutlich die Unterschiede zwischen den großlumigen, versorgenden Gefäßen und dem dichten, kleinlumigen Kapillarbett. Im vierten Gestationsmonat kann man die subkutanen Gefäße bereits als Arterien oder Venen erkennen. Am Übergang zum fünften Monat haben sich ein oberflächlicher Plexus, der die Epidermis versorgt, und ein tieferer Plexus, der vor allem um Haarfollikel und Schweißdrüsen ein verdichtetes Netz aufweist, gebildet. Im fünften Monat entstehen neue Gefäßformationen überwiegend durch Knospung und Endothelwanderung von bereits bestehenden Gefäßen. Der untere Plexus wird weitmaschiger, der obere Plexus jedoch bleibt sehr dicht, wobei Kapillaren diese beiden Netze verbinden. Ein reifer Gefäßbaum ist zum ersten Mal im siebten Gestationsmonat erkennbar, beginnend an der Kopfhaut, an Händen und Füßen.

Auch nach der Geburt ist die Umstrukturierung noch nicht abgeschlossen. Bei der Geburt zeigen sich in der Haut noch fast keine Kapillarschlingen. Es besteht ein dichtes, ungeordnetes Kapillarnetzwerk, dass in den Hautfalten noch engmaschiger ist. Nach der ersten Lebenswoche werden die Strukturen geordneter und erste Kapillarschlingen zeichnen sich ab. Klar definierte Kapillarschlingen können frühestens in der vierten Lebenswoche beobachtet werden. In der vierzehnten bis siebzehnten Lebenswoche zeigen sie sich in allen Hautarealen. Entzündungen beschleunigen den Umbauprozess.

Die zahlreichen Umbauvorgänge sind vor allem von dem Blutfluss abhängig. Schlecht durchblutete Gebiete atrophieren, gut durchblutete Gebiete wachsen. Dabei entwickeln sich Arterien rascher und vorhersehbarer als Venen, wobei die Notwendigkeit für stabilere, muskulösere Gefäße, die dem höheren Druck und dem schnelleren Fluss gewachsen sind, den Ausschlag gibt. Demgegenüber zeigen venöse Strukturen zahlreiche Variationen und einen zum Teil inkompletten Umbau. Die Flussrichtung kann mehrmals wechseln. Im späteren Leben nimmt das Potential zur Reorganisation der Gefäße immer mehr ab, auch wenn kommunizierende Gefäße ein Leben lang bestehen und auch bei der Wundheilung als Kollateralkreisläufe einen entscheidenden Beitrag leisten.

Als weiterer Einflussfaktor auf die Geschwindigkeit des Remodellings hat sich die Hauttemperatur erwiesen. Eine Kühlung beschleunigt die Reifung, Langzeitkühlung jedoch unterdrückt sie. Erklärungen hierfür finden sich in der Vasokonstriktion, der reduzierten

metabolischen Aktivität und einer erhöhten Blutviskosität. Das Blut von Neugeborenen zeichnet sich durch einen hohen Hämatokrit, eine verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten und einen verminderten Sauerstoffpartialdruck aus. Die hohe Proliferationsrate der Dermis und Epidermis ziehen jedoch einen erhöhten Sauerstoffbedarf nach sich. Deshalb erhöht sich die Permeabilität der Gefäße, eine Tatsache, die zusammen mit dem niedrigen osmotischen Druck zu einer erhöhten Transudation von Flüssigkeit führt, was wiederum den Hämatokrit weiter erhöht. Kälte fördert diesen Kreislauf, der zu einer Stasis in den superfiziellen Gefäßen führen kann. [71]

### **2.3.3. MIKROZIRKULATION UNTER HYPERKAPNIE**

Simmons et al. haben sich intensiv mit dem Einfluss von Hypoxie und Hyperkapnie auf die kutane Mikrozirkulation auseinandergesetzt. [72] Beide Phänomene beeinflussen den Sympathikus und die glatte Gefäßmuskulatur und stellen damit eine Herausforderung an die Homöostase dar. Deshalb untersuchten die Autoren die Antwort der Gefäßmuskulatur auf Hypoxie, Hyperkapnie und Hyperpnoe. Es zeigte sich eine moderate Vasodilatation sowohl unter hypoxischen als auch unter hyperkapnischen Bedingungen. Im Gegensatz zur Hypoxie, die unabhängig vom Sympathikus wirkte, spielte bei Hyperkapnie eine Down-Regulation der adrenergen Vasokonstriktion eine entscheidende Rolle.

Komori et al. führten in vivo Untersuchungen an Kaninchen durch, um den  $p\text{CO}_2$ -Bereich, in dem eine periphere Mikrozirkulation noch aufrechterhalten werden kann, zu ermitteln. [73] Eine Erhöhung von 20 mmHg auf 80 mmHg brachte eine deutliche Zunahme des Gefäßdurchmessers, der Blutflussgeschwindigkeit und der Flussrate mit sich. Das Schlagvolumen erhöhte sich ebenfalls leicht. Sobald der  $p\text{CO}_2$  einen Wert von 100 mmHg überschritt, fielen alle Werte wieder ab. Ab einem Wert von über 150 mmHg waren alle Variablen signifikant unter den Kontrollwerten, was vermutlich an einem pH-Abfall unter 6,9 lag. Der Cardiac Output (CO) war zu diesem Zeitpunkt erst leicht abgefallen, was vermuten lässt, dass eine ausreichende Organversorgung immer noch möglich war. Alle Tiere überlebten sogar eine extreme Hyperkapnie bis zu 250 mmHg.

Viele Studien beschreiben eine Vasodilatation bei hyperkapnischer Azidose. Manche schreiben diesen Effekt in erster Linie einer Hyperkapnie zu [74-75], andere sehen eine synergistische Wirkung von Azidose und Hyperkapnie. [76-79] Die Dilatation läuft in zwei zeitlichen Abschnitten ab. Nach einer ersten ausgeprägten Dilatation folgt innerhalb zehn Minuten eine reflektorische Konstriktion, die jedoch nicht den Ausgangslevel erreicht, sodass letztendlich eine Vasodilatation resultiert. [77-78] Im Gegensatz dazu wurde am Skelettmuskel eine dauerhafte Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskulatur beobachtet und dies auf Endothelschwellung, die Aktivierung von purinergen oder von  $\alpha_2$ -Rezeptoren zurückgeführt. [80-82] Malvin berichtet von einer verminderten Flussgeschwindigkeit bei steigenden  $p\text{CO}_2$ -Werten. Auf die perfundierte Gefäßdichte (PVD – perfused vessel density) zeigte sich kein Einfluss. [83] Der Mechanismus, über den eine erhöhte  $\text{CO}_2$ -Konzentration eine Vasodilatation bewirkt, ist noch nicht bis ins letzte Detail verstanden. Eine leichte Hyperkapnie führt über die Aktivierung von ATP-sensitiven  $\text{K}^+$ -Kanälen zu einer Vasodilatation, die vermutlich durch die extrazelluläre Änderung der Ionenkonzentration ausgelöst wird und nicht durch die  $\text{CO}_2$ -Moleküle selbst. [84] Hyperkapnie beeinflusst die Vasodilatation sowohl direkt als auch indirekt über eine Aktivierung des Sympathikus. [85] Eine durch Hyperkapnie ausgelöste Vasodilatation kann durch eine Hyperoxie aufgehoben werden, da diese die stärkeren vasoaktiven Eigenschaften besitzt. [86]

Speziell der Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf die intraparenchymalen Arteriolen im Gehirn war das Thema zahlreicher Studien, nicht zuletzt im Rahmen der Hirnblutungen als diskutierte Nebenwirkungen unter permissiver Hyperkapnie. Es hat sich gezeigt, dass die dilatatorische Wirkung von  $\text{CO}_2$  auf zerebrale Gefäße deutlicher ausgeprägt ist als auf periphere. [87] Hudetz et al. führten eine Fensterung der Schädeldecke durch und betrachteten intravital den Zusammenhang zwischen Hyperkapnie und Hirndurchblutung über dem parietalen Kortex von Ratten. [88] Dabei wurde ein Teil der Versuchstiere einer mäßigen Hypoxie ausgesetzt und ein anderer Teil mit steigenden  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen beatmet. Unter physiologischen Bedingungen zeigte sich ein schneller Blutfluss durch zahlreiche, gewundene Kapillaren, wobei der Blutfluss offensichtlich sehr heterogen war. Während hypoxische Bedingungen vorlagen, stieg die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten (red blood cell velocity: RBC-vel.) deutlich an. Auch bei den Versuchstieren der Hyperkapniegruppe nahm die Blutflussgeschwindigkeit deutlich zu. Stiegen die  $p\text{CO}_2$ -Werte jedoch auf extreme Werte an, waren die Änderungen sehr variabel, zum Teil zeigte sich nur wenig Änderung in der RBC-vel. Wie schon in früheren Studien vermutet, zeigte sich hierbei eine zunehmende Homogenisierung der Kapillarperfusion. Gefäße, in denen der Blutfluss bereits sehr schnell

war, erfuhren keine Steigerung im Gegensatz zu denen mit langsamem Fluss. Eine vermehrte Rekrutierung von Kapillaren konnte nicht nachgewiesen werden. Harkin et al. [89] verzeichneten eine signifikante Zunahme des Gefäßdurchmessers in Abhängigkeit von einem steigenden  $p\text{CO}_2$ -Level. Ebenso verhielt es sich bei fallenden Werten. Ein Abfall des pH bewirkte eine lineare Zunahme des Durchmessers. Da es sich bei dieser Studie um eine in vitro Untersuchung handelt, sind die Ergebnisse möglicherweise nicht auf die klinische Situation übertragbar.

Im Zusammenhang mit IVH haben Kaiser et al. den Einfluss der Hyperkapnie auf die Autoregulation der zerebralen Blutgefäße untersucht. [45] Es handelt sich dabei um einen essentiellen Mechanismus, der trotz Blutdruckschwankungen die Hirndurchblutung auf einem bestimmten Niveau hält. In Tierversuchen zeigte sich eine eingeschränkte Autoregulation während permissiver Hyperkapnie. Tatsächlich brachte Hyperkapnie auch bei Patienten eine zunehmend eingeschränkte Autoregulation mit sich. Allerdings räumen die Autoren ein, dass auch eine extreme Hypokapnie die gleiche Folge haben kann. Bei extrem niedrigen  $p\text{CO}_2$ -Werten (weniger als 17 mmHg) in den ersten drei Tagen nach Geburt zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für PVL, periventrikuläre Zysten, IVH und Zerebralparenzen. Die Frage nach dem optimalen  $p\text{CO}_2$ -Bereich blieb bestehen.

Eine genauere Betrachtung der Vasodilatation unter Hyperkapnie zeigte, dass im Gegensatz zu einer erhöhten Hirndurchblutung keine Dilatation der Koronararterien bestand, der über den zu erwartenden Effekt bei vermehrter kardialer Auswurfleistung hinausging. Hypokapnie dagegen führte zu einer vergleichbaren Vasokonstriktion in Herz und Gehirn. [90] Bereczki et al. kamen bei Untersuchungen von Hyperkapnie und Mikrozirkulation zu demselben Ergebnis wie Hudetz: Die erhöhte Durchblutung der zerebralen Gefäße ist in erster Linie mit einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit assoziiert und nicht mit einem erhöhten recruitment von Gefäßen. [91]

Schock – vor allem der septische Schock – zählen auf Intensivstationen zu den häufigsten Todesursachen, bei denen mikrozirkulatorische Veränderungen entscheidend sind. Der  $p\text{CO}_2$ -Gehalt im Gewebe hat sich hierbei als guter Indikator erwiesen. Fries et al. haben simultan  $p\text{CO}_2$ -Veränderungen an der Magen- und Mundschleimhaut gemessen und dabei mittels OPS mikrozirkulatorische Parameter untersucht. Sie präparierten Ratten, indem sie eine Zökum-Ligatur und Darmperforation durchführten, um das Modell eines zirkulatorischen Schocks während einer Sepsis zu erstellen. [92] Als Arbeitshypothese stellten sie eine mit steigendem  $p\text{CO}_2$  korrelierende Verminderung des Blutflusses in Mund- und Magenschleimhaut auf.

Tatsächlich zeigte sich ein signifikant reduzierter Flow mit zunehmender Hyperkapnie, allerdings in erster Linie in Blutgefäßen mit einem Durchmesser unter 20µm. Größere Gefäße waren erst wenige Stunden vor dem Tod minimal betroffen. Daraus folgt der Schluss, dass in erster Linie Kapillaren von Zirkulationsstörungen betroffen sind. Allerdings hatte sich in früheren Studien gezeigt, dass auch eine schwere Hypokapnie die Kapillarperfusion im ZNS beeinträchtigt hatte.

Eine Ausnahmestellung in Bezug auf erhöhte pCO<sub>2</sub>-Werte hat die pulmonale Mikrozirkulation. Die intrapulmonalen Arterien sind resistent gegenüber dem vasodilatatorischen Effekt von CO<sub>2</sub>. Dort führen diese zu einer Vasokonstriktion. Der Hintergrund liegt darin begründet, dass ein effektiverer Gasaustausch stattfindet, wenn nur die belüfteten Areale durchblutet werden. Dieser Mechanismus nennt sich hypoxische Vasokonstriktion. [93] Fehlen Endothelzellen, die durch NO-Produktion eine Vasodilatation bewirken können, wird diese Konstriktion noch verstärkt. [94] Besonders in utero spielt dieser Effekt eine entscheidende Rolle. [95] Bezüglich der Auswirkung einer durch Hyperkapnie verstärkten hypoxischen Vasokonstriktion existieren widersprüchliche Studienergebnisse. Die Resistance der neonatalen Lunge ist extrem hoch. In diversen Studien wurde nach einer Hyperkapnie in den ersten Lebenstagen ein späterer pulmonaler Hochdruck beschrieben. [94, 96] Andere Studien zeigten einen Benefit der verstärkten hypoxischen Vasokonstriktion für das Ventilations-Perfusions-Verhältnis. Zudem bewirkte die begleitende Azidose einen Schutz der endothelialen Barrierefunktion, die bei isolierter Hyperkapnie zu vermehrten Lungenödemen geführt hatte. [97]

#### **2.3.4. WEITERE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE MIKROZIRKULATION**

Die Mikrozirkulation stellt ein äußerst komplexes System dar und reagiert auf vielerlei Einflüsse. Interessanterweise besteht kein enger Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Mikrozirkulation. Studien zeigten, dass das Anheben des mittleren arteriellen Druckes (MAP – mean arterial pressure) von 60 mmHg auf 90 mmHg keine signifikanten Veränderungen der Mikrozirkulation zur Folge hatte. Dennoch fielen in der Folge dieser Erhöhung deutliche



Unterschiede beim einzelnen Individuum auf. Dies verdeutlicht die große individuelle Variabilität der Mikrozirkulation auf therapeutische Interventionen. [98]

Stark et al. haben gezeigt, dass auch das Geschlecht die Mikrozirkulation beeinflusst. [99] Männliche Neugeborene in der 24. bis 28. Gestationswoche zeichnete gegenüber weiblichen ein erhöhter basaler Fluss in der 24. Lebensstunde aus. Nach 120 Stunden hatte sich der Blutfluss in beiden Geschlechtern angeglichen. Dies passt zu der Beobachtung, dass bei männlichen Frühgeborenen ein vermehrter Bedarf an inotropischer Medikation und eine höhere Inzidenz an persistierendem Hypertonus bestehen. Eine unterschiedliche Regulation könnte dies erklären.

Auch die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates verändert die Mikrozirkulation. OPS-Messungen zwei Stunden nach einer Bluttransfusion bei Frühgeborenen zeigten eine signifikante Steigerung der FVD (Functional Vessel Density) und nochmals nach 24 Stunden. Gefäßdurchmesser, RBC-Vel. und Fluss änderten sich nicht. Auch in den klinischen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. [100] Es ist noch nicht klar, inwieweit das Alter der transfundierten Erythrozyten und ihre Interaktion mit dem Endothel oder anderen Blutzellen die Mikrozirkulation beeinträchtigen könnten. [57]

In einer weiteren Studie von Genzel-Boroviczény et al. verbesserte sich die Hautdurchblutung von Frühgeborenen nach Erhöhung der Inkubatortemperatur von der neutralen Temperatur von 36,5°C auf die komfortable Temperatur, die eine minimale Differenz zwischen Bauch- und Extremitätentemperatur erlaubt ( $< 2^{\circ}\text{C}$ ). Allein Kinder mit gestörter Mikrozirkulation zeigten dadurch eine verbesserte Durchblutung der Extremitäten. [101] Die Gefäße der Haut lassen sich nach ihren Aufgaben einteilen. Zum einen gibt es Gefäße für Thermoregulation, zum anderen jene für die Ernährung. Sie unterscheiden sich in ihrer Reaktion auf lokale Erwärmung. Untersuchungen am menschlichen Ellbogen, wo sich ausschließlich für die Ernährung vorgesehene Kapillaren befinden, zeigten, dass die Kapillaren innerhalb von fünf Minuten fast vollständig dilatieren. [102] Auch bei Frühgeborenen ist die Fähigkeit zur Regulation der Hautdurchblutung bereits vorhanden. In der Phase der Gewichtszunahme zeigt sich ein besonders hoher Basalfluss. Eine Hauterwärmung führte bei reifen und unreifen Kindern zum gleichen maximalen Anstieg. [103]

Der Einfluss von Medikamenten auf die Mikrozirkulation ist nicht zu vernachlässigen. So erhöhten Benzodiazepine den kutanen Blutfluss und die RBC-vel. aufgrund eines

vasodilatatorischen Effektes. [104] Eine Anästhesie mit Propofol dagegen reduzierte den sublingualen Blutfluss für die Dauer der Infusion. [56, 98]. Hydrocortison verbesserte die mikrozirkulatorische Perfusion zwar nur leicht jedoch andauernd und unabhängig von Blutdruckschwankungen. [98]

## **2.4. SDF-IMAGING**

### **2.4.1. ENTWICKLUNG DER TECHNIK**

Der erste Schritt zur Beurteilung der Mikrozirkulation wurde mit der intravitalen Mikroskopie (IVM) mittels Transillumination gemacht. Für die Anwendung am Patienten ist diese Methode nicht geeignet. Die fluoreszierenden Mittel sind für Versuche am Menschen nicht zugelassen. Zudem funktioniert die Methode nur an dünnen Schichten wie z.B. der Rückhautkammer des Hamsters, so dass eine Untersuchung von z.B. Organen nicht ohne Weiteres möglich ist.[105]

Die Kapillarmikroskopie – auch Kapillaroskopie oder Nailfold Videomicroscopy genannt – brachte die Forschung in dieser Hinsicht weiter und verkörperte über lange Zeit den Gold-Standard. Sie erlaubte die Anwendung in vivo an leicht zugänglichen Oberflächen wie beispielsweise am Nagelbett. Dabei wird die Übergangszone von Nagel und Nagelhaut mit Öl benetzt und kann dann durch das reflektierte Licht unterm Mikroskop betrachtet werden. Man fand Veränderungen der Mikrozirkulation z.B. bei Sepsis, hämorrhagischem Schock oder Herzinsuffizienz. Problematisch ist jedoch, dass diese Körperbereiche extrem anfällig für Temperaturschwankungen und vasokonstriktive Substanzen, wie zum Beispiel Nikotin sind. Dies erschwerte verlässliche Aussagen über die Mikrozirkulation des Gesamtorganismus. [106]

Die Laser-Doppler-Technik bewährte sich in einigen Studien. Hier wird ein Laserstrahl in zwei Strahlen geteilt, die sich am Messpunkt wieder kreuzen. Fließt z.B. ein Erythrozyt durch den Messpunkt wird ein Streusignal erzeugt, das eine Berechnung der Geschwindigkeit zulässt. Hier limitiert sich jedoch auch die Aussagekraft. Die Doppler-Technik liefert nur einen Durchschnittswert der Flußgeschwindigkeit aller Gefäße und geht nicht auf die für die Mikrozirkulation typische Heterogenität ein. Bisher wird diese Technik v.a. in der Ophtalmologie, Dermatologie und Neurochirurgie angewandt. [106]

Von Cytometrics, Inc. wurde die Methode des Orthogonal Polarization Spectral (OPS) Imaging entwickelt. [107] Dabei wird linear polarisiertes, grünes Licht der Wellenlänge 548nm (durch Spektralfilter bestimmt) erzeugt und ins Gewebe ausgesandt. Im Gewebe wird das Licht gestreut, nach ca. zehn Streuvorgängen ist das Licht depolarisiert. Das Licht, das sich bereits an der Hautoberfläche gebrochen hat, bleibt dagegen polarisiert. Dieser Anteil

kann im Gegensatz zum depolarisierten Licht den orthogonalen Polarisator nicht passieren. Nur dieses gestreute Licht gelangt durch einen Analyzer wieder zurück in die Kamera und bildet so die Mikrozirkulation ab. In der Tiefe des Gewebes entsteht eine virtuelle Lichtquelle. Die Erythrozyten absorbieren das Licht und stellen somit die Mikrozirkulation als Negativbild dar. Die Wellenlänge wurde so gewählt, dass sie einen Kompromiss zwischen dem isosbestischen Punkt der maximalen Absorption (420 nm) und der optimalen Eindringtiefe (810 nm) gewählt ist. Die Eliminierung des an der Oberfläche reflektierten Lichts verbesserte die Qualität deutlich. Da nur mehrfach gestreutes Licht depolarisiert, werden auch die tiefen Strukturen dargestellt. [105, 108]

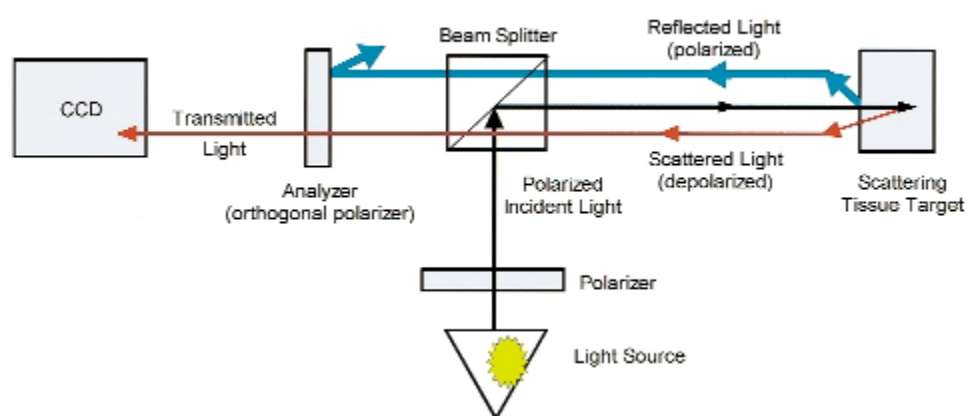


Abb. 10: Funktionsprinzip OPS-Imaging [108]

Ein Nachteil dieser Technik war, dass reflektiertes und emittiertes Licht durch den gleichen Lichtleiter fließen. Daraus resultierte eine eingeschränkte Bildqualität v.a. der Kapillaren. Die neueste Weiterentwicklung dieser Technik, das Sidestream Dark Field (SDF) Imaging, besteht deswegen aus zwei isolierten Lichtleitern. Auch diese Technik beruht auf der Absorption von Licht durch Erythrozyten und der Lichtstreuung im Gewebe. Mehrere konzentrische Dioden erleuchten das Gewebe ebenfalls mit grünem Licht. Die Linse liegt zentral und ist optisch von der Lichtquelle isoliert. Das Licht wird also seitlich ausgesandt (Sidestream). Damit wird die Verzerrung des Bildes durch reflektiertes Licht von der Hautoberfläche im Lichtleiter vermindert und die Abbildungsqualität verbessert. Die einzelnen Erythrozyten zeichnen sich hier deutlich als dunkle, granulierte Strukturen vor einem hellen Hintergrund ab. Damit lassen sich auch rollende Leukozyten gut beobachten. Die Wellenlänge (530 nm) wurde im Gegensatz zum OPS-Imaging so gewählt, dass sie zu dem isosbestischen Punkt im Absorptionsspektrum von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin korreliert, um eine optimale Absorption unabhängig vom Oxygenierungszustand

zu gewährleisten. Die Eindringtiefe ist dafür etwas niedriger. Um eine scharfe Abbildung bewegter Strukturen zu gewährleisten, senden die Leuchtelektroden gepulstes Licht synchron mit der Bildfrequenz des CCD-Sensor (Charge-Coupled Device = Bildsensor mittels innerem Photoeffekt) aus und generieren so einen stroboskopischen Effekt. [109]

Probleme dieser Bildgebung sind Druckartefakte und die Schwierigkeit, Geschwindigkeiten über 1 mm/s und damit in erster Linie den arteriellen Blutfluss zu messen. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde mittlerweile eine Halterung konstruiert, die das Gerät in einem festen Abstand zum Gewebe hält und sowohl Druck- als auch Bewegungsartefakte minimiert. Eine Bildanalyse mittels spatialer Korrelation ermöglicht die Messung von Geschwindigkeiten bis zu 20 mm/s. [107] Anwendung findet diese Technik in der Chirurgie, Notfallmedizin und Intensivmedizin, im Speziellen auch bei der Wundheilung, bei Diabetes, Sepsis und Schock.

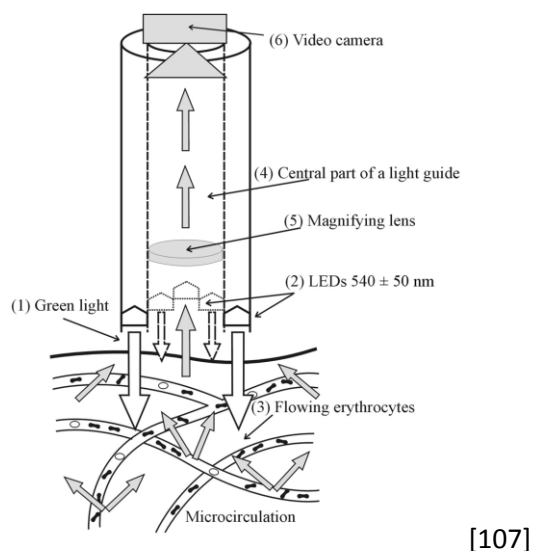
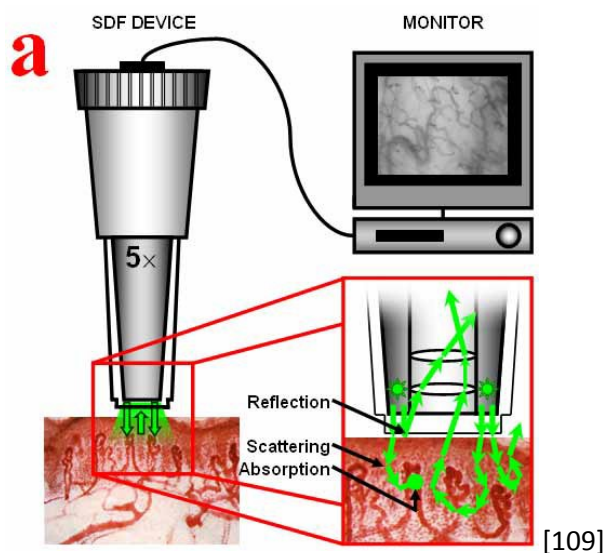


Abb. 11+12: Aufbau und Funktionsprinzip SDF-Imaging

### **2.4.2. VALIDIERUNG DER TECHNIK**

Nachdem die neue Technik der intravitalen Mikroskopie mittels OPS entstanden war, bestand der erste Schritt in der Validierung im Vergleich mit den bis dahin üblichen Methoden. Groner et al. verglichen in der Rückenfalte von Hamstern die Intravital-Fluoreszenz Mikroskopie mit der OPS-Technologie anhand der Messung der funktionellen Gefäßdichte. Es zeigte sich – auch in der Messung nach einer ischämischen Reperfusion – ein gleichwertiges Messergebnis. Auch die Kontrastierung zeigte keinen signifikanten Unterschied. [108] Da die Bildgebung bei OPS-Imaging von der Lichtabsorption der Erythrozyten abhängt, wobei bei der Fluoreszenz das Plasma abgebildet wird, untersuchten Harris et al. die beiden Messmethoden hinsichtlich Gefäßdurchmesser und funktioneller Gefäßdichte bei Hämodilution und niedrigem Hämatokrit. Versuchsmodell war auch hier die Rückenfalte des Hamsters. Es zeigte sich, dass sich OPS-Imaging über eine große Spannbreite von Hämatokritwerten als Messmethode eignet. Erst bei einem Hämatokrit von 25% des Ausgangswertes verschlechterte sich die Bildqualität aufgrund von Ödembildung im Gewebe und die funktionelle Gefäßdichte nahm signifikant ab. Demgegenüber reagierten klinische Parameter wie Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck schon bei 40% des Ausgangswertes auf den insuffizienten Sauerstofftransport. Dem Problem, dass bei niedrigen Hämatokritwerten weniger Erythrozyten einen Negativkontrast auslösen und damit Gefäße schlechter abgebildet werden, kann zum Teil durch ein Übereinanderlegen der Bildsequenzen begegnet werden.

Bei vergleichbaren Ergebnissen der funktionellen Gefäßdichte zeigte sich ein kleiner Unterschied der beiden Messmethoden. Der bis zu 4µm schmalere Gefäßdurchmesser, der zum Teil bei OPS-Imaging im Vergleich zur Fluoreszenz gemessen wird, liegt ebenfalls in der Messmethode begründet. Da OPS die Erythrozyten abbildet, fehlt die bis zum 1µm dicke Plasmaschicht an der Endothelmembran. Zudem kommt es bei der Fluoreszenzmessung zu Brechung an Grenzflächen, was eine Überschätzung des Durchmessers bis zu 10% ausmachen kann. [110]

Wie bereits oben erwähnt, ist die Fluoreszenzmessung im Menschen nicht möglich. Es war deshalb nötig die neue Technik auch mit der Nagelhaut-Mikroskopie als etabliertes Verfahren zu vergleichen. Mathura et al. testeten deshalb beide Messverfahren an zehn männlichen Nichtrauchern unter kontrollierten Haut- und Raumtemperaturbedingungen sowohl vor als

auch nach venösem Gefäßverschluss. Es zeigten sich vergleichbare Werte bei der Geschwindigkeits- und Durchmessermessung bei besserer Bildqualität des OPS-Imaging. [111]

Nach der Weiterentwicklung der Technik stellten Goedhart et al. [109] Bildsequenzen des OPS-Imaging Sequenzen gegenüber, die durch SDF-Imaging gewonnen wurden. In einem ersten Schritt wurden dabei Gefäßdurchmesser und Geschwindigkeit der Erythrozyten bei zehn gesunden Nichtrauchern in der Nagelhaut gemessen. Um Confounder zu vermeiden wurde Medikamenteneinnahme sowie Kaffeegetränk ausgeschlossen und die Hauttemperatur streng überwacht. Die Messungen erfolgten in Ruhe, bei venösem und bei arteriellem Gefäßverschluss. Die ermittelten Werte der beiden Methoden zeigten keinen signifikanten Unterschied. In einem zweiten Schritt wurden bei zwei Versuchspersonen sublingual identische Gefäßareale zum Vergleich der Bildqualität herangezogen. Dafür wurde ein eigener Quantifikationsscore geschaffen um die Bildqualität der Kapillaren und Venolen als wichtigste Gefäße für die funktionale Information zu messen. Zu Grunde wurden hier die Graustufenabstimmungen und die räumliche Darstellung gelegt. Die SDF-Sequenzen zeigten eine deutlich bessere Bildqualität mit schärferen Kontrasten der Kapillaren, deutlicheren Abbildungen der Erythrozyten und Leukozyten und weniger Verschwommenheit durch Bewegung. Als Ursache hierfür wurden in erster Linie der stroboskopische Effekt und die geringere Eindringtiefe des SDF-Imaging angenommen. Als zusätzlichen Vorteil benötigt ein Gerät mit SDF weniger Strom als mit OPS, das auf sehr starke Lichtquellen angewiesen ist und ist damit im klinischen Alltag leichter einzusetzen.

Genzel-Boroviczény et al. [112] untersuchten die transkutane Anwendung von OPS-Imaging an Neugeborenen. Die physiologischen Gegebenheiten sind hier etwas anders als beim Erwachsenen. Die kardiale Auswurfleistung im Verhältnis zur Körpergröße ist viel höher als normal und kann unter Stressbedingungen nicht mehr wesentlich gesteigert werden. Die Hautdurchblutung ist im Verhältnis zum Sauerstoffverbrauch sehr hoch. Daher setzte es sich diese Studie zum Ziel, die Messbarkeit von RBC-vel., Gefäßdurchmesser und Gefäßdichte in der Haut von reifgeborenen und frühgeborenen Kindern nachzuweisen. Dabei war die dünnere, gut durchblutete Haut der Frühgeborenen besser für die Untersuchung geeignet, am günstigsten erwies sich die Haut am inneren Oberarm. Die Parameter unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen, allerdings zeigte sich am fünften Lebenstag der Frühgeborenen eine deutlich erhöhte Geschwindigkeit im Vergleich zum ersten Lebenstag. Es ergab sich keine Korrelation von Gefäßdichte oder Gefäßdurchmesser mit Gestationsalter, Herzfrequenz oder

Blutdruck. Auch zwischen Inkubatortemperatur und Blutflussgeschwindigkeit fand sich kein Zusammenhang. Allerdings nahm mit zunehmendem Hämatokrit die Blutflussgeschwindigkeit ab.

### **2.4.3. OPTIMIERUNG DER AUSWERTUNG**

OPS-Imaging erlaubt das Monitoring wichtiger Parameter der Mikrozirkulation. Zum Einen ist das die Gefäßdichte. Man muss hier unterscheiden zwischen der Totalen Gefäßdichte (Total Vessel Density, TVD) und der Perfundierten oder Funktionellen Gefäßdichte (Perfused oder Functional Vessel Density). Berechnet werden sie aus der Oberfläche und der Länge des Gefäßnetzes. Die funktionelle Gefäßdichte, die nur die Gefäße mit Blutfluss beinhaltet, ist der entscheidende Parameter und ein gutes Maß für die Versorgung des Gewebes mit Nährstoffen und für das Sauerstoffangebot. [113] Um die Ergebnisse, die mehr oder minder subjektiv durch den Auswerter beeinflusst sind, vergleichbar zu machen, haben De Backer et al. [64] einen Score entwickelt. Sie teilen das Bild durch drei horizontale und drei vertikale Linien, dividieren die Anzahl der kreuzenden Gefäße durch die totale Länge der Linien und erhalten so ein weiteres Maß für die Gefäßdichte, den DeBacker-Score.

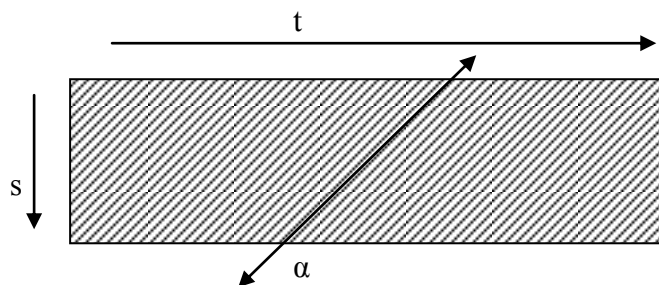
Eine weitere Einteilung ordnet die einzelnen Gefäße in fünf verschiedene Flowkategorien – hyperdynamisch, kontinuierlich, träge, intermittierend und stagnierend – ein. Die Einteilung erfolgt semi-quantitativ durch den Untersucher. Dabei fließen nur die ersten drei Kategorien in die FVD ein. Damit lässt sich der proportionale Anteil der perfundierten Gefäße (Proportion of Perfused Vessels, PPV) berechnen.

Entscheidend ist auch die Verteilung der Gefäße hinsichtlich ihres Gefäßdurchmessers. Hier gibt es vier Kategorien (klein, mittel, groß und sehr groß). Auch diese Unterkategorien werden gemäß ihres Flows eingeteilt und der perfundierte Anteil errechnet. Die Heterogenität der Gefäßdurchmesser ist ein entscheidendes Maß für verschiedene Krankheitsbilder, z.B. die Sepsis, wie bereits an anderer Stelle erläutert.

Als letzte Möglichkeit besteht die Möglichkeit die Geschwindigkeit der Erythrozyten quantitativ zu messen. Dabei wird ein einzelnes Gefäß herausgegriffen und mittels Zeit-Ort-



Diagramm über die Steigung der Geraden die Geschwindigkeit bestimmt. Dies ist sowohl automatisch als auch manuell möglich.



Grafik 2: Schema Geschwindigkeitsmessung:  $t$ =Zeit,  $s$ =Weg,  $\alpha$ =Geschwindigkeit

Die weißen Linien entstehen dabei durch Plasmagaps, die schwarzen durch Erythrozyten. Um eine möglichst genaue Geschwindigkeit zu erhalten sind deshalb lange, gerade Gefäßabschnitte notwendig und eine möglichst lange Videosequenz von guter Qualität ohne Bewegungs- oder Druckartefakte. Damit ergeben sich auch die Limitationen für die Geschwindigkeitsmessung. An einer weiteren Optimierung der Messung wird derzeit gearbeitet.

Auch die Darstellung von Leukozyten, die als weiße Strukturen, die an der Gefäßwand entlang rollen, in Erscheinung treten, kann von klinischer Bedeutsamkeit sein. Eine Stunde nach Einsatz der Herz-Lungenmaschine kam es zu einer fünffachen Erhöhung der Zahl von Leukozyten. Gleichzeitig zeigten sich erhöhte Laktatwerte, sodass diese Veränderungen möglicherweise für einen Ischämie-Reperfusionsschaden sprechen. [114]

Bei einer Konferenz 2007 haben sich Forscher, die sich v.a. im Bereich Mikrozirkulation und OPS engagieren, auf Gefäßdichte (FVD, DeBacker-Score), Perfusion (PPV) und Heterogenität (Durchmesser) als entscheidende Parameter geeinigt. Zudem empfehlen sie diese Werte nochmals speziell für die kleinen Gefäße ( $< 20\mu\text{m}$ ) zu bestimmen, da es sich hierbei um die Kapillaren handelt. Der Nutzen der Geschwindigkeitsmessung ist ihrer Meinung nach noch fragwürdig. Wichtiger als die absolute Geschwindigkeit für die ausreichende Gewebeversorgung ist ein homogener Flow. Sie empfehlen zusätzlich die Kalkulation des MFI. [115] Dieser Score wurde von Boerma et al. [116] zur genaueren Bestimmung der Perfusion entwickelt. Das Bild wird dafür in Quadranten eingeteilt und für jede Größenkategorie (small, medium und large) der vorherrschende Flowtyp (no flow=0, intermittent=1, sluggish=2 oder continuous=3) bestimmt. Die Summe wird dann durch die

Anzahl der Quadranten geteilt, in denen die entsprechenden Gefäßdurchmesser vorhanden sind. Dieser Score zeichnete sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit aus.

## **2.5. FRAGESTELLUNG**

Unsere Fragestellung war Teil der Studie *Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants* (PHELBI). Es handelt sich dabei um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie, die die Anwendung von permissiver Hyperkapnie bei extrem kleinen Frühgeborenen untersucht. Thome et al. stellten die Hypothese auf, dass durch höhere pCO<sub>2</sub>-Level das kombinierte Outcome von BPD und Tod verringert werden kann. Nach der Zuteilung mittels eines Randomisierungsservers in eine Hyperkapnie- und eine Normokapniegruppe gelten unterschiedliche pCO<sub>2</sub>-Zielbereiche für die beiden Gruppen, die schrittweise erhöht und zwei Wochen lang überwacht werden. In diesem Rahmen haben wir die Auswirkungen des erhöhten pCO<sub>2</sub> auf die Mikrozirkulation der Kinder mittels SDF-Imaging untersucht (Hyperkapniegruppe) und mit der Mikrozirkulation von Kindern verglichen, die nach normokapnischen Zielwerten beatmet wurden (Normokapniegruppe). Die Ernährung des Gewebes und dessen Versorgung mit Sauerstoff sind von zentraler Bedeutung und im Umkehrschluss können Störungen in diesem Bereich massive Probleme nach sich ziehen. Wir haben folgende Hypothese aufgestellt:

- Permissive Hyperkapnie beeinflusst durch die erhöhten pCO<sub>2</sub>-Werte die Mikrozirkulation hinsichtlich Gefäßdichte, Perfusion und Gefäßdurchmesser.

Um auszuschließen, dass verschiedene Beatmungsdrücke oder Beatmungsformen unsere Ergebnisse verfälschen, haben wir außerdem zwei weitere Hypothesen formuliert.

- Eine Änderung des PEEP um 1,5 cmH<sub>2</sub>O beeinflusst die Mikrozirkulation hinsichtlich Gefäßdichte, Perfusion und Gefäßdurchmesser nicht.
- Die Umstellung von konventioneller Beatmung auf eine HFO-Ventilation beeinflusst die Mikrozirkulation hinsichtlich Gefäßdichte und Gefäßdurchmesser nicht.

Mit dieser Studie sollen pathophysiologische Zusammenhänge aufgeklärt und grundlegende Wissenslücken geschlossen werden. Damit eröffnen sich ein besseres Verständnis der Mikrozirkulation und deren Einflussfaktoren. Mit diesem Wissen lassen sich die verschiedenen Beatmungsstrategien von einem neuen Blickwinkel betrachten und Auswirkungen der jeweiligen Behandlung besser abschätzen und einteilen.

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Voraussetzung für eine Studienteilnahme war die schriftliche Einwilligung beider Elternteile nach einer ausführlichen Aufklärung durch die Stationsärzte der neonatologischen Intensivstation. Die Einverständniserklärung umfasste sowohl die Teilnahme an der PHELBI-Studie als auch die Untersuchung der Mikrozirkulation mittels SDF. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität genehmigt.

#### **3.2. PATIENTENKOLLEKTIV**

Einschlusskriterien:

- Geburtsgewicht von 400–1000 g
- Gestationsalter von 23+0 SSW bis 28+6 SSW.
- Intubation innerhalb der ersten 24 Lebensstunden
- Randomisierung spätestens 12 Stunden nach Intubation über einen Randomisierungserver.

Nach der Randomisierung galten über die Dauer von 14 Tagen folgenden Zielbereiche für die beiden Gruppen:

#### **pCO<sub>2</sub>-Grenzwerte**

	Normokapnie	Hyperkapnie
Tag 1 bis 3	40-50mmHg	55-65mmHg
Tag 4 bis 6	45-55mmHg	60-70mmHg
Tag 7 bis 14	50-60mmHg	65-75mmHg

Tab. 1

Lagen zu hohe pCO<sub>2</sub>-Werte vor, wurde zunächst die Frequenz und nur bei fehlendem Erfolg auch der Beatmungsdruck erhöht. Im anderen Fall wurde bei zu niedrigen pCO<sub>2</sub>-Werten

zunächst der Beatmungsdruck erniedrigt und nur bei einem PIP von weniger als 14cmH<sub>2</sub>O auch die Frequenz. Bei schweren Nebenwirkungen wie interstitiellen Emphysemen, Pneumothoraces oder ähnlichem durften die Grenzen ausgesetzt werden. Im Studienprotokoll der PHELBI-Studie wurde ein Vorgehen bei der Versorgung von extrem kleinen Frühgeborene im Hinblick auf die Beatmung empfohlen, sowie die zu ergreifenden Maßnahmen, sollte es Schwierigkeiten geben, den CO<sub>2</sub>-Zielbereich einzuhalten.

Ausschlusskriterien:

- schwere angeborene Missbildungen
- chromosomale Aberrationen.
- Asphyxie, definiert als 10 min HF < 100 und eine Nabelschnur-pH < 7,0
- Hydrops
- Air leaks vor Randomisierung
- Entscheidung zur Einschränkung der lebenserhaltenden Therapie

Für das Patientenkollektiv unserer PEEP-Studie wurden die Kinder, die sich auch in der PHELBI-Studie befanden, erst nach Ablauf der vierzehn Tag für die PEEP-Messungen herangezogen. Sie waren zuvor in der Normokapniegruppe, um einen Confounder auszuschließen. Der PEEP wurde während konventioneller Beatmung für eine Stunde um 1,5-2 cmH<sub>2</sub>O verändert und jeweils zehn Minuten vor und nach Umstellung eine Messung der Mikrozirkulation durchgeführt.

### **3.3. PATIENTENDATEN**

Neben den wichtigsten Informationen zu Geburt und Schwangerschaft wurden bei jeder Messung die genauen Beatmungsparameter erhoben und die Vitalfunktionen notiert. Bei den Werten der zeitnahsten Blutgasanalyse – hierbei bevorzugt arterielle Proben – interessierten besonders die pCO<sub>2</sub>-Werte. Diese mussten in Zusammenschau mit den Beatmungseinstellungen betrachtet werden. So sprach ein niedriger pCO<sub>2</sub> bei minimaler Beatmung für eine stabile und gute Lungenfunktion. Zudem wurden die aktuellen Entzündungswerte, die angeordnete Medikation, eventuelle Bluttransfusionen sowie

Ergebnisse relevanter Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen des Thorax, Kardioechographie und Schädelsonographien erfasst. Alle Patienten befanden sich während der Messungen im Inkubator, dessen Temperatur im Rahmen der Thermoneutralpflege dem aktuellen Gewicht angepasst wurde. Um eine Beeinflussung durch die Inkubatortemperatur auszuschließen, wurde der Wert während jeder Messung zusammen mit der Inkubatorfeuchtigkeit notiert und im Anschluss verglichen. Über eine dermale Sonde wurden die Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung und der transkutane  $p\text{CO}_2$ -Wert abgeleitet. Eine arterielle Blutdruckmessung wurde – wenn möglich – durchgeführt, Herzfrequenz, Atmungsfrequenz, Sättigung und eine EKG-Ableitung waren stets am betteigenen Monitor dargestellt und wurden dokumentiert. Über einen venösen Zugang wurden Medikamente und Flüssigkeiten verabreicht. Ernährt wurden die Frühgeborenen über eine nasale Magensonde.

### **3.4. HARDWARE/SOFTWARE-ANFORDERUNGEN**

Für die Messungen sind folgende Mindestanforderungen nötig:

- Ein IBM-kompatibler PC mit Intel Pentium IV™ 3GHz
- Windows XP
- ein CD/DVD RW drive
- mindestens 100GB freier Festplattenspeicherplatz
- ein Monitor mit Mindestauflösung von 1280x1024 Pixel und true color grafic card
- Für das Anfertigen von Videosequenzen:
  - MicroScan Video Microscope System mit SDF-Technik
  - Videodigitalisierer (canopus ADVC110).

Die Durchführung und Verarbeitung erfolgte mittels AVA- Software (Automated Vascular Analysis, Version 3.0, Microvision Medical).

### **3.5. MESSVORGANG**

SDF-Messungen wurden jeweils an den Lebenstagen eins bis sieben sowie am 14. Lebenstag durchgeführt, da in dieser Zeitspanne im Rahmen der PHELBI-Studie eine engmaschige Überwachung des  $p\text{CO}_2$  erfolgte und somit die bestmögliche Einhaltung der Zielwerte garantiert war. Der Abstand zwischen den Messungen betrug immer ca. 24 Stunden.

Die Untersuchungen zum PEEP und seinen Auswirkungen auf die Mikrozirkulation wurden dann durchgeführt, wenn die klinische Situation eine diesbezügliche Anpassung nahelegte. In diesem Fall erfolgte eine Messung vor Umstellung der Beatmungsparameter, eine weitere ca. zehn Minuten später. Unser Ziel war es, den PEEP um 1,5-2  $\text{cmH}_2\text{O}$  zu senken und die Einstellungen nach Stabilisierung für eine Stunde zu halten. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die dritte Messung und im Anschluss daran wurde der PEEP wieder nach oben korrigiert, meistens in einen Bereich zwischen dem ursprünglichen und dem erniedrigten PEEP. Weitere zehn Minuten später erfolgte dann die vierte und letzte Messung.

Messort war der rechte Arm, meistens der Oberarm, gelegentlich auch der Unterarm, um den Einfluss durch einen PDA auszuschließen und um täglich vergleichbare Aufnahmen zu erhalten. [117] Zudem ist die Innenseite des Oberarms weitgehend frei von Lanugobehaarung und deshalb weniger prädisponiert für Artefakte bei der Messung. Die Messungen dauerten jeweils zehn bis 15 Minuten, Ziel war es, drei möglichst gute Sequenzen à 15 Sekunden Dauer zu erhalten. Qualitätskriterien waren hierbei eine gute Bildschärfe, keine Druckartefakte sowie ein stabiles Bild.

### **3.6. MESSGERÄT**

Die Videosequenzen wurden mittels eines „MicroScan“-Mikroskop aufgenommen. Das Gerät der Firma Microvision Medical gestattet eine nicht-invasive Darstellung der Mikrozirkulation in Echtzeit mit einer fünffachen Vergrößerung. Mittels Sidestream Dark Field (SDF) – Imaging können so bei Frühgeborenen die kutanen Gefäße dargestellt werden. Das Funktionsprinzip wurde bereits in einem früheren Kapitel erläutert (siehe 2.4.1. **SDF-Imaging: Entwicklung der Technik**, Seite 38ff.) Um das Gerät individuell zu adjustieren können Schärfe und Lichtintensität verändert werden. Für die Messungen ist eine Batterie nötig, eine externe Stromversorgung ist nicht ausreichend. Die Übertragung erfolgt via Canopus ADVC-110, einem bidirektionalem Videokonverter, auf einen Laptop. Mit dem Nero-Programm wurden die Sequenzen zur Archivierung auf DVDs gebrannt.

Das Mikroskop wurde vor jeder Anwendung gründlich desinfiziert. Zudem bekam jedes Kind eine individuelle Kappe, die dementsprechend gekennzeichnet wurde. Um einen guten Kontakt zwischen der Lichtquelle und der Haut zu gewährleisten, wurde die Spitze mit angewärmter physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet. Dazu wurde jeweils eine neue, ungeöffnete Lösung verwendet. Zum Schutz vor Auskühlung war während der Messung immer der Wärmeschild des Inkubators aktiviert.

### **3.7. AUSWERTUNG**

Um eine bias-freie Auswertung zu gewährleisten, wurden die jeweiligen Sequenzen verblindet. Die Videos von mindestens fünf Kindern wurden erst mit einer Zufallszahl versehen und dann in dieser Reihenfolge durchnummeriert und umbenannt. Eine Zuordnung zu einer Gruppe war somit nicht mehr möglich. Die Auswertung erfolgte danach mit dem AVA-Programm. Nach dem Einspielen der Sequenz wurde der beste Ausschnitt mit einer Länge von 100 Fragmenten ausgewählt. Nach einer Korrektur des Hintergrundes und einer Optimierung des Kontrastes erfolgte die Stabilisierung des Bildes. Mit der Funktion „Average



Frames“ entstand durch die Übereinanderlegung der einzelnen Fragmente ein klares Bild der Gefäße.

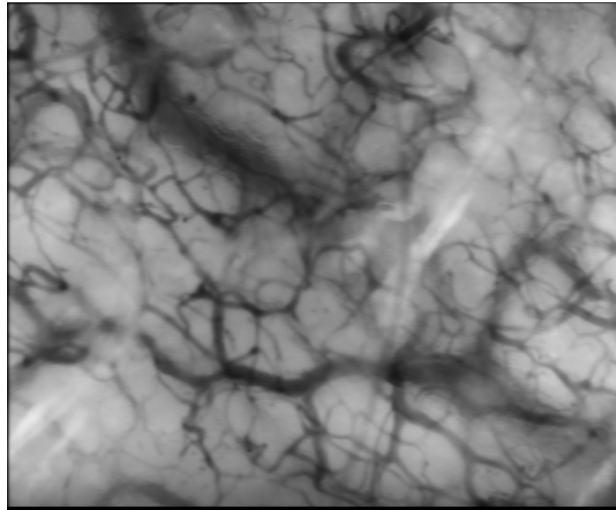
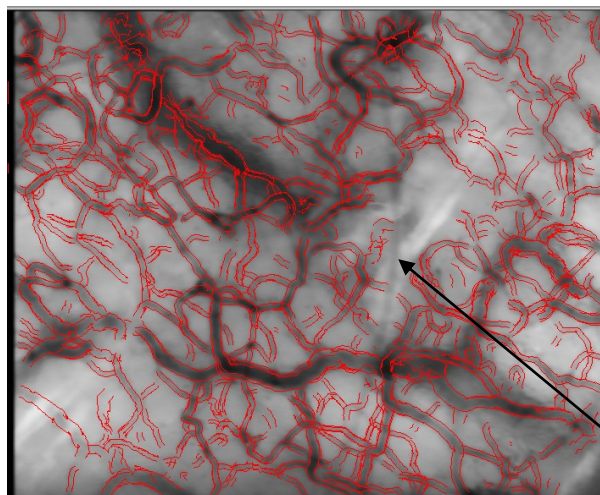


Abb. 13: kutane Mikrozirkulation nach „Average Frames“

Mittels des Analysing Wizard erfolgte im Anschluss die automatische Kennzeichnung der Gefäße. Der nächste Schritt war das Löschen der Artefakte. Zumeist handelte es sich dabei um Haare oder Luftblasen. Das Computerprogramm erkennt nie alle Gefäße, sodass eine Nachbearbeitung durch den Untersucher nötig ist, um die übrigen – in erster Linie die kleinen Gefäße – zu erfassen. Zumeist war es ausreichend, das Programm manuell gezielt auf diese Gefäße hinzuweisen. Als letztes Mittel bestand die Möglichkeit, Gefäße von Hand einzuzeichnen. Darauf wurde weitgehend verzichtet und nur bei deutlich sichtbaren Kapillaren auf dieses Instrument zurückgegriffen, um die Subjektivität gering zu halten. Aus diesem Grund erfolgte auch eine manuelle Verbindung zweier Gefäße nur dann, wenn eindeutige Anzeichen einer Kontinuität vorlagen, also einzelne Erythrozyten, deren Fluss verfolgt werden konnte.



Lanugo-Haar

Abb. 14: Gefäßkonturen nach Löschen der Artefakte und Nachbearbeitung

Waren alle Gefäße markiert und nochmals überprüft, erfolgte die Flow-Klassifizierung. Dabei wurden bis auf den Grid alle Markierungen ausgeblendet und diejenigen Gefäße, deren Fluss in die Kategorien „no flow“, „intermittent“, „sluggish“ oder „hyperdynamic“ fiel, einzeln markiert. Danach konnte nach dem Sichtbarmachen der einzelnen Segmente diese Klassifizierung verfeinert werden. Alle übrigen Gefäße ordneten wir im Anschluss der Kategorie „continuous“ zu, um nicht eine falsch niedrige Perfused Vessel Density (PVD) und Proportion of Perfused Vessels (PPV) zu erhalten.

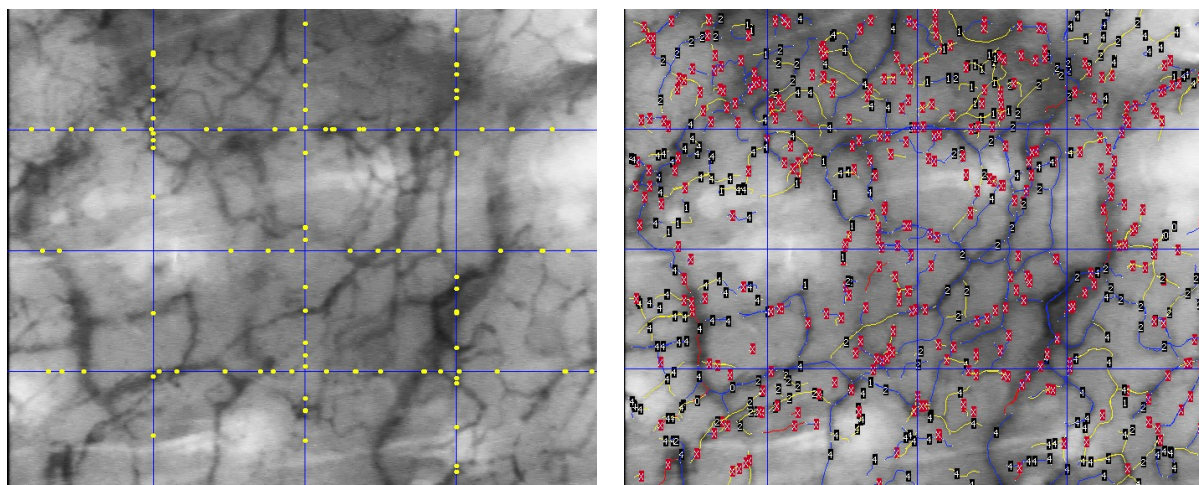


Abb.15+16: Flowklassifizierung

### **3.8. REPORT UND PARAMETER**

Nach Fertigstellung der Analyse kreiert der Report Generator eine Text-Datei, die sich in eine Excel-Datei kopieren lässt und somit zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung steht. Dabei ist eine Verrechnung des ganzen Bild möglich oder nur von Ausschnitten, was bei massiven Artefaktüberlagerungen sinnvoll sein kann, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. In dieser Studie war eine Verkleinerung des Bildes nur in Ausnahmefällen nötig.

#### **3.8.1. DICHTEN-PARAMETER**

Zur Beurteilung der Gefäßdichte liefert das AVA-Programm mehrere Parameter. Im Einzelnen sind das: die Länge, die Oberfläche, die totale Gefäßdichte (TVD – total vessel density) und der DeBacker-Score. Um den Anteil der durchbluteten Gefäße zu bestimmen werden die Gefäße in folgende Flow-Kategorien eingeteilt: „hyperdynamic“, „continuous“, „sluggish“, „intermittent“ und „no flow“. Nur die ersten drei Klassifikationen werden zu den perfundierten Gefäßen gerechnet. So lassen sich die perfundierte oder funktionelle Gefäßdichte (FVD – Functional Vessel Density) sowie auch der perfundierte Anteil PPV (PPV – Proportion of Perfused Vessels) bestimmen. Diese Größen werden sowohl für alle Gefäße berechnet als auch gesondert für die kleinen Gefäße unter 10µm. Bei Erwachsenen stellen diese Kapillaren dar, bei den Frühgeborenen in unserer Studie ist eine Differenzierung der Gefäßtypen jedoch nicht möglich. Es zeigte sich, dass bei der extremen Gefäßdichte der Frühgeborenen der Unterschied zwischen TVD und FVD zu vernachlässigen ist, so dass wir uns im Folgenden nur noch der Bezeichnung FVD bedienen.

### **3.8.2. DURCHMESSER UND FLOW-VERTEILUNGEN**

Der Report bietet eine ausführliche Übersicht über die Verteilung der einzelnen Gefäße. Uns interessierte ausschließlich die prozentuale Verteilung der Gefäßdurchmesser-kategorien „small“ (0-10  $\mu\text{m}$ ), „medium“ (10-20  $\mu\text{m}$ ) und „large“ (20-50  $\mu\text{m}$ ) sowie die prozentuale Zuordnung zu den Flowgruppen „no flow“, „intermittent“, „sluggish“, „continuous“ und „hyperdynamic“.

### **3.9. STATISTIK**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm GraphPadPrism 5. Zur Beschreibung der Daten wurde auf Mittelwert, Standardabweichung und Median zurückgegriffen. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurden der Wilcoxon-Test für abhängige, nicht parametrische Daten sowie der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige, nicht parametrische Daten angewandt. Zum Vergleich aller drei Gruppen verwendeten wir den Kruskal-Wallis Test. Zum Nachweis einer Normalverteilung wurde der Test nach D'Agostino und Pearson durchgeführt. Für Berechnungen des gesamten Zeitraumes von 14 Tagen wurde mit der AUC (Area under the curve) gearbeitet. Einige der Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel 2007 erstellt. Zur Illustration wurden neben Säulendiagrammen und verbundenen Punkten auch scatter plots und box & whiskers Grafiken herangezogen.

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1. PATIENTENKOLLEKTIV**

Das Patientenkollektiv umfasste 15 Frühgeborene, die zwischen dem 20.02.2008 und dem 07.08.2009 in der Frauenklinik Innenstadt München geboren und anschließend auf der neonatologischen Intensivstation versorgt wurden. Während der Erstversorgung im Kreissaal wurden zwei der Kinder initial mit einer Beatmungsmaske unterstützt. Alle Kinder wurden zuerst pharyngeal beatmet (maximal bis zur vierten Lebensminute) und anschließend endotracheal intubiert (zwischen der zweiten und 150. Lebensminute). Eine Reanimation war bei keinem der Patienten erforderlich. Bei allen Kindern erfolgte pränatal eine vollständige Lungenreifung mittels Betametason (sechs Kinder einmalig, acht Kinder zweimalig und ein Kind viermalig (Vierlingsschwangerschaft)). Postnatal erhielt jedes Kind endotracheal Curosurf (Gesamtdosis zwischen 120mg und 240mg).

**Gesamtkollektiv**

n = 15	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Min.-Max
Geburtsgewicht	799,4 g	213,2 g	725 g	490-1111g
Körperlänge	33,3 cm	2,6 cm	33 cm	29-38 cm
Kopfumfang	-	-	23cm	20,5-26,5 cm
SSW	25,87	2,07	25	23+3 - 30+2
Apgar '1	5,13	2,9	6	1-9
Apgar '2	5,13	2,75	5	1-10
Apgar '5	6,8	2,57	7	1-10
Apgar '10	8	2,07	9	3-10
Nabelschnur-pH	-	-	7,34	6,76-7,45

Tab. 2: Der Normalverteilungstest nach D'Agostino und Pearson war zumeist positiv. Bei negativem Normalverteilungstest wurde nur der Median angegeben.

Die Kinder verteilten sich wie folgt auf die Gruppen: Je sechs Kinder waren der Normokapniegruppe bzw. der Hyperkapniegruppe zugeteilt. Ein Kind aus der Hyperkapniegruppe wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die endgültige Extubation bereits am zweiten Lebenstag erfolgte. Ein weiteres Kind der Hyperkapniegruppe verstarb am vierten Lebenstag (Darmperforation und massive Hirnblutungen bei extremer Unreife). Die Werte der ersten vier Lebenstage wurden in dieser Studie miteingeschlossen. Um einen möglichen Einfluss der Beatmungsparameter auf die Mikrozirkulation zu untersuchen, wurden bei fünf Kindern vor und nach Umstellung des PEEP Messungen durchgeführt. Diese

Gruppe setzt sich aus zwei Kindern der Normokapniegruppe und drei zusätzlichen Kindern zusammen, die trotz eines Geburtsgewichtes über 1000g eingeschlossen wurden (1080g, 1105g und 1111g). Die Messungen fanden bei zwei Kindern am zweiten, bei einem Kind am 15ten, einmal am 16ten und einmal am 17ten Lebenstag statt. Das aktuelle Gewicht betrug hierbei zwischen 690g und 1111g. Aufschluss über die genauen Geburtsdaten, die Details zur Erstversorgung und über die ersten Laborwerte gibt folgende Tabelle.

### Verteilung auf die drei Gruppen

	Normokapnie(n=6)	Hyperkapnie (n=5)	PEEP (n=5)
Geschlecht männlich	n=3	n=3	n=3
SSW	25,6 (24,4 - 27,3)	24,3 (23,4 - 27,9)	29,0 (24,4 - 30,3)
Geburtsgewicht (g)	713 (490 - 885)	685 (590 - 990)	1080 (490 - 1111)
Länge (cm)	32,0 (29,0 - 33,5)	33,0 (31,5 - 35,0)	33,5 (31,0 - 38,0)
Kopfumfang (cm)	22,3 (20,5 - 26,0)	21,7 (21,0 - 25,0)	25,0 (21,5 - 26,5)
Apgar min1	6,5 (1-9)	5 (1-9)	6 (1-8)
Apgar min2	5 (1-9)	4 (1-10)	5 (1-8)
Apgar min5	6,5 (1-10)	7 (4-10)	8 (1-10)
Apgar min10	9 (3-10)	8 (6-10)	9 (3-10)
Nabelschnur pH arteriell	7,36 (7,27 - 7,43)	7,31 (6,76 - 7,45)	7,35 (7,32 - 7,39)
Mutter			
Alter der Mutter (a)	37 (23 - 40)	31 (28 - 43)	34 (23 - 39)
Gravida	2 (1 - 3)	2 (1 - 5)	2 (0 - 2)
Para	1,5 (0 - 3)	2 (1 - 2)	1 (0 - 4)
Celestangaben	1x1 Gabe, 5x2 Gaben	4x1 Gabe, 1x2 Gaben	1x1Gabe, 3x2Gaben, 1x4Gaben
Erstversorgung			
Intubation (Lebensminute)	5 (3-10 )	4 (3-150)	5 (0-55)
erste Astrup			
pH	7,31 (7,15 - 7,43)	7,27 (7,2 - 7,33)	7,32 (7,15 - 7,37)
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	43,9 (27,8 - 59,0)	37,0 (22,6 - 41,8)	45,8 (40,4 - 59,0)
BE	-5 (-7,7 - -1,0)	-9,3 (-18 - -4)	-3,6 (-7,7 - -1,0)
Hämatokrit (%)	45 (39 - 50)	44 (40 - 59)	51 (42 - 59)
Hb (g/dl)	14,2 (6,5 - 16,4)	13,5 (6,7 - 19,5)	15,0 (6,5 - 19,0)
aktuelles Gewicht (g)* zum MP			1055,0 (690 - 1111)
Lebenstag* zum MP			15 (2 - 17)

Tab. 3: n: Anzahl der Probanden, MP = Messzeitpunkt, \*Werte nur für PEEP-Gruppe erfasst, Angaben in Median (Minimal-Maximalwert)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die einzelnen oben genannten Parameter wurden dabei mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, um einen Vergleich zwischen der Normokapnie- und der Hyperkapniegruppe zu ziehen. Die PEEP-Gruppe wurde im Kruskal-Wallis-Test mit den beiden anderen Gruppen verglichen und zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Die häufigsten Entbindungsgründe waren Plazentablutungen/lösungen, vorzeitige Wehentätigkeit, HELLP- und Amnioninfektions-Syndrome. Risikofaktoren für Frühgeburt umfassten Mehrlingsschwangerschaften, Mütter über 35 Jahre, Zustand nach Cerclage, Uterus myomatosus und Zustand nach Abort oder Frühgeburt. Ein persistierender Ductus arteriosus wurde bis auf eine Ausnahme bei allen Kindern diagnostiziert. In beiden Gruppen lag bei je drei Kindern ein ASD II vor, zu einer Asphyxie war es in drei Fällen (Normokapnie 2, Hyperkapnie 1) gekommen. An einer Trikuspidalinsuffizienz litten zwei Kinder der Normokapniegruppe und ein Kind der Hyperkapniegruppe. Seltener Diagnosen umfassten eine Nebennierenblutung (NK 1), eine Darmperforation (HK: 1), Blutbildungsstörungen (HK: 1, NK: 1), ein Ventrikelseptumdefekt (NK: 1) und ein persistierendes Foramen ovale (NK: 1). Eine Aufschlüsselung in Tabellenform findet sich im Anhang.

Einen Überblick über die medikamentöse Therapie der ersten Lebenstage gibt folgende Tabelle.

#### Medikamentöse Therapie in den ersten 14 Lebenstagen

	<b>Normokapnie (n=6)</b>	<b>Hyperkapnie(n=6)</b>
Surfactant(mg)	4x120, 1x180, 1x200	5x120, 1x240
Katecholamine	5	2
Volumenboli	5	6
Transfusionen	4	4
Indomethacin/ Ibuprofen	5	3
Sedativa	5	4
Coffein/Theophyllin	5	6
Hydrocortison	3	1
Lasix	2	2
Insulin	2	1
Atropin	-	3
Natriumbikarbonat	1	3
Antibiotika	6	6

Tab. 4: Absolutangaben, bei mehreren zutreffenden Therapien wurden alle erfasst.

## **4.2. BEATMUNG UND BLUTGASANALYSE**

### **4.2.1. BEATMUNG**

Initial wurde immer mit einer konventionellen Beatmung (A/C oder SIMV) begonnen. Da die erste Messung jedoch erst einige Stunden nach Geburt erfolgen konnte, nachdem der Patient stabil und versorgt war, waren zu diesem Zeitpunkt ein Kind der Normokapniegruppe vorübergehend extubiert und ein weiteres bereits auf HFO umgestellt worden. Bei sieben der Patienten erfolgte im Laufe der Zeit eine Umstellung auf HFO. Die nachfolgende Tabelle bietet einen zeitlichen Überblick über die verschiedenen Beatmungsformen und den mittleren Beatmungsdruck (MAD) in den beiden Gruppen.

**Prozentuale Verteilung der Kinder auf die unterschiedlichen Beatmungsformen**

		Intubiert	Pharyngeale Beatmung	A/C	SIMV	HFO	MAD*
Tag 1	Normokapnie	83% (5/6)	17% (1/6)	50% (3/6)	17% (1/6)	17% (1/6)	7,48 (2,37)
	Hyperkapnie	100% (5/5)	-	80% (4/5)	20% (1/5)	-	5,92 (0,59)
Tag 2	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	33%(2/6)	50% (3/6)	8,73 (3,06)
	Hyperkapnie	100% (5/5)	-	40% (2/5)	20% (1/5)	40% (2/5)	7,18 (1,81)
Tag 3	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	17% (1/6)	67% (4/6)	9,08 (2,67)
	Hyperkapnie	80 % (4/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	-	60% (3/5)	8,0 (2,09)
Tag 4	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	17% (1/6)	67% (4/6)	8,95 (2,06)
	Hyperkapnie	80 % (4/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	-	60% (3/5)	8,08 (2,0)
Tag 5	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	-	83% (5/6)	9,03 (1,29)
	Hyperkapnie	75% (3/4)	25% (1/4)	-	-	75% (3/4)	8,88 (2,11)
Tag 6	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	17% (1/6)	67% (4/6)	8,07 (2,35)
	Hyperkapnie	100% (4/4)	-	-	25% (1/4)	75% (3/4)	8,90 (2,31)
Tag 7	Normokapnie	100% (6/6)	-	17% (1/6)	17% (1/6)	67% (4/6)	8,17 (2,14)
	Hyperkapnie	100% (4/4)	-	25% (1/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	7,93 (1,13)
Tag 14	Normokapnie	100% (6/6)	-	33% (2/6)	-	67% (4/6)	10,25 (3,0)
	Hyperkapnie	75% (3/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	-	25% (1/4)	8,85 (1,7)

Tab. 5: Werte in Klammern zeigen die absoluten Zahlen. \* Mittelwerte mit Standardabweichung

Vergleicht man die Beatmungsparameter in beiden Gruppen, zeigen sich bei permissiver Hyperkapnie tendenziell niedrigere Werte bei MAD, PEEP, PIP, HFO-Amplitude und auch



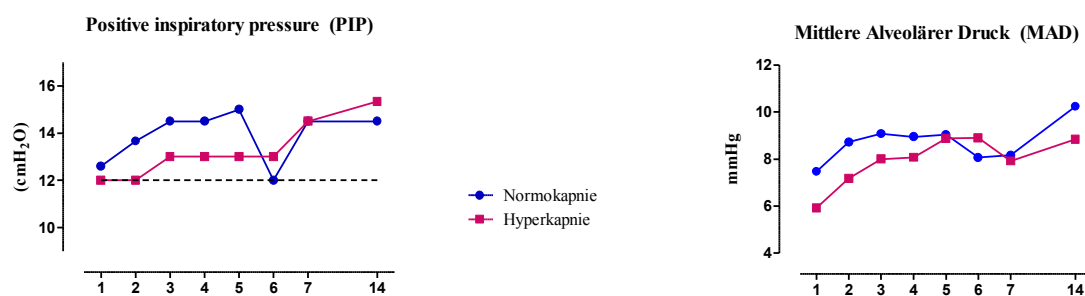
bei der Beatmungsfrequenz. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Tage im Mann-Whitney-U-Test fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei diesen Parametern. Im Ganzen als AUC (Area Under The Curve) betrachtet und mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert, zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

### Beatmungsparameter

AUC	Normokapnie		p-Wert	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.		Mittelwert	Standardabw.
FiO <sub>2</sub>	4,3	1,0	0,76	3,9	0,3
MAD (cmH <sub>2</sub> O)	114	27	0,76	108	18
SaO <sub>2</sub> (%)	1197	15	0,17	1146	85
TagesMin. pCO <sub>2</sub> (mmHg)	571	41	0,09	652	54
TagesMax. pCO <sub>2</sub> (mmHg)	733	67	0,26	749	252

Tab. 6: Für jeden Beatmungsparameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Die angefügten Grafiken zeigen, dass der PIP immer über 12 cmH<sub>2</sub>O lag, der Untergrenze der PHELBI-Studie. Der mittlere Atemwegsdruck lag in der Hyperkapniegruppe entsprechend dem Versuchsaufbau niedriger.



Grafik 3+4: Verlauf der Mittelwerte von PIP und MAD über den Beobachtungszeitraum

## 4.2.2. BLUTGASANALYSE

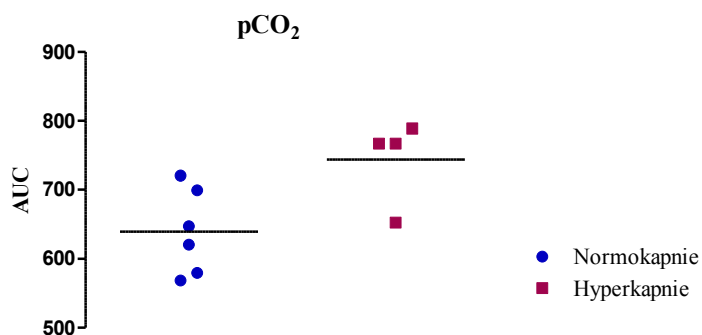
### 4.2.2.1. pCO<sub>2</sub>

Die Gegenüberstellung der Blutgasanalysen zeigte einen signifikanten Unterschied der pCO<sub>2</sub>-Werte. Ein Vergleich der AUC der beiden Gruppen ergab im Mann-Whitney-U-Test einen signifikant höheren Wert in der Hyperkapniegruppe (p=0,04\*). Dabei wurden nur die Kinder verglichen, von denen Daten an acht Messzeitpunkten vorhanden waren (Normokapnie: n=6, Hyperkapnie: n=4). Ein Vergleich der AUC der ersten vier Tage (Normokapnie: n=6, Hyperkapnie: n=5) war nicht signifikant (p=0,27). Betrachtet man die einzelnen Tage gesondert, ergab sich an den Tagen drei, sechs und sieben eine Signifikanz (siehe Tabelle).

#### pCO<sub>2</sub> (mmHg)

Tag	Normokapnie		P	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.		Mittelwert	Standardabw.
1	40	5,9	0,33	44	8,0
2	48	6,7	0,79	47	17
3	49	3,8	0,02*	58	5,7
4	48	6,8	0,08	55	4,7
5	49	10	0,48	54	7,8
6	45	7,7	0,04*	57	6,3
7	50	5,4	0,02*	66	9,4
14	51	12	0,52	55	7,5

Tab. 7: pCO<sub>2</sub> an den einzelnen Tagen mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, \*=signifikant



Grafik 5: Vergleich 8 Messungen, Normokapnie: n=6, Hyperkapnie: n=4

Die Tagesmaxima und Tagesminima des pCO<sub>2</sub>-Wertes zeigen als AUC ohne die Werte des ersten Lebenstages berechnet keinen signifikanten Unterschied (Minimum: p= 0,17, Maximum: p= 0,26). An Tag 6 und Tag 7 fand sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte. Die Werte der Hyperkapniegruppe lagen stets über denen der Normokapniegruppe.

#### pCO<sub>2</sub> Tagesminimum (mmHg)

Tag	Normokapnie		P	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.		Mittelwert	Standardabw.
1	35	8,3	0,79	33	7,7
2	39	5,9	0,29	43	5,1
3	44	1,7	0,05	50	5,7
4	40	4,0	0,14	49	8,9
5	44	5,1	0,26	48	6,9
6	45	4,0	0,01*	58	3,3
7	47	5,0	0,04*	54	2,3
14	44	4,0	0,34	50	8,7

Tab. 8: pCO<sub>2</sub> Tagesminima, Vergleich Mann-Whitney-U-Test, \*=signifikant

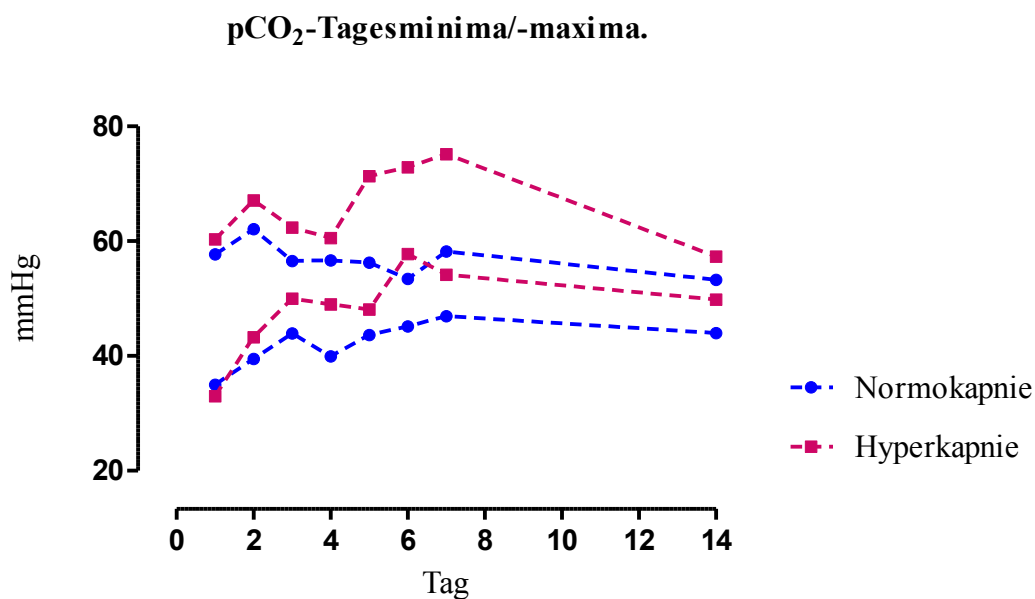
#### pCO<sub>2</sub> Tagesmaximum (mmHg)

Tag	Normokapnie		P	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.		Mittelwert	Standardabw.
1	58	19	0,71	60	14
2	62	18	0,31	67	7,8
3	57	7,8	0,27	62	5,5
4	57	3,5	0,41	61	9,0
5	56	6,2	0,01*	71	2,9
6	53	7,2	0,01*	73	9,1
7	58	11	0,09	75	5,4
14	53	9,4	0,71	57	9,9

Tab. 9: pCO<sub>2</sub> Tagesmaxima, Vergleich Mann-Whitney-U-Test, \*=signifikant

Bei minimalen Beatmungseinstellungen in der Hyperkapniegruppe wurden niedrige pCO<sub>2</sub>-Werte gemessen, die nur an zwei Tagen signifikant über den Werten der Normokapniegruppe lagen – allerdings bei im Gesamtverlauf signifikant höheren Konzentrationen. Diese Werte

zeigen, dass sich viele Kinder in der Hyperkapniegruppe durch eine gute Lungenfunktion auszeichneten.



Grafik 6

#### 4.2.2.3. WEITERE WERTE DER BLUTGASANALYSE

pO<sub>2</sub>-Werte, pH-Werte, BE, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und Laktatwerte zeigten im AUC-Vergleich keine signifikanten Unterschiede.

#### **Blutgasanalyse**

AUC	Normokapnie		p-Wert	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.		Mittelwert	Standardabw.
pH	95	0,4	0,17	94	0,5
pO <sub>2</sub> (mmHg)	505	55	1,0	506	36
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	278	16	1,0	275	15
BE (mmol/l)	46	10	0,11	32	15
Laktat (mg/dl)	19	3,2	0,91	18	5,4

Tab. 10: Für jeden Parameter der Blutgasanalyse wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

### **4.3.VITALPARAMETER/LABOR**

#### **4.3.1. VITALPARAMETER**

Als mögliche Einflussfaktoren wurden auch die Vitalparameter und Laborergebnisse der beiden Gruppen analysiert. Die Vitalparameter wurden im Gesamten verglichen, wobei für jedes Kind die AUC berechnet und die Ergebnisse der einzelnen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test gegenübergestellt wurden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### **Vitalparameter**

	<b>Normokapnie</b>			<b>Hyperkapnie</b>	
<b>AUC</b>					
	Mittelwert	Standard-abw.	<b>p-Wert</b>	Mittelwert	Standard-abw.
HF (1/min)	2076	85	0,48	2032	54
RRsyst (mmHg)	670	98	0,35	728	67
RRdias (mmHg)	391	61	0,61	419	70
MAP (mmHg)	492	65	0,48	539	79
Temperatur (°C)	480	1,1	0,07	483	1,7

Tab. 11: Für jeden Vitalparameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

#### **4.3.2. LABORWERTE**

##### **4.3.2.1. HÄMATOKRIT/HB-WERT**

Sowohl ein Vergleich der AUC von Hämatokrit (HKT) als auch von Hb-Wert ergab keinen signifikanten Unterschied.

### Hämatokrit/Hämoglobinwert

AUC	Normokapnie			Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standard-abw.	p-Wert	Mittelwert	Standard-Abw.
Hkt (%)	522	42	0,91	508	7,6
Hb (mg/dl)	170	14	1,0	165	2,6

Tab. 12: Für jeden Parameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

#### 4.3.2.2. CRP

Keines der Kinder entwickelte eine schwere Infektion oder Sepsis. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die CRP-Werte in beiden Gruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied während der ersten fünf Lebenstage im Mann-Whitney-U-Test. An den restlichen Tagen ist ein Vergleich aufgrund zu weniger Werte nicht möglich.

#### 4.3.2.3. INKUBATOREINSTELLUNGEN

Bezüglich der Einstellungen der Inkubortemperatur und –feuchtigkeit ergaben sich weder an den einzelnen Tagen noch im Gesamtvergleich signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### **4.4. MIKROZIRKULATION**

Um die mikrozirkulatorischen Parameter statistisch zu testen, wurden sowohl die einzelnen Tage mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, als auch die Werte als Gesamtes über die Zeit als AUC betrachtet und im Anschluss ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test gegenübergestellt. Die Mikrozirkulation wurde im Hinblick auf verschiedene Bereiche beurteilt: die Gefäßdichte, den Gefäßdurchmesser und die Floweigenschaften.

##### **4.4.1. GEFÄßDICHTE**

Mehrere Größen beschreiben die Gefäßdichte. Die TVD [mm/mm<sup>2</sup>] berechnet sich aus allen Gefäßen, wohingegen die FVD die Gefäße nicht miteinbezieht, die nur intermittierend oder gar nicht durchblutet sind. Bei unserer Versuchsgruppe von extrem kleinen Frühgeborenen hatte sich in Stichproben gezeigt, dass – bedingt durch die hohe Anzahl von Gefäßen mit nur sehr wenigen nicht durchbluteten Gefäßen – die TVD mit der FVD gleichzusetzen war.

Die FVD zeigte in der Hyperkapniegruppe eine Tendenz zu niedrigeren Werten, erreichte jedoch berechnet als AUC keine Signifikanz ( $p=0,11$ ; gleiches Ergebnis ohne und inklusive Tag eins). Die einzelnen Tage im Mann-Whitney-U-Test verglichen zeigten am Tag 14 eine signifikant verminderte FVD in der Hyperkapniegruppe ( $p=0,04^*$ ), an den restlichen Tagen war im Vergleich der Mittelwerte die Tendenz zu niedrigeren Werten sichtbar.

#### **Gefäßdichte**

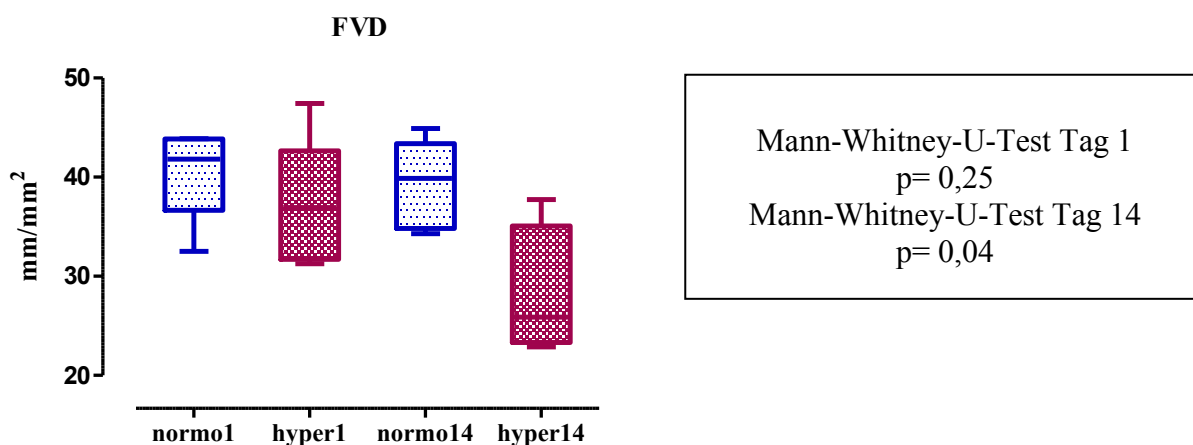
	<b>Normokapnie</b>			<b>Hyperkapnie</b>	
<b>AUC</b>	Mittelwert	Standard-abw.	<b>p-Wert</b>	Mittelwert	Standard-abw.
FVD (mm/mm <sup>2</sup> )	520	49	0,11	443	67
DeBacker (1/mm)	327	28	0,17	288	43
Länge (mm)	387	48	0,26	332	61
Oberfläche (mm <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> x100)	635	65	0,17	544	70

Tab. 13: Für jeden Parameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Normokapnie  $n=6$ , Hyperkapnie  $n=4$

### FVD (mm/mm<sup>2</sup>)

	Normokapnie			Hyperkapnie	
Tag	Mittelwert	Standardabw.	P	Mittelwert	Standardabw.
1	40	4,4	0,25	37	6,4
2	43	3,6	0,33	39	6,7
3	41	6,2	0,25	37	5,4
4	40	6,2	0,33	37	5,0
5	41	8,1	0,17	35	4,5
6	41	5,9	0,61	40	4,4
7	39	5,4	0,61	35	6,5
14	39	4,3	0,04*	28	6,7

Tab. 14: FVD, verglichen mit Mann-Whitney-U-Test, \* signifikant



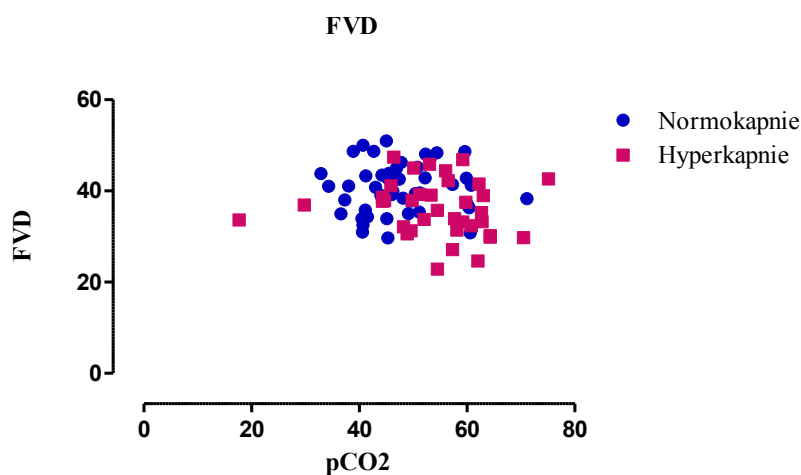
Grafik 7

Die Grafik zeigt deutlich den Unterschied in der Gefäßdicke am Tag 14 der Messungen. Im Gegensatz dazu zeigen sich an Tag 1 ähnliche Werte.

Trägt man in ein Koordinatensystem alle vorhandenen pCO<sub>2</sub>-Werte mit ihren korrelierenden FVD-Werten ein, zeigt sich zum Einen, dass bis auf wenige Ausreißer die pCO<sub>2</sub>-Werte in der Hyperkapniegruppe höher liegen. Zum Anderen illustriert die Grafik, dass trotz Überschneidungen die niedrigsten FVD-Werte in der Hyperkapniegruppe auftreten und die höchsten in der Normokapniegruppe. Eine Regressionsanalyse wurde nicht durchgeführt, da

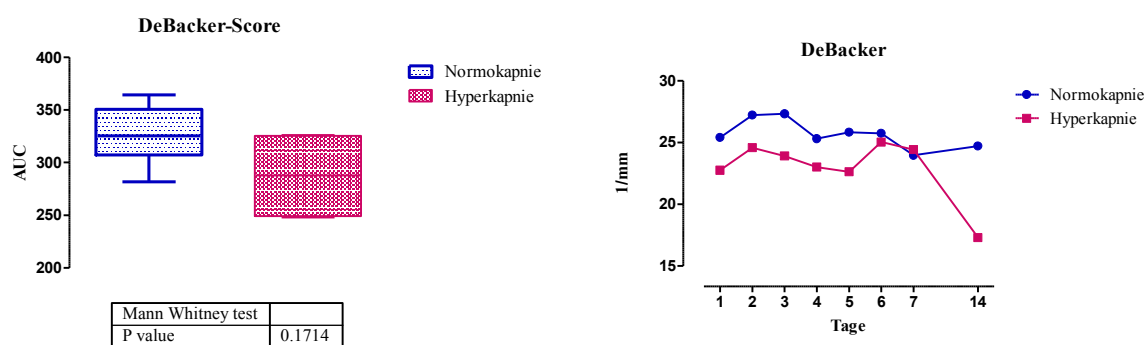


in dieser Grafik jedes Kind mit mehreren Punkten vertreten ist und damit das Ergebnis verfälscht werden würde.



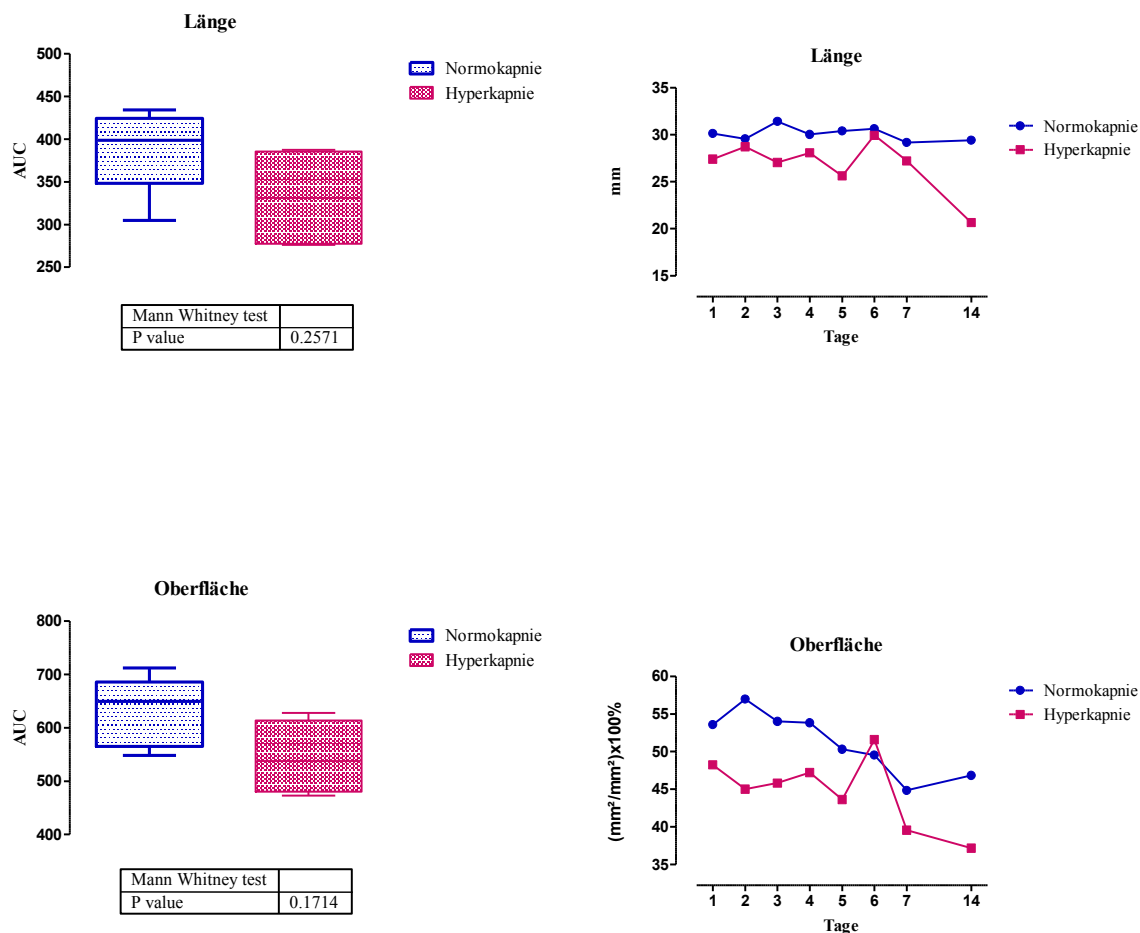
Grafik 8

Auch der DeBacker-Score als Messwert für die Dichte war nach Berechnung der AUC in der Hyperkapniegruppe niedriger, ohne ein signifikantes Level zu erreichen. Am 14. Lebenstag lag der DeBacker-Score der Hyperkapniegruppe signifikant unter dem der Normokapniegruppe ( $p=0,04^*$ ).



Grafik 9 a/b

Die Werte von Länge und Oberfläche lagen sowohl in der AUC-Rechnung als auch als Mittelwerte betrachtet in der Hyperkapniegruppe niedriger, Signifikanz erreichte Tag 14 (Länge:  $p=0,04^*$ , Oberfläche:  $p:0,02^*$ ).



Grafik 10-11

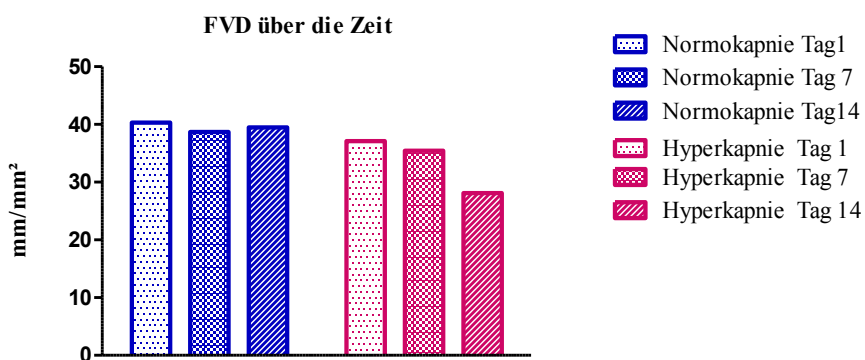
Am letzten Tag der Messung zeigten alle Parameter der Gefäßdichte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Grafiken zeigen, dass die Hyperkapniegruppe an Tag 14 in allen Werten deutlich unter der Normokapniegruppe liegt.

Die Entwicklung über die 14 Tage lässt sich auch als Differenz ausdrücken. Es wurden jeweils die Differenzen von Tag eins bis Tag sieben, von Tag sieben bis Tag 14 und von Tag eins bis Tag 14 für jeden Parameter berechnet und die Gruppen verglichen. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, die graphische Gegenüberstellung zeigt jedoch die unterschiedliche Entwicklung. Die Differenz von Tag sieben auf Tag 14 ist sichtbar größer als die Differenz von Tag eins auf Tag sieben, im Wilcoxon Test ergibt sich jedoch keine Signifikanz (Hyperkapnie: Differenz Tag1-Tag7 verglichen mit Differenz 7-14: FVD:  $p = 0,13$ ). Auch ein Vergleich innerhalb der Hyperkapniegruppe von Tag 1 und Tag 14 im Wilcoxon Test war nicht signifikant ( $p = 0,25$ ).

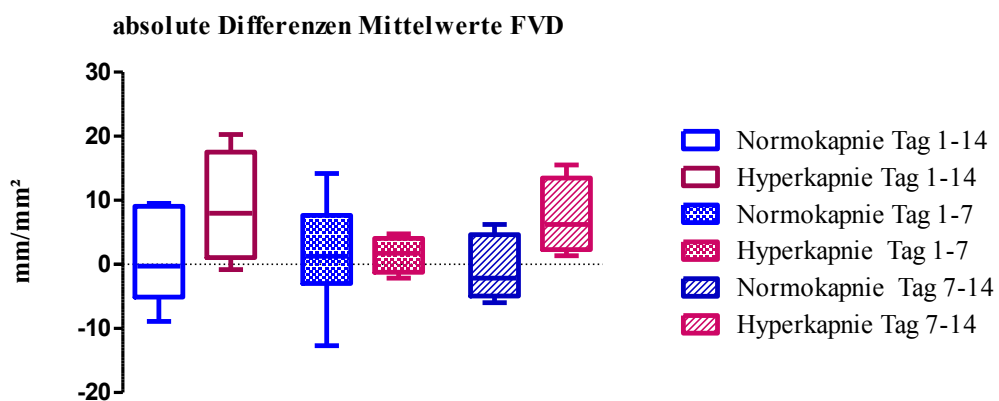
### absolute Differenzen FVD (mm/mm<sup>2</sup>)

	Normokapnie	p	Hyperkapnie
Tag 1 -Tag 14	0,85	0,35	8,85
Tag 1-Tag 7	1,63	0,91	1,52
Tag 7-Tag 14	-0,76	0,07	7,34

Tab. 15: absolute Differenz FVD Tag1 – Tag 7 – Tag 14



Grafik 12



Grafik 13

Abbildung 14 zeigt die Aufnahmen mittels SDF-Imaging in den beiden Gruppen am ersten und am letzten Tag der Messung. Die Bilder wurden jeweils am gleichen Kind aufgenommen. Die Qualität der Bilder nimmt mit zunehmendem Lebensalter etwas ab, dennoch zeigt sich deutlich die verminderte Gefäßarchitektur der Hyperkapniegruppe im Vergleich zur Normokapniegruppe.

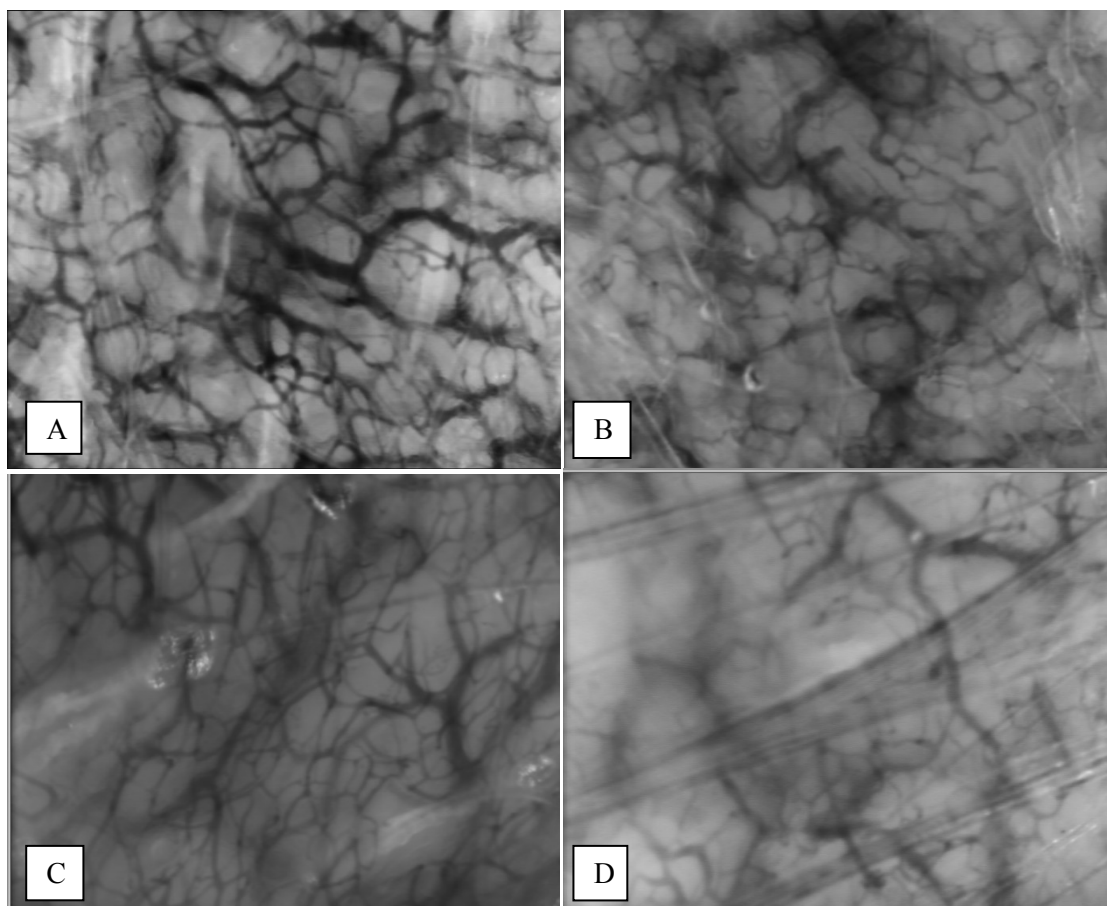


Abb. 17: A) Normokapnie, Tag 1 B) Normokapnie Tag 14 C) Hyperkapnie Tag 1 D) Hyperkapnie Tag 14

#### 4.4.2. DURCHMESSER

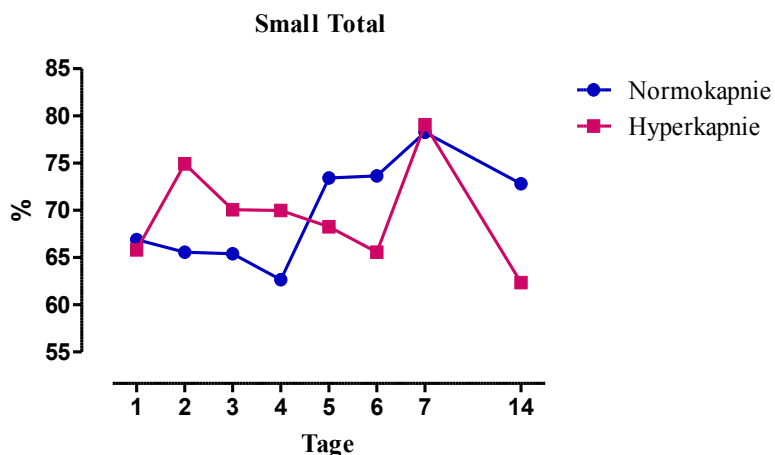
Die Gefäße wurden in vier Kategorien eingeteilt: small (0-10µm), medium (10-20µm), large (20-50µm) und very large (>50µm). Gefäße der Kategorie „very large“ kamen bei unseren Frühgeborenen nur in Ausnahmefällen vor, sodass sie in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

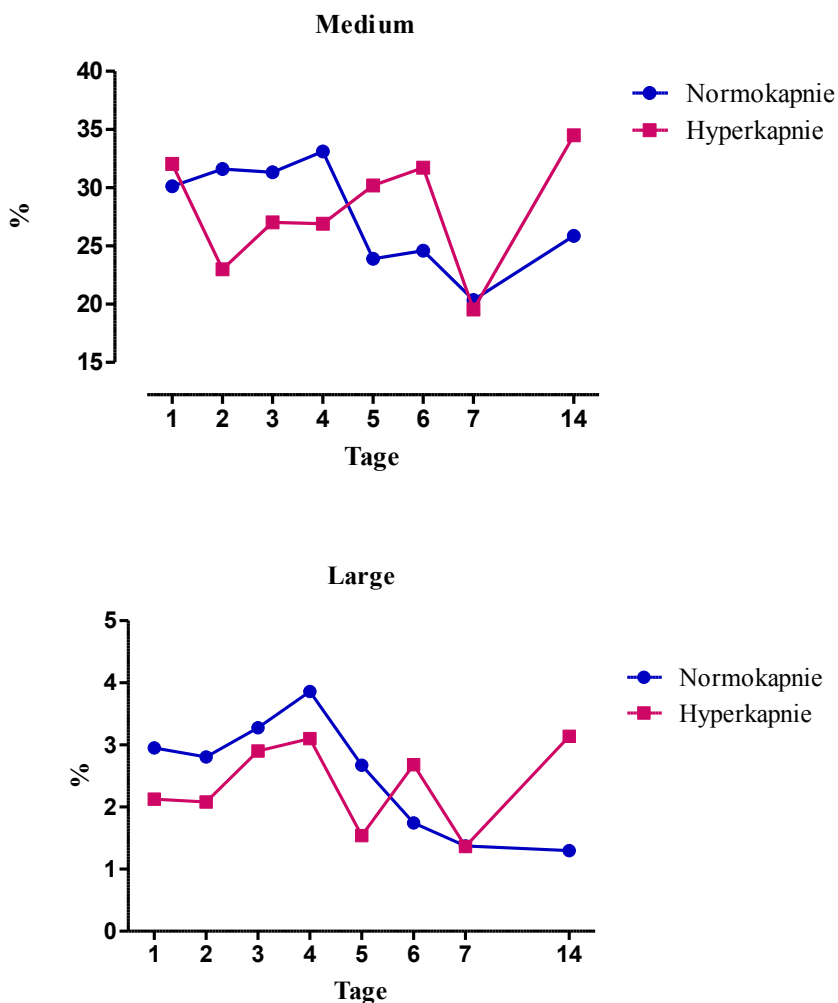
#### Durchmesserverteilung

AUC	Normokapnie		p-Wert	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standard-abw.		Mittelwert	Standard-abw.
small (%)	942	122	0,76	913	81
Medium (%)	332	113	0,76	357	74
Large (%)	26	13	0,61	30	8,3

Tab. 16: Für jeden Parameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Dabei wurden die einzelnen Parameter als Prozentanteil der gesamten Gefäßlänge des Bildausschnittes angegeben. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Normokapnie n=6, Hyperkapnie n=4.

Bei Betrachtung der Kurven der Mittelwerte zeigte sich, dass in der Hyperkapniegruppe die mittleren und großen Gefäße nach zwei Wochen einen größeren Anteil stellten als in der Normokapniegruppe. Am ersten Lebenstag war die Verteilung auf die verschiedenen Gefäßdurchmesser fast identisch, wie die gleichen Ausgangspunkte der einzelnen Graphen nahelegen. In den ersten Tagen war der Prozentsatz an kleinen Gefäßen in der Hyperkapniegruppe höher, in der zweiten Hälfte des Messzeitraumes jedoch stieg der Anteil an mittleren und großen Gefäßen deutlich an.





Grafik 14-16

### Durchmesserverteilung Mittelwerte (Standardabweichung) in %

	Small			medium			Large		
	Normokapnie	p	Hyperkapnie	Normokapnie	p	Hyperkapnie	Normokapnie	p	Hyperkapnie
Tag 1	67 (7,6)	0,79	66 (10)	30 (7,6)	0,79	32 (13)	3,0 (1,6)	0,43	2,8 (1,8)
Tag 2	66 (15)	0,33	75 (5,7)	32 (8,9)	0,25	23 (5,4)	2,1 (1,2)	0,79	2,1 (1,1)
Tag 3	65 (19)	0,79	70 (6,8)	31 (17)	0,79	27 (6,0)	3,3 (2,9)	0,93	2,9 (1,6)
Tag 4	63 (21)	0,79	70 (10)	33 (18)	0,79	27 (9,3)	3,9 (3,2)	0,79	3,1 (2,1)
Tag 5	73 (16)	0,35	68 (10)	24 (14)	0,35	25 (11)	2,7 (2,4)	0,91	1,7 (1,4)
Tag 6	74 (13)	0,61	66 (21)	30 (9,4)	0,76	32 (19)	1,5 (0,4)	0,48	2,7 (2,1)
Tag 7	78 (5,8)	1,00	79 (8,8)	20 (5,1)	1,00	26 (14)	1,4 (1,1)	0,61	1,3 (1,0)
Tag 14	73 (15)	0,35	62 (18)	20 (7,4)	0,35	35 (15)	1,4 (1,9)	0,35	3,1 (3,2)

Tab. 17: Mittelwerte der Durchmesser über 14 Tage, Vergleich der einzelnen Messpunkte mit Mann-Whitney-U-Test

#### 4.4.3. FLOW

Es wurde mit fünf verschiedenen Flow-Klassifizierungen gearbeitet: No flow, intermittent, sluggish, continuous und hyperdynamic. Die Zuordnung erfolgte durch den Untersucher.

##### **Flowverteilung**

	<b>Normokapnie</b>			<b>Hyperkapnie</b>	
AUC	Mittelwert	Standard-abw.	p-Wert	Mittelwert	Standard-abw.
No Flow (%)	14	5,4	1,00	14	5,1
Intermittent (%)	22	9,6	0,07	12	3,1
Sluggish (%)	77	13	0,76	75	16
Continuous (%)	748	98	1,00	776	27
Hyperdynamic (%)	239	91	0,76	224	39

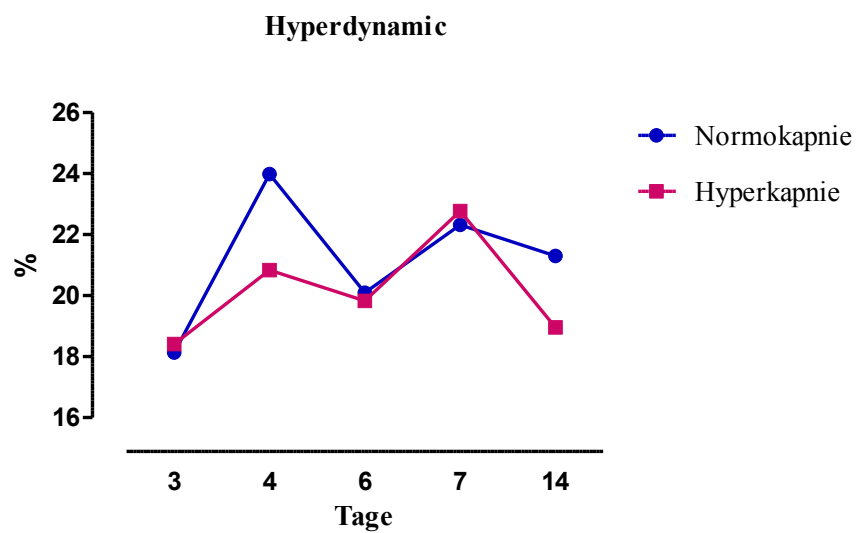
Tab. 18: Für jeden Parameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Die Parameter geben den Prozentteil der einzelnen Kategorie an der gesamten Gefäßlänge an. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Normokapnie n=6, Hyperkapnie n=4

Ein Vergleich der einzelnen Tage zwischen den beiden Gruppen brachte kein signifikantes Ergebnis. Ebenso der Gesamtverlauf als AUC betrachtet (siehe Tabellen oben).

Innerhalb der beiden Gruppen zeigten sich im Wilcoxon-Test eine signifikante Zunahme der Gefäße der Kategorie „intermittent“ von Tag 3 auf Tag 14 in der Normokapniegruppe ( $p=0,03$ ). Ansonsten waren keine signifikanten Unterschiede von Tag drei auf Tag vier, von Tag sechs auf Tag sieben und von Tag drei auf Tag 14 zu beobachten.

In der Gesamtschau der einzelnen Flowkategorien stellen die nicht durchbluteten Gefäße die kleinste Gruppe dar. Die breite Masse der Gefäße war kontinuierlich durchblutet. Der anfangs niedrigere Anteil in der Hyperkapniegruppe lag ab dem vierten Lebenstag immer etwas über den Normokapniewerten, der größte Unterschied fand sich am 14. Lebenstag.

Der zweitgrößte Anteil der Gefäße war hyperdynamisch durchblutet. Die Normokapniegruppe lag dabei meistens über der Hyperkapniegruppe. In beiden Gruppen fand sich je ein Peak nach Erhöhung der CO<sub>2</sub> -Grenzen. Der größte Unterschied zeigte sich am vierten Lebenstag mit ca. 3%, am 14. Lebenstag lag die Hyperkapniegruppe 2,4% unter der Normokapniegruppe.



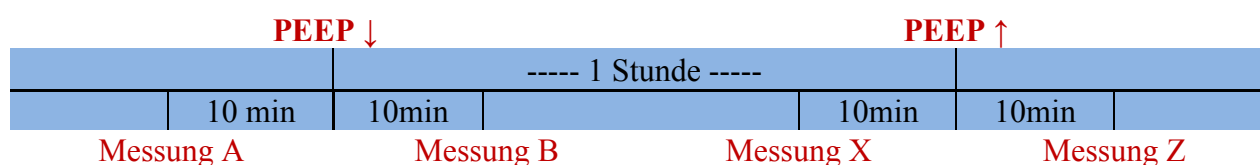
Grafik 17



## **4.5. PEEP-GRUPPE**

### **4.5.1. VITALPARAMETER**

Bei jedem Patienten wurden vier Messungen durchgeführt: Vor der Herabsetzung des PEEP (A), 10 min danach (B), eine Stunde später vor Erhöhung des PEEP (X) und ein letztes Mal 10 min nach Erhöhung des PEEP (Z).



Grafik 18

Zu jedem Messzeitpunkt wurden die Vitalparameter, die Beatmungseinstellungen und eventuelle Laborparameter notiert. (Tabellen siehe Anhang).

Im Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Schwankungen zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten hinsichtlich der Herzfrequenz und der Atemfrequenz.

Die Werte der Blutdruckmessung streuten innerhalb der Gruppe etwas weiter. Nach Erniedrigung des PEEP zeigte sich eine Tendenz zu höheren Werten, die allerdings nach einer Stunde rückläufig war. Nach erneuter Erhöhung des PEEP zeigt sich ein Abfall des Blutdruckes, v.a. des systolischen und damit auch des mittleren arteriellen Wertes. Im Wilcoxon-Test ergaben sich für die verschiedenen Messzeitpunkte keine signifikanten Unterschiede.

Die Körpertemperatur lag zwischen 36,9 und 37,5°C (Median: 37°C, Mittelwert: 37,1°C, Standardabweichung: 0,2) die Inkubatortemperatur zwischen 30,4 und 35,8°C (Median: 34,7°C, Mittelwert: 33,5°C, Standardabweichung: 2,0) und die Inkubatorfeuchtigkeit zwischen 56 und 77 % (Median: 63,0 %, Mittelwert: 65,4 %, Standardabweichung: 6,6).

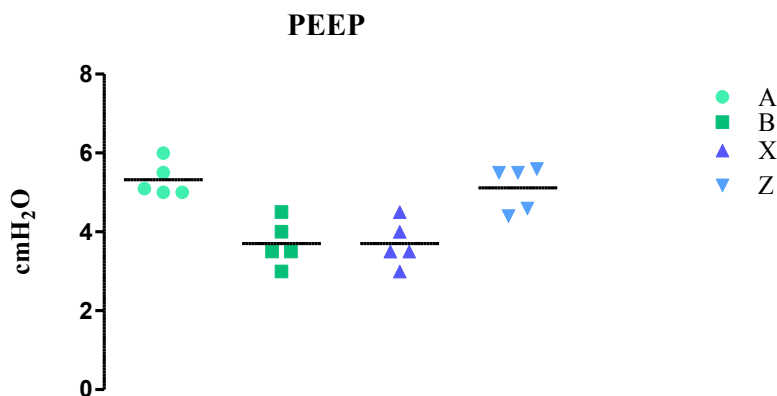
Der Ausgangswert der O<sub>2</sub>-Sättigung war bei allen Kindern ähnlich (Mittelwert: 94,8 %), streute jedoch nach der Manipulation am PEEP. Die Werte bewegten sich dabei zwischen 81

% und 98 %. Die Tendenz war fallend. Im Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zwei der Kinder wurden zum Messzeitpunkt mit Coffein behandelt, ein Kind erhielt Morphin und ein Kind Coffein und Luminal.

#### **4.5.2. BEATMUNGSEINSTELLUNGEN PEEP**

Die Beatmungsform war bei drei Kindern A/C, bei den anderen zwei Kindern SIMV. Der PEEP wurde bei vier Kindern um 1,5 cmH<sub>2</sub>O nach unten verstellt und bei einem Kind um 2 cmH<sub>2</sub>O. Nach dem Ablauf einer Stunde wurde der PEEP wieder auf den ursprünglichen Wert korrigiert.



Grafik 19

Bei zwei Kindern wurde der PIP im Rahmen der Beatmungsanpassung für die Zeit zwischen den PEEP-Umstellungen erniedrigt, bei den Kindern drei bis fünf blieb die Einstellung gleich. Der MAD erniedrigte sich in Folge des niedrigeren PEEPs bei allen Kindern (zwischen 0,8 und 2,1 cmH<sub>2</sub>O) und nahm nach Umstellung wieder höhere Werte an (Erhöhung bis 1,8 cmH<sub>2</sub>O).

### Positiver inspiratorischer Druck/mittlerer Atemwegsdruck

<b>PIP</b> (cmH <sub>2</sub> O)	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>X</b>	<b>Z</b>
kind1	16	14	14	16
kind2	20	18	20	23
kind3	10	10	10	10
kind4	16	16	16	16
kind5	14	14	14	14

<b>MAD</b> (cmH <sub>2</sub> O)	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>X</b>	<b>Z</b>
kind1	8,3	6,8	6,2	8
kind2	8,8	6,7	7,9	9
kind3	6,2	5,4	5	6,1
kind4	8	7	8	8
kind5	7,3	5,8	5,9	7,4

Tab. 19-20: Positiver inspiratorischer Druck (PIP) und mittlerer Atemwegsdruck (MAD) an den vier Messzeitpunkten

Die Inspirationszeit musste nur bei einem Kind (Kind zwei) minimal angepasst werden (von 0,35 s auf 0,4 s zwischen Messung B und Messung X). Bei demselben Patienten wurde auch die Frequenz nach der ersten Messung von 43/min auf 60/min erhöht. Die Inspirationszeiten lagen zwischen 0,3 s und 0,4 s, die Beatmungsfrequenzen zwischen 35,2/min und 60/min.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration musste bei drei der Kinder initial erhöht werden und war nur bei einem Kind zum Zeitpunkt Z wieder auf den ursprünglichen Wert reduziert worden. Bei den anderen beiden Kindern war die maximale Erhöhung 0,07 bzw. 0,35, der Endwert lag 0,07 bzw. 0,21 über der Ausgangskonzentration. Bei den übrigen beiden Kindern war eine permanente Reduzierung um 0,01 bzw. 0,03 möglich.

Das expiratorische Atemzugvolumen (V<sub>te</sub>) unterlag mit einer Ausnahme (Kind zwei) keinen großen Schwankungen bei den einzelnen Patienten.

Eine transkutane Messung des pCO<sub>2</sub> erfolgte nur bei drei Kindern. Die stärksten Schwankungen zeigte Kind zwei (von A auf B: - 8 mmHg, von B auf X: +15 mmHg, von X auf Z: -7 mmHg, End- und Ausgangspunkt identisch), Kind drei und Kind fünf zeigten nur geringe Veränderungen.

### 4.5.3. PEEP BLUTGASANALYSEN

Von jedem Kind wurden die zeitnächsten Blutgaswerte in die Statistik aufgenommen.

#### **Blutgasanalysen**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>X</b>	<b>Z</b>
Anzahl (n)	2	0	4	1
pH	7,2 (0,1)	-	7,3 (0,1)	7,0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	68 (0,4)	-	54 (16)	92
pO <sub>2</sub> (mmHg)	33 (1,8)	-	50 (15)	48
BE (mmol/l)	-1,8 (6,0)	-	-1,9 (5,7)	-7,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	21 (5,7)	-	22 (4,1)	16
Laktat (mmol/l)	1,0 (0,1)	-	1,6 (0,5)	0,9
Hkt (%)	35 (8,8)	-	43 (16)	-
Hb (g/dl)	12 (3,0)	-	14 (5,3)	12

Tab. 21: Mittelwerte (Standardabweichung) der Blutgasanalysen

Bei zwei Kindern fanden während der Messphase zwei Kontrollen statt und wurden mitberücksichtigt.

#### **Blutgasanalyse im Verlauf**

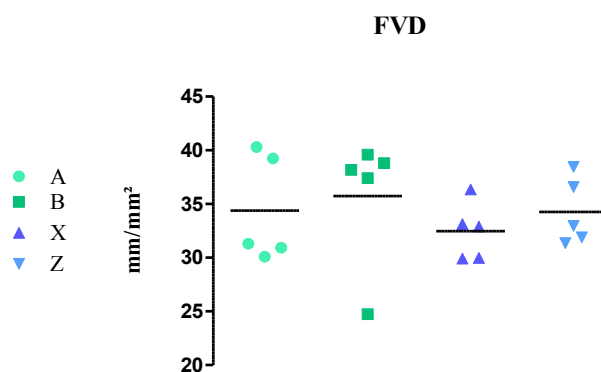
		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>X</b>	<b>Z</b>
pH	kind1	7,3		7,2	
	kind2	7,1			7,0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	kind1	68		75	
	kind2	68			92
pO <sub>2</sub> (mmHg)	kind1	32		37	
	kind2	34			48
BE (mmol/l)	kind1	2,5		2,0	
	kind2	- 6,0			- 7,0
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	kind1	25		23	
	kind2	17			16
Laktat (mmol/l)	kind1	0,9		1,3	
	kind2	1,0			0,9
Hkt (%)	kind1	29		30	
	kind2	42			
Hb (g/dl)	kind1	9,4		9,7	
	kind2	14			12

Tab. 22: Verlaufswerte der Blutgasanalyse bei 2 Probanden

#### **4.5.4 PEEP-MIKROZIRKULATION**

##### **4.5.4.1. GEFÄßDICHTEN**

Der Mittelwert der FVD stieg nach Reduktion des PEEP zunächst an, zum Messzeitpunkt X war die FVD unter das Ausgangsniveau abgesunken. Das erneute Anheben des PEEP bewirkte eine Erhöhung der FVD, die in etwa dem Ausgangsniveau entsprach. Eine statistische Untersuchung mit dem Wilcoxon-Test ergab keine signifikanten Ergebnisse.



Grafik 20

#### **Gefäßdichte**

		A	B	X	Z
FVD (mm/mm <sup>2</sup> )	Median	31	38	33	33
	Mittelwert	34	36	32	34
	Standardabw.	5,0	6,2	2,7	3,1
DeBacker (1/mm)	Median	19	25	22	21
	Mittelwert	21	23	21	22
	Standardabw.	3,3	4,2	2,0	1,5
Länge (mm)	Median	24	29	26	26
	Mittelwert	26	28	26	27
	Standardabw.	4,4	5,1	2,1	2,2
Oberfläche (mm <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> x100)	Median	49	49	40	40
	Mittelwert	45	47	41	40
	Standardabw.	8,8	12	4,5	4,8

Tab. 23: Dichteparameter zu den Zeitpunkten A, B, X, Z

Der Ausreißerwert zum Zeitpunkt B, der sich sowohl bei der FVD, beim DeBacker-Score als auch bei der Länge findet, gehörte zu Kind eins. Eine für Ausreißer weniger anfällige Wertung mit dem Median ergibt ein etwas anderes Bild. Hier nehmen FVD, DeBacker und Länge zunächst zu, fallen bis zum Zeitpunkt X nur leicht wieder ab und befinden sich zum Messzeitpunkt Z immer noch auf dem gleichen Niveau.

#### **4.5.4.2. DURCHMESSER-VERTEILUNG**

Die Durchmesserverteilung unterschied sich bei den einzelnen Kindern zu Beginn der Messungen stark, vor allem bei den kleinen (60-84%) und mittleren Gefäßen (15-39%), die den größten Anteil stellen. Insgesamt war deutlich eine Zunahme der kleinen bei einem gleichzeitigen Abfall der mittleren und großen Gefäße zu sehen. Im Wilcoxon-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

#### **Durchmesserverteilung**

		A	B	X	Z
Small	Median	62	68	70	73
	Mittelwert	66	65	70	76
	Standardabw.	14	13	4,8	4,2
Medium	Median	37	30	28	25
	Mittelwert	32	33	28	23
	Standardabw.	12	13	4,5	3,8
Large	Median	1,4	1,3	1,0	0,7
	Mittelwert	2,5	1,9	1,1	1,0
	Standardabw.	2,9	1,3	0,8	0,6
absoluter Anteil small	Median	7,6	10	12	14
	Mittelwert	11	12	11	15
	Standardabw.	5,3	10	2,9	2,0

Tab. 24: Durchmesserverteilung zu den Zeitpunkten A,B,X,Z

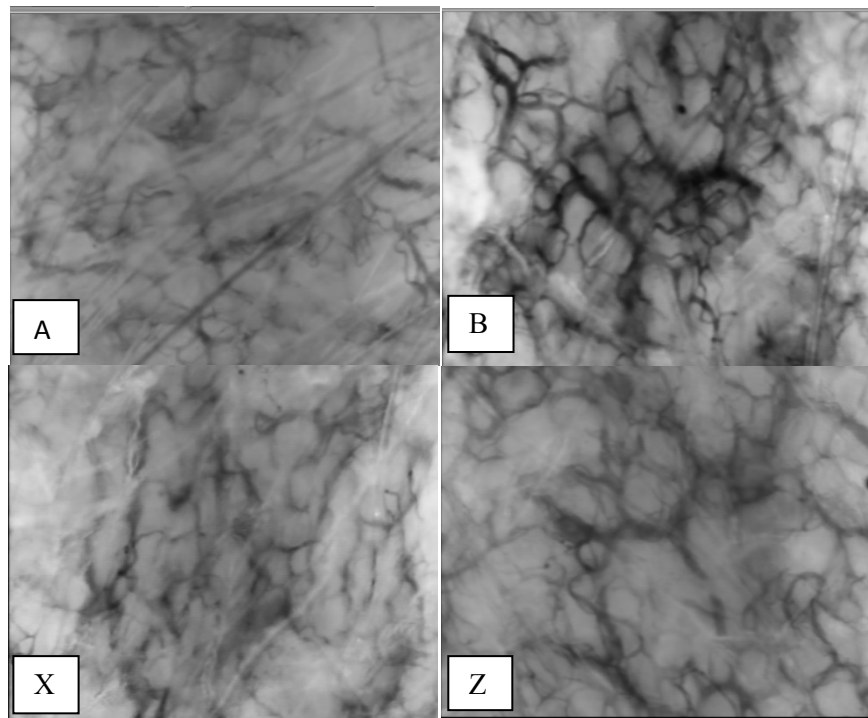


Abb. 18: Messung A, B, X, Z

Die Abbildung zeigt Aufnahmen eines Kindes zu den vier Messzeitpunkten. Hier zeigt sich zum Zeitpunkt B eine deutlich dichtere Gefäßstruktur im Gegensatz zu den anderen Bildern, die eine vergleichbare Gefäßdichte zeigen.

#### **4.5.4.3. FLOW**

Bei der Betrachtung des Flow ergaben sich keine großen Veränderungen. Der Großteil der Gefäße war bei jeder Messung kontinuierlich durchblutet (Werte zwischen 53% und 83%). Die zweitgrößte Fraktion stellten die hyperdynamisch durchbluteten Gefäße (Werte zwischen 8% und 32%). Der hyperdynamische Blutfluss nahm direkt nach Umstellung des PEEP ab, um in Folge verstärkt zuzunehmen. Die erneute Erhöhung des PEEP hatte keine Konsequenz. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. (Tabelle siehe Anhang)

## **4.6. HFO-GRUPPE**

### **4.6.1. PATIENTENKOLLEKTIV HFO**

Um zu untersuchen, ob eine HFO-Beatmung Einfluss auf die Mikrozirkulation hat, griffen wir uns die Kinder aus den beiden Gruppen heraus, von denen sowohl Messungen am Tag vor der Umstellung auf HFO vorlagen als auch Messungen am ersten Tag mit HFO-Beatmung. Von insgesamt drei Kindern (Hyperkapniegruppe: 1, Normokapniegruppe: 2) lagen auch Daten zum Zeitpunkt der Rückstellung auf konventionelle Beatmung vor. Die Umstellung der Beatmungsform fiel nie mit der Erhöhung der pCO<sub>2</sub>-Grenzen zusammen.

#### **Patientenkollektiv HFO**

	<b>Hyperkapniegruppe</b>	<b>Normokapniegruppe</b>
Anzahl <i>n</i>	3	4
Umstellung Tag 1/Tag 2	2	2
Umstellung Tag 2/Tag 3	1	1
Umstellung Tag 4/Tag 5	0	1
HFO $\geq$ 7 Tage	1	3
4 Messungen	1	2

Tab. 25: Gruppenverteilung, Umstellungszeitpunkt der Beatmungsform, Dauer der HFO-Beatmung und Datenerhebung der HFO-Messungen.

Die klinischen Daten, die Werte der Blutgasanalyse und die Beatmungseinstellungen wurden mit dem Wilcoxon-Test verglichen um Confounder auszuschließen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede vor oder nach Umstellung der Beatmungsform. Nach Umstellung auf HFO war der MAD tendenziell etwas höher, aber ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Hinsichtlich Frequenz, Inspirationszeit und Spitzendrücken ist ein direkter Vergleich nicht sinnvoll, da diese Parameter bezeichnend für die beiden unterschiedlichen Beatmungsformen sind. Die Mittelwerte für beide Gruppen sind in der unten angefügten Tabelle aufgelistet.



### Klinische Daten/Blutgasanalyse

	vor HFO			HFO	
	Mittelwert	Strd.- Abweichung	P	Mittelwert	Strd.- Abweichung
HF (1/min)	145	12	0,27	154	14
AF (1/min)	52	8,7	0,14	41	17
RRsyst (mmHg)	41	7,1	0,17	46	9,7
RRdias (mmHg)	23	5,2	0,50	29	10
MAP (mmHg)	31	4,0	0,22	38	9,7
Temperatur (°C)	37	0,4	0,44	37	0,4
SO <sub>2</sub> (%)	92	2,2	0,31	90	2,4
Gewicht (g)	690	117	0,56	681	126
CRP (mg/dl)	0,5	0,5	0,44	1,9	3,2
pH	7,3	0,1	0,81	7,3	0,1
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	47	6,6	0,81	47	15
pO <sub>2</sub> (mmHg)	47	5,4	0,93	48	15
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	19	2,4	0,55	19	0,7
BE (mmol/l)	-5,4	3,1	1,00	-5,9	1,7
Laktat (mmol/l)	2,3	1,4	0,19	1,0	0,3
Hb (g/dl)	16	2,2	0,04*	14	2,0
Hkt (%)	51	5,1	0,02*	43	5,9

Tab. 26: Mittelwerte der klinischen Daten und der Blutgasanalysen vor und nach Umstellung auf HFO-Beatmung und Vergleich mittels Wilcoxon-Test.\*signifikant

### Weitere Beatmungseinstellungen

Konventionell	Mittelwert	Strd.-Abweichung
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	4,3	0,5
Vte (ml)	3,6	1,1
PIP (cmH <sub>2</sub> O)	13	1,7
Frequenz (1/min)	49	6,9
Inspirationszeit (s)	0,4	0,1
<b>HFO</b>	Mittelwert	Strd.-Abweichung
HFO-Amplitude	21,86	6,6
Frequenz (1/min)	600	0

Tab. 27: Mittelwerte und Standardabweichung weiterer Beatmungsparameter außerhalb der statistischen Auswertung.

## **4.6.2. MIKROZIRKULATION HFO**

### **4.6.2.1. DICHTEPARAMETER**

Zuerst betrachteten wir die Dichteparameter vor und nach Umstellung auf HFO. Ein Vergleich mittels Wilcoxon-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen Parameter.

#### **Dichteparameter**

	<b>vor HFO</b>			<b>HFO</b>	
	Mittelwert	Strd.- Abweichung	p	Mittelwert	Strd.- Abweichung
<b>TVD (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	39	5,9	1,00	40	5,8
<b>DeBacker (1/mm)</b>	25	4,0	1,00	25	3,5
<b>Length (mm)</b>	28	5,1	0,94	28	6,8
<b>Surface ((mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)x100%)</b>	54	7,0	0,69	53	11

Tab. 28: Dichteparameter und Vergleich mittels Wilcoxon-Test.

### **4.6.2.2. GEFÄßDURCHMESSER**

Auch bei der Durchmesservertellung ergaben sich im Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede vor oder nach Umstellung der Beatmungsform.

#### **Durchmesservertellung**

	<b>vor HFO</b>			<b>HFO</b>	
	Mittelwert	Std.- Abweichung	p	Mittelwert	Std.- Abweichung
<b>Small (%)</b>	61	8,4	0,22	66	8,4
<b>Medium (%)</b>	36	7,1	0,22	31	8,0
<b>Large (%)</b>	3,4	2,2	0,81	3,0	1,4
<b>small absolut (%)</b>	11	7,0	0,30	14	4,7

Tab. 29: Durchmesservertellung und Vergleich mittels Wilcoxon-Test. Werte entsprechen dem prozentualen Anteil an der Gesamtlänge des Gefäßnetzes.

## **5. DISKUSSION**

Ziel der Studie war es den Einfluss von  $p\text{CO}_2$  auf die Entwicklung der Mikrozirkulation sowie Veränderungen der Mikrozirkulation unter besonderen Beatmungsbedingungen zu verstehen. Hierzu wurden Frühgeborene, die von Geburt an mit permissiver Hyperkapnie behandelt wurden, 14 Tage lang untersucht. Im Vergleich mit einer Gruppe, die nach dem Prinzip der Normokapnie beatmet wurde, zeigte sich in der Hyperkapniegruppe eine signifikant verminderte funktionelle Gefäßdichte nach 14 Tagen permissiver Hyperkapnie. Die unterschiedliche Entwicklung in den beiden Gruppen wurde besonders in der zweiten Lebenswoche deutlich. Außerdem fanden sich in der Hyperkapniegruppe nach zwei Wochen weniger kleine Gefäße als unter normokapnischen Bedingungen. In beiden Gruppen zeigte sich ein sprunghafter, kurzfristiger Anstieg des hyperdynamischen Flusses nach Erhöhungen der  $p\text{CO}_2$ -Zielbereiche.

Die Untersuchungen der Mikrozirkulation nach Umstellung des PEEP zeigten Tendenzen zu einer passageren Veränderung der Mikrozirkulation. Damit ist eine Verfälschung unserer Ergebnisse durch unterschiedliche Beatmungseinstellungen unwahrscheinlich. Eine Beatmung mit HFO führte zu keinen Änderungen der Mikrozirkulation.

### **5.1. MIKROZIRKULATION**

#### **5.1.1. HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE**

##### **5.1.1.1. GEFÄßDICHTEN**

Im Bereich der Gefäßdichte zeigten sich die Unterschiede in den beiden Gruppen am deutlichsten. Von ähnlichen Ausgangspunkten ausgehend war die FVD bei den hyperkapnisch beatmeten Kindern am 14. Lebenstag signifikant niedriger als in der Normokapniegruppe, die über den Gesamtverlauf keine großen Änderungen zeigte. Die Effekte von Hyperkapnie auf die FVD sind also nicht unmittelbar wirksam, sondern es handelt sich um einen langfristigen Prozess, der erst nach zwei Wochen signifikant wird. Das erklärt den nicht signifikanten AUC-Vergleich des gesamten Messzeitraumes. Die erst gegen Ende der 14-tägigen

Messperiode auftretenden Veränderungen fallen bei diesem Test nicht stark genug ins Gewicht, um ein signifikantes Ergebnis zu erreichen. Die Abnahme der FVD war in der zweiten Woche unter permissiver Hyperkapnie deutlich stärker ausgeprägt als in der ersten Woche. Eine mögliche Schwäche dieser Studie ist, dass zwischen den Tagen sieben und 14 keine Messungen durchgeführt wurden, da der  $p\text{CO}_2$ -Zielbereichs nach dem siebten Lebenstag erreicht war. Jedoch interessierten in erster Linie die Reaktion unmittelbar nach Erhöhung der Grenzen sowie die Langzeitauswirkungen und nicht die einzelnen Tageswerte, die durch andere Faktoren beeinflusst werden und das Ergebnis verschleiern könnten.

Einige Studien haben den Zusammenhang von  $p\text{CO}_2$  und Mikrozirkulation untersucht. Nur vereinzelt wurde die Gefäßdichte berücksichtigt, der Parameter also, der in diesem Fall die deutlichsten Veränderungen gezeigt hat. Wie bereits im Vorherigen erläutert, beobachteten Komori et al. [73] die Mikrozirkulation im  $p\text{CO}_2$ -Bereich von 20 bis 250 mmHg. Dabei konzentrierten sie sich auf den Gefäßdurchmesser und die Flussgeschwindigkeit. Sie beschrieben eine stetige Zunahme beider Variablen im Bereich von 20 bis 80 mmHg und eine ausreichende periphere Zirkulation bis zu 150 mmHg. Die FVD ist aber von entscheidender Bedeutung. Ellis et al. [59] untersuchten in ihrer Studie den Einfluss einer reduzierten FVD auf die Sauerstoffversorgung des Gewebes. Mittels intravitaler Video-Mikroskopie konnten sie im Sepsismodell nachweisen, dass eine verminderte FVD zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung in normal durchbluteten Kapillaren führt, während gleichzeitig die Sauerstoffausschöpfung steigt. Es gab keinen Hinweis darauf, dass lokale Regulationssysteme diese Gewebshypoxie ausgleichen könnten, wobei ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit die Probleme zumindest teilweise kompensiert. In diesem Zusammenhang sind die von Komori et al. beschriebenen Veränderungen kritisch zu betrachten. In unserem Fall beruhte die niedrige FVD nicht auf einer Sepsis, die Implikationen der Studie von Ellis et al. sind jedoch beunruhigend und sollten den Einsatz von permissiver Hyperkapnie unter diesem Gesichtspunkt noch sorgfältiger abwägen lassen.

Möglicherweise ist jedoch die Abnahme der FVD Ausdruck eines verminderten Bedarfs an durchbluteten Gefäßen bei erleichterter  $\text{O}_2$ -Diffusion durch den sogenannten Bohr-Effekt. Ein erhöhter  $p\text{CO}_2$ -Wert des Blutes – insbesondere bei begleitender Azidose – führt zu einer erleichterten Abgabe von  $\text{O}_2$  ins Gewebe. Wir können diese Frage nicht endgültig klären, da keine gleichzeitige Messung der Sauerstoffversorgung im entsprechenden Gewebe durchgeführt wurde. Es fanden sich jedoch keine signifikant höheren Laktat-Werte in der

Hyperkapniegruppe, die eine Gewebeischämie und damit Minderversorgung von Sauerstoff anzeigen würden.

Eine mögliche Erklärung für die abnehmende Gefäßdichte in der Hyperkapniegruppe könnte ein Shunt-Effekt sein. Durch die erhöhten  $\text{CO}_2$ -Werte im Blut kommt es zur Vasodilatation und damit wird das gleiche Blutvolumen auf weniger Gefäße verteilt, was zum Verschluss einiger Kapillaren führt. [76, 118] Hierzu gibt der nächste Abschnitt über den Gefäßdurchmesser noch genauere Auskunft.

Malvin gelangte zu gegensätzlichen Ergebnissen und berichtet von einer durch Hyperkapnie unbeeinflussten FVD. Es handelte sich jedoch dabei um Momentaufnahmen, die an Froschhaut mittels Fluoreszenz-Mikroskopie durchgeführt wurden. Dieses Ergebnis spiegelt weder die Situation in vivo noch Langzeiteffekte wieder. [83]

#### **5.1.1.2. DURCHMESSER**

Bei Frühgeborenen ist es nicht möglich, die kleinen Gefäße ausschließlich den Kapillaren zuzuordnen. Dennoch liefert eine Analyse des Gefäßdurchmessers wichtige Erkenntnisse wie die Reaktion der Gefäßwand – Vasokonstriktion oder Vasodilatation – auf Veränderungen des Milieus. Anhand des Kurvenverlaufs über 14 Tage zeigte sich, dass sich die prozentuale Verteilung auf die Kategorien des Gefäßdurchmessers in den beiden Gruppen gegenläufig verhielt. Obwohl der Ausgangspunkt bei Geburt identisch war, lag am 14. Lebenstag der Anteil der kleinen Gefäße in der Hyperkapniegruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war der Prozentsatz der mittleren Gefäße erhöht und sprach so für eine Vasodilatation im langfristigen Verlauf.

Erythrozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Vasodilatation. Unter hypoxischen Bedingungen schütten sie ATP (Adenosin-Tri-Phosphat) aus, das an Purinrezeptoren bindet und die Freisetzung von Prostaglandin und NO bewirkt – jeweils sehr wirksame Vasodilatoren. Dabei wirkt ein Sauerstoffabfall in den postkapillären Venolen auch dilatierend auf die zuführende Arteriole. [59] Das erklärt möglicherweise die Entwicklung der Gefäßdurchmesserverteilung in der Studie. Im Gegensatz zum  $\text{pCO}_2$  fand sich kein

signifikanter Unterschied der Sauerstoffsättigung, wenn auch die Sättigungswerte in der Hyperkapniegruppe niedriger lagen. Die Anpassung an die hypoxischen Bedingungen erfolgte nicht als Sofortreaktion, sondern kontinuierlich über längere Zeit, so dass erst gegen Ende vermehrt größere Gefäße in der Hyperkapniegruppe auffielen.

Nakanishi et al. [78] haben gezeigt, dass eine respiratorische Azidose eine Vasodilatation zur Folge hat. Dabei handelt es sich um einen biphasischen Vorgang. Bei durch KCL-Lösung vorbehandelten, stark kontrahierten Gefäßen zeigte sich unter respiratorischer Azidose eine Dilatation der Gefäße. Die durch die KCL-Lösung verursachte Konstriktion verringerte sich dabei zuerst auf ca. 72 %, lag letztendlich jedoch bei 90% des ursprünglichen Gefäßtonus. Interessanterweise ist bei Neugeborenen der relaxierende Effekt deutlich mehr ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die Vasodilatation nach 14 Tagen stimmt mit den Ergebnissen der bisherigen Studien überein, im zeitlichen Verlauf des Messzeitraumes haben sich jedoch einige weitere interessante Beobachtungen ergeben. Gerade zu Beginn der Messung wies die Hyperkapniegruppe mehr kleine Gefäße auf. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine veränderte Hautreifung unter Hyperkapnie. Auffallend war die Zunahme der kleinen Gefäße in beiden Gruppen nach der letzten Erhöhung der  $p\text{CO}_2$ -Grenzen am siebten Lebenstag. Eine mögliche Ursache wäre eine reaktive Vasokonstriktion. Die korrespondierende Reaktion bei der ersten Umstellung von Tag drei auf Tag vier wurde möglicherweise durch die Nachreifung der Haut, die v.a. in der ersten Lebenswoche erfolgt und während der die kleinen Gefäße prozentual abnehmen, verschleiert. [71] Eine Vasokonstriktion unter Hyperkapnie wurde bisher nur im Skelettmuskel beschrieben. [80-82]

Eine Studie am Rattenmodell hat die Vasodilatation unter Hyperkapnie auf Barium-sensitive  $\text{K}^+$ -Kanäle zurückgeführt, die Endothel-abhängig sind, aber nicht auf eine Azidose angewiesen sind. Diese Ergebnisse passen zu den aktuellen Beobachtungen, da der  $p\text{CO}_2$ -Wert signifikante Unterschiede aufwies, der pH jedoch nicht, auch wenn er tendenziell in der Hyperkapniegruppe niedriger lag. [75] Im Gegensatz finden sich allerdings auch viele Studien, die einen synergistischen Zusammenhang von Azidose und Hyperkapnie sehen. [77, 79]

Eine weitere Übereinstimmung findet sich in der von Hudetz beobachteten, zunehmenden Homogenisierung mit steigendem  $p\text{CO}_2$ -Level. [88] Über 14 Tage nähern sich die Anteile an kleinen und mittleren Gefäßen in der Hyperkapniegruppe im Verlauf eher an, während in der Normokapniegruppe der Anteil der kleinen Gefäße weiter zunimmt und die mittleren Gefäße abnehmen. Die bisherigen Studien haben sich zum Großteil auf experimentelle Tierversuche

gestützt, diese Studie liefert nun korrelierende Ergebnisse für die kutane Mikrozirkulation beim Menschen.

Der Zusammenhang von hohem  $p\text{CO}_2$  und Vasodilatation ist schon seit längerem bekannt. Vermutlich ist die geringe Anzahl von Studienteilnehmern ausschlaggebend dafür, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt hat, sondern nur die Tendenz zu weitgestellten Gefäßen in der Hyperkapniegruppe. Die beobachteten, kurzfristigen Anpassungsreaktionen sind jedoch in dieser Form noch nicht beschrieben worden.

#### **5.1.1.3. FLOW**

Eine Auswertung der Flowergebnisse ist schwierig. Die Datenpunkte in den zu vergleichenden Gruppen lagen nah beieinander. Eine Signifikanz war deshalb nicht gegeben, da hierfür eine bedeutend größere Anzahl an Patienten nötig gewesen wäre. Was sich jedoch zeigte, war ein sprunghafter Anstieg der hyperdynamisch durchbluteten Gefäße in beiden Gruppen, nachdem die  $p\text{CO}_2$ -Grenzen erhöht worden waren. Möglicherweise war dies eine Reaktion, um eine Hypoxie zu kompensieren, wie bei Ellis beschrieben. [59] Hudetz et al. konnten in einem Tierversuch mit Ratten einen deutlichen Anstieg der RBC-vel. unter Hyperkapnie beobachten. [88] Eine andere Studie hingegen ergab ein gegensätzliches Ergebnis, nämlich eine verminderte Flussgeschwindigkeit unter hyperkapnischen Bedingungen. [83] Auch Fries et al. bewiesen ihre Hypothese in einem Sepsismodell und wiesen einen signifikant reduzierten Flow bei steigendem  $p\text{CO}_2$  nach. Insbesondere waren hierbei die Kapillaren betroffen, größere Gefäße wurden erst beeinflusst, wenn der Tod der Versuchstiere unmittelbar bevorstand. [92]

Die aktuelle Studie liefert hier einen neuen Aspekt, indem der Flow über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde. Das Modell kann die variierenden Ergebnisse der anderen Studien unterstützen. So zeigte sich ein kurzfristig erhöhter Flow nach Erhöhung der  $p\text{CO}_2$ -Grenzen, bezeichnenderweise in beiden Gruppen. Im langfristigen Verlauf liegen die hyperdynamisch durchflossenen Gefäße in der Hyperkapniegruppe prozentual jedoch

niedriger. Bei fehlender Signifikanz ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten. Die Tatsache jedoch, dass in beiden Gruppen der gleiche Ausgangswert vorlag, stützt diese These.

Die Einteilung in die verschiedenen Flowkategorien war subjektiv. Die Zuteilung erfolgte jedoch verblindet und durch denselben Beobachter, sodass eine Bias ausgeschlossen werden kann. Weitere Forschungen in dieser Richtung wären wünschenswert und könnten ein neues Licht auf Behandlungsstrategien werfen.

#### **5.1.1.4. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER MIKROZIRKULATION**

Eine zusammenfassende Betrachtung der veränderten mikrozirkulatorischen Werte liefert folgende Ergebnisse. Die Gefäßdichte wird vom  $p\text{CO}_2$ -Wert beeinflusst. Die Veränderungen betreffen dabei in erster Linie die FVD, wobei es sich um einen Langzeiteffekt handelt. Diese Veränderungen sind also nicht als primäres Geschehen, sondern als Anpassungsreaktion auf ein verändertes Milieu zu werten. In dieser Studie wurden erstmals erhöhte  $p\text{CO}_2$ -Werte und die FVD engmaschig und in vivo über einen langen Zeitraum beobachtet. So konnten diese neuen Erkenntnisse gewonnen werden.

Eine kurzfristig erhöhte Flussgeschwindigkeit nach Anheben der  $p\text{CO}_2$ -Grenzen fand zeitgleich mit einer Vasokonstriktion statt. Auch wenn hierbei keine signifikanten Ergebnisse errechnet wurden, handelt es sich doch um eine interessante Beobachtung, die nähere Betrachtung verdient. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich hierbei um eine kurzfristige Anpassungsreaktion zum Ausgleich einer Hypoxie handelt.

Im Sepsismodell haben Beobachtungen wie hier beschrieben – insbesondere die verminderte FVD – auf eine ungünstige Prognose hingewiesen. [61, 63] Die kutane Mikrozirkulation reagiert sensibel auf Veränderungen im Körper, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis, Blutungen, Herzfehlern oder Myokardinfarkten. [56-57] Der Großteil der vorliegenden Studien beschäftigt sich mit der Sepsis. Nichtsdestotrotz spielt die Mikrozirkulation in allen Lebenslagen eine entscheidende Rolle und sollte nicht auf ein einzelnes Krankheitsbild beschränkt werden. Eine Betrachtung der Mikrozirkulation während verschiedener Therapieansätze kann Erklärungen für Vor- und Nachteile liefern, die im Rahmen einer



Behandlung – in diesem Fall mit permissiver Hyperkapnie – aufgetaucht sind. [53] Deshalb kann die Aussage über mikrozirkulatorische Veränderungen im Rahmen der Sepsis nicht einfach auf die Situation bei permissiver Hyperkapnie übertragen werden. Sie kann und soll aber Ansporn sein, die Langzeiteffekte zu überwachen. Interessant wäre auch, ob sich die unterschiedliche Entwicklung in den beiden Gruppen fortsetzt oder ob sich nach Entwöhnung vom Respirator und nach Aussetzen der Grenzen die Werte wieder angleichen.

Unsere Studie hat erstmalig über einen längeren Zeitraum die Auswirkungen von Hyperkapnie auf die Mikrozirkulation in vivo untersucht. Sie weist jedoch auch einige Schwächen auf. Als erstes ist die geringe Zahl der Patienten zu nennen. Die strengen Einschlusskriterien machten die Rekrutierung schwierig. Dazu wurden im Laufe der Studienzeit zunehmend die Kinder nicht-invasiv beatmet, was letztendlich zum Abbruch der Multizentrischen Studie führte, bevor das Rekrutierungsziel erreicht wurde. Zudem erfolgten keine Messungen zwischen den Tagen sieben und 14, der Flow wurde nur an den Tagen drei, vier, sechs, sieben und 14 bestimmt. Der Grund dafür findet sich in dem enormen Zeitaufwand, den die Auswertung, insbesondere auch die des Flow mit sich bringt. Trotz der Bemühungen, die Messungen so schonend und schnell wie möglich durchzuführen, bedeuteten sie eine Manipulation am und damit auch Stress für das Kind. Durch den Aufbau der Studie – randomisiert, verblindet, streng kontrolliert, gleicher Untersucher – und die vergleichbaren Gruppen sollte eine neue Herangehensweise an diese Thematik zunächst im Kleinen getestet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern nun eine solide Grundlage für weiterführende Forschungen, die einzelne Punkte vertiefen und durch größere Studienpopulationen validieren könnten.

### 5.1.2. PEEP-GRUPPE

Bei Betrachtung der Ergebnisse fand sich ein Ausreißerwert, der in allen Parametern der Gefäßdicke auftrat und zu Kind eins gehörte. Eine nachträgliche Prüfung hat ergeben, dass die Bildqualität dieser Messungen stark eingeschränkt war und somit die Möglichkeit von falschen Werten gegeben ist. Da klinische Daten und Laborwerte dafür sprachen, dass keine optimalen Voraussetzungen für eine homogene Gruppe vorlagen, wurde bei der Auswertung der Median statt des Mittelwertes berücksichtigt. Im Vergleich bestätigt sich dieses Vorgehen, da eine Interpretation des Mittelwertes etwas andere Ergebnisse liefern würde.

Es zeigte sich eine Zunahme von FVD, DeBacker-Score und Länge nach der PEEP-Reduktion. Im Verlauf einer Stunde war diese Zunahme jedoch rückläufig. Eine erneute Erhöhung des PEEP führte zu keiner Änderung der FVD. Etwas anders verhielt sich die Oberfläche. Nach Umstellung fielen die Werte erst leicht ab, um dann nach einer Stunde einen deutlich niedrigeren Wert erreicht zu haben. Eine Erhöhung zeigte auch hier keinen Effekt. Dieses Phänomen lässt sich als Anpassungsreaktion erklären, die bei der FVD, der Länge und dem DeBacker-Score schnell eintrat, bei der Oberfläche jedoch mit einer gewissen Latenz. Diese Verzögerung liegt in der Berechnung der Oberfläche begründet. Vereinfacht lässt sie sich als Zylinderoberfläche berechnen:

$$O = M + 2 \times G$$

$$M = U \times h$$

$$U = \pi \times 2r$$

$$G = r^2 \times \pi$$

$$O = 2\pi r (h+r)$$

O=Oberfläche, M=Mantelfläche, G=Grundfläche, U=Grundumfang, r=Radius, h=Höhe

Im konkreten Fall ist der Radius der halbe Gefäßdurchmesser (diameter) und die Höhe die Gefäßlänge (length). Damit reagiert der Oberflächenwert (surface) verzögert, da in die Gleichung mehrere Größen einfließen. Während sich erstere Parameter schnell wieder einpendelten und mehr oder weniger ihren Ausgangswert erreichten, reagierte die Oberfläche langsamer und hatte ihren tiefsten Wert erst nach einer Stunde erreicht. Da die Erhöhung des PEEP bei keinem der Parameter eine nennenswerte Reaktion nach demselben Zeitfenster zeigte, spricht das entweder für einen geringeren Effekt oder eine schwierigere und verzögerte

Anpassung. Wenn man berücksichtigt, dass ein erhöhter intrathorakaler Druck die Herzarbeit erschwert, scheint die zweite Annahme naheliegender.

Die Gefäßdurchmesserverteilung zeigte eine kontinuierliche Zunahme der kleinen Gefäße über die vier Messungen und eine gleichzeitige kontinuierlich Abnahme der mittleren und großen Gefäße. Auf den ersten Blick überrascht dies, wenn man die gleichzeitig erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Werte berücksichtigt, die in früheren Studien eine Vasodilatation zur Folge hatten. Im Rahmen dieser Studie sind diese Ergebnisse jedoch konkordant, da in jeder Gruppe unabhängig von der längerfristigen Vasodilatation eine kurzfristige Vasokonstriktion nach  $p\text{CO}_2$ -Erhöhung festgestellt wurde. Eine mögliche Erklärung wäre eine Stressreaktion auf die Beatmungsumstellung, die zu einer peripheren Vasokonstriktion führt. Oder aber die Ursache ist in den veränderten Druckverhältnissen zu suchen. Der höhere intrathorakale Druck könnte kleine Gefäße komprimieren, sodass sich vermehrt Gefäße öffnen, wenn der PEEP und damit der intrathorakale Druck erniedrigt werden. Zudem wird die Herzarbeit erleichtert. Auch in dem verminderten venösen Rückstrom könnten durch einen geringen Rückstau die Gefäße, insbesondere die kleinen Kapillaren, dilatiert sein. [26]

Nur zwei der Flowklassifizierungen zeigten erwähnenswerte Veränderungen. Der hyperdynamische Flow nahm nach Erniedrigung des PEEPs ab. Diese Entwicklung hängt möglicherweise mit der Zunahme der FVD zusammen. Das gleiche Blutvolumen wurde nun auf mehrere Gefäße verteilt, was zu einer Reduktion der Flussgeschwindigkeit führte. Bei dem erneuten Abfall der FVD vor Umstellung der Beatmungsparameter nahm der hyperdynamische Fluss wieder zu, sodass beide Größen wieder in etwa ihren Ausgangspunkt erreichten. Die Erhöhung des PEEP führte zu keiner Reaktion. Einen Effekt hatte die Umstellung auch auf den Anteil des sluggish Flow. Jede Manipulation am PEEP führte zu einer raschen, reflexartigen Zunahme der Gefäße mit tragem Fluss mit darauffolgender Abnahme auf den Ausgangswert. Sowohl in der Hyperkapnie- als auch in der Normokapniegruppe zeigte sich ein reflektorischer Anstieg des hyperdynamischen Flusses nach Erhöhung der  $p\text{CO}_2$ -Grenzen. Diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse sprechen in diesem Fall für eine kurzfristige Reaktion auf die veränderten thorakalen Druckverhältnisse und nicht auf den erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Wert nach Erniedrigung des PEEP.

DeWaal et al. untersuchten in einer 2007 erschienenen Studie, ob sich der PEEP in beatmeten Neugeborenen ohne klinisch relevante kardiorespiratorische Auswirkungen erhöhen lässt. Dazu sammelten sie vor sowie zehn Minuten nach Erhöhung des PEEP von 5 auf 8  $\text{cmH}_2\text{O}$  echokardiographische Daten und führten eine Prüfung der Lungenfunktion durch. Es zeigte

sich kein signifikanter Unterschied des mittleren Flusses in der Vena Cava superior. Die Reduktion des rechtsventrikulären Auswurfes war zwar signifikant, jedoch klinisch nicht relevant. Zudem zeigte sich eine Verbesserung des Compliance im Zusammenhang mit einer Verbesserung des Blutflusses. [119]

Die Beobachtungen hinsichtlich des PEEP zeigten nur kurzfristige Effekte auf die FVD. Der Wilcoxon-Test ergab weder für die klinischen noch für die mikrozirkulatorischen Parameter signifikante Werte. Auch die Ergebnisse von DeWaal [119] unterstützen die These, dass eine Verfälschung der  $p\text{CO}_2$ -Studie durch unterschiedliche PEEP-Einstellungen oder Beatmungsdrücke ausgeschlossen werden kann. Die langfristige Abnahme der Gefäßdichte in der Hyperkapniestudie liegt somit in einem erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Wert begründet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Anpassungsreaktionen nur bei der Downregulation der PEEP-Werte zeigten. Möglicherweise erfolgt die Reaktion auf eine Erhöhung des PEEP langsamer und war nach zehn Minuten noch nicht feststellbar. Der Versuchsaufbau lässt eine verlässliche Aussage darüber nicht zu, kann aber Anstoß für weitere Forschung in dieser Richtung sein.

Um untermauerte wissenschaftliche Aussagen treffen zu können, war die Gruppe zu klein und zu heterogen. Das primäre Ziel war es, unterschiedliche Druckverhältnisse aufgrund des PEEP als Confounder auszuschließen. Diese Aufgabe kann als erfüllt betrachtet werden, nachdem sich nur kurzfristige, auf eine Stunde beschränkte Änderungen ergeben haben. Im Nachhinein haben sich jedoch einige interessante Aspekte gezeigt, die eine eigene Studie rechtfertigen würden. Bei einer sorgfältig angelegten und gut durchdachten Studie könnten sich bei einer ähnlichen Fragestellung interessante Ergebnisse zeigen. Es ist auffällig, dass trotz intensiver Forschung in Bezug auf PEEP oder CPAP und Zirkulation die periphere Mikrozirkulation bis jetzt zumeist ausgeklammert wurde. Der Großteil der Studien beschäftigte sich mit den zentralen, hämodynamischen Effekten. Hersch et al. stellten 1989 im Bereich der Mikrozirkulation Forschungen an, konzentrierten sich jedoch in erster Linie auf Veränderungen des Lymphflusses und die Ausdehnung von Ödemen. Es zeigten sich auch ein erhöhter Hämatokrit und ein erhöhtes Proteinlevel. Demgegenüber kam es, vermutlich aufgrund der Ödeme, zu einer Reduktion des Plasmavolumens. Die mikrozirkulatorischen Parameter sind jedoch nicht ausreichend erfasst worden und verdienen weitere Evaluation. [120] In den drei Jahrzehnten, die seitdem vergangen sind, hat sich wenig Neues ergeben.

## **5.2. PATIENTENKOLLEKTIV**

Untersucht wurde eine sehr spezielle Patientengruppe. Darin liegt die kleine Patientenzahl in den einzelnen Gruppen begründet. Die Einschlusskriterien der PHELBI-Studie mit einem Höchstgewicht von 1000g und einem Gestationsalter von weniger als 29 Wochen trafen an sich auf nur wenige Patienten zu. Da eine Einverständniserklärung Voraussetzung war, scheiterte eine Teilnahme der Kinder oft daran, dass sich die Eltern nicht zu der Beatmungsstudie entschließen konnten. Die neonatologische Intensivstation der Frauenklinik Innenstadt hat hierbei eine sehr gute Teilnahmequote erreicht. Die genau definierten Einschlusskriterien, die engmaschige Kontrolle, die strengen Studienprotokolle, die zeitnahe Rekrutierung und die Tatsache, dass alle Kinder von den gleichen Ärzten und Pflegekräften nach den gleichen Leitlinien behandelt wurden, werten das eingeschlossene Patientengut durch größtmögliche Vergleichbarkeit auf. Ein nur minimal höheres Geburtsgewicht in der PEEP-Gruppe ohne statistische Signifikanz, die wir als zweite Kontrolle untersucht haben, stellt keinerlei Einschränkung hinsichtlich der Vergleichbarkeit dar. Eine Prüfung der Normalverteilung war aufgrund der geringen Patientenzahl in den einzelnen Gruppen nicht möglich, eine starke Übereinstimmung von Median und Mittelwert deutet jedoch auf eine annähernd Gauss'sche Verteilung hin.

Die Mikrozirkulation ist ein komplexes System, das durch zahlreiche Faktoren beeinflusst und modifiziert wird. Um diese Größen als Ursache für die von uns beobachteten Veränderungen auszuschließen, haben wir die beiden Gruppen hinsichtlich der Umstände ihrer Geburt und ihrer Geburtsdaten (SSW, Geburtsgewicht, Apgar-Score, Astrup, Nabelschnur-pH) verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Seit 2008 ist bekannt, dass auch das Geschlecht – insbesondere in den ersten drei Lebenstagen – Einfluss auf die Mikrozirkulation nimmt. [99] In unserer Studie ergab sich wegen Randomisierung ein ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechter, sodass eine diesbezügliche Verfälschung der Ergebnisse ausgeschlossen werden kann.

Häufige und teilweise auch schwere Komplikationen in der Frühgeborenenversorgung bestehen v.a. in der Lungenproblematik (in Form von Pneumothorax, Atelektasen, Emphysemen und höhergradigem RDS) und in der Gefahr von Hirnblutungen. Ein Zusammenhang von aggressiver Beatmung und dem Auftreten von Airleaks und Atelektasen

ist bekannt [121] und stellt einen entscheidenden Punkt bei der Frage nach dem Benefit der permissive Hyperkapnie dar. Somit ist dies – ebenso wie das Risiko von Hirnblutungen bei erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Werten [44-45, 53, 73, 122] – Teil der Fragestellung der PHELBI-Studie. Weitere Diagnosen waren entweder gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt (Asphyxie, PDA, ASD II) oder traten nur in Einzelfällen auf (z. Bsp. Nebennierenblutung, VSD), sodass auch diesbezüglich ein Confounder ausgeschlossen werden kann.

Bei Gegenüberstellung der medikamentösen Therapie in den beiden Gruppen zeigte sich, dass in der Normokapniegruppe mehr Kinder mit Katecholaminen behandelt wurden als in der Hyperkapniegruppe. Eine Beeinflussung durch Katecholamine kann nicht sicher ausgeschlossen werden, ist aber eher unwahrscheinlich. Zum Zeitpunkt der letzten Messung am Tag 14, der zugleich auch die größten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigte, wurde keines der Kinder mehr mit Katecholaminen behandelt. In diesem Hinblick spielt zumindest eine passagere Beeinflussung durch diese Medikation keine Rolle. Der Gebrauch von Sedativa und Atemstimulanzien war in beiden Gruppen vergleichbar. Zwei Kinder der Normokapniegruppe erhielten am Tag der letzten Messung Morphin, jeweils ein Patient in den beiden Gruppen wurde mit dem Barbiturat Luminal behandelt. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen, die einen nachgewiesenen Effekt auf die Mikrozirkulation haben [104], ist ein Einfluss durch Morphine und Barbiturate noch nicht beschrieben worden. Die Benzodiazepin-Studie hat nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da sie nur zehn erwachsene Patienten einschloss und die Messung mittels Laser-Doppler-Technik eine Stunde nach Medikamenten-Applikation erfolgte. Dabei zeigte sich ein erhöhter und schnellerer Blutfluss, der jedoch nicht im Langzeitverlauf nachgewiesen wurde. Dagegen wurde im Zusammenhang mit Sedativa (Propofol) eine Verminderung des Blutflusses beschrieben [56], allerdings scheint dieser Effekt ausschließlich während der Applikation aufzutreten. [98] Im Hinblick darauf lässt sich also keine Aussage treffen, inwiefern die Applikation von Morphin die Mikrozirkulation beeinflusst haben könnte. COX-Inhibitoren (Ibuprofen/Indomethacin) zum Verschluss eines PDA bekamen in beiden Gruppen am 14. Lebenstag nur einzelne Kinder. In früheren Studien hatte die Gabe von Indomethacin keinen Einfluss auf die durch Hyperkapnie vermittelte Vasodilatation. [77] Alle Mütter erhielten pränatal Celestan, wobei in der Normokapniegruppe häufiger eine zweimalige Gabe erfolgte. Dies bedeutet möglicherweise eine Einflussnahme auf das Outcome hinsichtlich der Inzidenz von BPD [7], mikrozirkulatorische Veränderungen wurden in diesem Zusammenhang jedoch nicht beschrieben.

Insgesamt legt die Gegenüberstellung der beiden Gruppen in Bezug auf die verabreichten Medikamente nahe, dass die Hyperkapniegruppe bei geringerem Medikamentenbedarf gesünder war. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein Kind der Hyperkapniegruppe am vierten Lebenstag verstarb. Ein weiteres Kind dieser Gruppe, dessen Daten in der Auswertung der Mikrozirkulation nicht erhalten sind, war bereits am ersten Lebenstag endgültig extubiert worden. Hierdurch ergibt sich eine ungleiche Gruppenverteilung, die bei den Absolutangaben der verabreichten Therapie bedacht werden müssen.

Bluttransfusionen wurden in beiden Gruppen in gleichem Umfang durchgeführt, in beiden Gruppen erhielt je ein Kind ein Erythrozytenkonzentrat am 14. Lebenstag, beide hatten etwa das gleiche Gewicht und erhielten die gleiche Menge. Ein Patient der Normokapniegruppe wurde auch am 13. Lebenstag transfundiert, was zu einer Steigerung der FVD auch nach 24h führen könnte. [100] Es handelt sich dabei jedoch um einen Einzelfall, so dass sich das Gesamtergebnis einer verminderten FVD der Hyperkapniegruppe gegenüber der Normokapniegruppe nicht auf diese eine Transfusion zurückführen lässt.

Da es sich um die erste Studie dieser Art handelt, wurde es nicht für sinnvoll erachtet, länger als 16 Monate Patienten zu rekrutieren. Es ging vielmehr darum, zu eruieren, ob und wiegestalt die Auswirkungen des  $p\text{CO}_2$  auf die Mikrozirkulation sind und inwieweit die Beatmungssituation einen Einfluss auf die Ergebnisse nimmt. Unsere Ergebnisse, die durchaus für eine veränderte mikrozirkulatorische Situation sprechen, sollten den Anstoß für weiterführende und umfassendere Studien in diesem Feld liefern.

### **5.3. MATERIAL UND METHODIK**

Das Studiendesign entspricht einer randomisierten, kontrollierten Studie. Eine Verblindung der behandelnden Ärzte war aus versorgungstechnischen Gründen nicht möglich, die Auswertung der Bildsequenzen erfolgte jedoch verblindet. Das genau vorgelegte Studienprotokoll der PHELBI-Studie zusammen mit dem strengen Untersuchungsprotokoll garantierte größtmögliche Gleichheit der Behandlung und Untersuchung und verhinderte eine Bias des Untersuchers.

Bei allen Kindern fand sich ein persistierender Ductus Arteriosus. Der Ductus Arteriosus ist Teil des fetalen Blutkreislaufes und stellt eine Verbindung des Lungenkreislaufes mit dem Systemkreislauf her. In utero wird die Lungendurchblutung wegen des hohen Gefäßwiderstandes über diesen Kurzschluss weitgehend umgangen. Normalerweise verschließt sich der Ductus in den ersten Lebenstagen aufgrund der erhöhten Sauerstoffsättigung und Gefäßkontraktion. Ein fehlender Verschluss dieser Verbindung führt zu einem Links-Rechts-Shunt mit einer Hypoperfusion der Peripherie und einer Hyperperfusion der Lunge. [123] Bei Frühgeborenen kommt es aufgrund der Unreife der Lunge häufig zu einem Persistieren des Ductus. Diese Fehlverteilung des Blutes führt zu vielen weiteren Problemen, darunter auch zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BPD. Bei hämodynamischer Relevanz wurden unsere Patienten zunächst medikamentös mit Ibuprofen oder Indomethacin therapiert. Bei einem Kind der Normokapniegruppe erfolgte dennoch kein Ductusverschluss und so wurde eine komplikationslose, operative Ductusligatur durchgeführt. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass aus einem PDA eine signifikant veränderte FVD resultiert, die am rechten Arm signifikant stärker ausgeprägt ist, als am linken. Auch nach erfolgreicher Behandlung des Ductus blieb die FVD am rechten Arm vermindert. Unterschiede der Durchmesserverteilung verschwanden nach erfolgreicher Therapie. [117] Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch die großen Unterschiede zwischen beiden Armen zu vermeiden, wurden alle Messungen immer am rechten Arm durchgeführt. Das gleichmäßige Auftreten von hämodynamisch relevanten PDAs in beiden Gruppen eliminierte weiter eine Verzerrung der Ergebnisse.

Die Auswertung erfolgte gemäß den Richtlinien, die Boerma et al. [116] in einer Round Table Conference festgelegt hatten. Eine Auswertung der RBC-vel. fand aus diversen Gründen nicht statt. Die Geschwindigkeitsmessung ist im höchsten Maße störanfällig und benötigt eine



perfekte Bildqualität. Diese war nicht in allen Sequenzen gleichermaßen gegeben. Dabei handelt es sich um ein bereits vorbeschriebenes Problem im Rahmen des SDF-Imaging. [109] Zudem weisen Frühgeborene ein ungemein dichtes Gefäßnetz mit zahlreichen Verästelungen und kleinsten Gefäßen auf. Die Analyse dieses Gefäßnetzes bedeutet einen immensen Zeitaufwand bei einer bis dato noch nicht nachgewiesenen Aussagekraft der RBC-vel.. [116] Für entscheidender wird die Qualität des Blutflusses angesehen, die für eine gute Versorgung des Gewebes verantwortlich ist. Auch diese Flowbeurteilung ist sehr zeitaufwändig, da jedes Gefäßsegment einzeln klassifiziert werden muss. Bei erster Betrachtung zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bei den einzelnen Kindern, sodass man sich bei der Beurteilung des Flow auf die Tage vor und nach Erhöhung der  $p\text{CO}_2$ -Grenzen beschränkte sowie auf den letzten Tag mit kontrollierten  $p\text{CO}_2$ -Werten. In der Gesamtwertung haben sich nun jeweils Spitzenwerte des hyperdynamischen Flusses nach Erhöhung des  $p\text{CO}_2$ -Zielbereiches ergeben, sodass v.a. die Flowverteilung am achten Tag noch interessant gewesen wäre. Nachdem sich jedoch von Tag vier auf Tag sechs zeigt, dass es sich hierbei um kurzfristige Anstiege handelt, können wir ein ähnliches Phänomen bei dem erneuten Anstieg am Tag sieben vermuten.

#### **5.4. BEATMUNG**

Betrachten wir zuerst die Beatmungssituation in der Hyperkapnie-Studie. Ein Vergleich der Beatmungsparameter zeigte die erwarteten Unterschiede in den beiden Gruppen. Die Idee der permissiven Hyperkapnie besteht in einer schonenderen Beatmung mit niedrigeren Beatmungsdrücken und daraus resultierend einer Hyperkapnie, die durch eine leichte Azidose ebenfalls lungenprotektiv wirken könnte. [47] Dadurch ergeben sich niedrigere Werte hinsichtlich des mittleren Atemwegdrucks, des PIP, des PEEP, der HFO-Amplitude und der Beatmungsfrequenz in der Hyperkapniegruppe. Durch die genauere Untersuchung des PEEP, die darauf hindeutet, dass eine Veränderung nur kurzfristige Anpassungsreaktionen bewirkt, kann dieser Wert als vernachlässigbar gelten. Ein Großteil der Kinder in beiden Gruppen wurde zumindest für einige Tage mit HFO beatmet. Es ist anzumerken, dass bis auf eine Ausnahme die Kinder erst im klinischen Verlauf auf die Oszillationsbeatmung umgestellt wurden, auch wenn in Studien HFO v.a. als Erstmaßnahme Erfolg gezeigt hat. [30] Die klinische Situation erforderte im Rahmen der Studie allerdings bisweilen eine Stabilisierung der respiratorischen Situation durch HFO. Auch die gezielte Beobachtung der Mikrozirkulation vor und nach Umstellung auf HFO ergab keinen gewichtigen Einfluss auf die Mikrozirkulation. Dennoch konnte nicht eindeutig ausgeschlossen werden, ob die unterschiedliche Entwicklung in den beiden Gruppen auf die  $p\text{CO}_2$ -Differenz zurückzuführen ist oder ob der Langzeiteffekt eines unterschiedlichen thorakalen Druckes den mikrozirkulatorischen Veränderungen zu Grunde liegt. Da sich jedoch die  $p\text{CO}_2$ -Werte der Blutgasanalysen im Gegensatz zu den Beatmungsdrücken in beiden Gruppen signifikant unterschieden, sind die Effekte am ehesten der Hyperkapnie zuzuschreiben.

Die Inkubatortemperatur hat nachweislich einen Effekt auf die Mikrozirkulation. Zum einen beschleunigen kurzfristige, kühle Temperaturen die Reifung der kutanen Mikrozirkulation [71], zum anderen führt eine Erhöhung auf die komfortable Temperatur zu einer Dilatation und verbesserter Hautdurchblutung. [101] Die Inkubatortemperatur war in beiden Gruppen vergleichbar ( $p=0,76$ ). Auch die Inkubatorfeuchtigkeit unterschied sich nicht signifikant. Die einzigen signifikanten Unterschiede fanden sich bei der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ) an den dritten, vierten und fünften Lebenstagen, an denen sie in der Hyperkapniegruppe höher lag. Es liegt nahe, die Ursache in niedrigeren Beatmungsdrücken zu suchen, die eine erhöhte Sauerstoffzufuhr für eine ausreichende

Sättigung nötig machten. Die Sättigung lag nur am siebten Lebenstag in der Normokapniegruppe signifikant höher.

Der PEEP wurde um 1,5 bis 2 cmH<sub>2</sub>O verstellt. Wir haben diese Größenordnung gewählt, um einerseits einen messbaren Effekt zu bekommen und andererseits dem Kind keinen unnötigen Stress zu bereiten. Abgesehen von den PEEP-Werten fanden sich bei der Betrachtung der Beatmungsparameter keine großen Schwankungen bei den einzelnen Kindern, sodass Veränderungen der Mikrozirkulation während der Messperiode allein dem PEEP zugeschrieben werden können. Eine Ausnahme stellte das Kind zwei dar. Dieser Patient war das kleinste der Frühgeborenen und reagierte deshalb empfindlicher auf die PEEP Umstellung, so dass die Beatmung angepasst werden musste.

## **5.5. VITALPARAMETER/LABOR**

### **5.5.1. HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE**

In erster Linie interessant im Bereich der klinischen Daten war der  $p\text{CO}_2$ -Wert in den beiden Gruppen. Oft war es nicht einfach, die Kinder in ihren zugewiesenen Grenzbereichen zu halten, da nach Optimierung aller einstellbaren Beatmungsparameter immer noch eine Abatmung oder Retention von  $\text{CO}_2$  stattfinden kann. Eine frühere Studie von Thome et al. ist unter anderem an diesem Problem gescheitert. [53] Um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen, wurde auf die AUC-Methode zurückgegriffen, um den Zeitverlauf mit zu berücksichtigen. Ein Vergleich der Tageswerte in beiden Gruppen brachte bei stets niedrigeren Werten in der Hyperkapniegruppe nur einzelne signifikante Ergebnisse. Ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Gruppen wäre wünschenswert gewesen, ist aber bei den kleinen Fallzahlen ein nur sehr schwer erreichbares Ziel.

Auch wenn in früheren Studien Blutdruck und Herzfrequenz keinen bzw. nur einen individuellen Einfluss auf die Gefäßdurchmesser oder Gefäßdichte gezeigt hatten [98, 112], wurden diese Vitalparameter dennoch berücksichtigt. Bereits vor einigen Jahren haben sich unter Hyperkapnie Veränderungen der Hämodynamik gezeigt. Erhöhtes  $p\text{CO}_2$  führt zu einer Stimulation des ZNS und damit des Sympathikus. Dieser verbessert die Kontraktilität des Herzens und den Gefäßtonus. In der Peripherie werden die indirekten konstriktorischen Effekte jedoch vom von der lokalen, direkten Wirkung der Hyperkapnie unterdrückt, so dass der periphere Gefäßwiderstand sinkt. Gleichzeitig sind Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und MAP erhöht. [54, 74] Im Gesamtverlauf der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich Hämatokrit und Hämoglobinwert haben Studien unterschiedliche Ergebnisse erbracht. In der Studie von Genzel-Boroviczeny zeigte sich eine negative Korrelation von Hämatokrit und RBC-vel., ein Einfluss auf die FVD konnte nicht festgestellt werden. [112] In einer anderen Studie aus demselben Jahr waren Auswirkungen erst bei deutlicher Erniedrigung auf 25% des Ausgangswertes zu sehen. [110] Die Analyse der gesammelten Werte ergab keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse ausgeschlossen werden kann.

### **5.5.2.PEEP-GRUPPE**

Die Vitalparameter wurden unmittelbar nach der Messung vom Monitor am Intensivbett abgelesen. Herzfrequenz und Atemfrequenz waren sowohl bei den einzelnen Kindern als auch während der einzelnen Messungen sehr ähnlich. Die Blutdruckwerte dagegen streuten etwas weiter, was vermutlich mit dem Altersunterschied der Kinder zum Messzeitpunkt zusammenhing. Dabei führte eine Erniedrigung des PEEP zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAP), eine Erhöhung zu einem Abfall. Dieses Phänomen ist auf die veränderten Druckverhältnisse im Thorax zurückzuführen. Mit dem PEEP steigt der intrathorakale Druck und das Herz wird von außen komprimiert und verliert dadurch an Schlagkraft. In einer Studie zeigten sich bei steigendem PEEP eine verminderte Auswurfleistung des Herzens und eine verminderte mesenteriale Perfusion, die auch durch Volumengabe nicht verbessert werden konnte. [21] Noch genauer wurde der Einfluss des PEEP auf das kardiovaskuläre System von Abdel-Hardy et al. untersucht, die ein vermindertes rechtsventrikuläres Schlagvolumen, einen verminderten pulmonalen und systemischen venösen Rückstrom, jedoch eine unveränderte systemische Zirkulation und myokardiale Kontraktilität verzeichneten. [26] Umgekehrt ermöglicht ein niedrigerer PEEP dem Herzen mehr Spielraum zur Kraftentfaltung. Interessanterweise ist die Erhöhung des MAP nur vorübergehend. Eine Stunde nach der Manipulation am PEEP hat er wieder seinen Ausgangswert erreicht. Der Versuchsaufbau lässt leider keinen Rückschluss zu, ob das gegenläufige Prinzip, also die Verminderung des MAP, ebenfalls rückläufig ist. Mit Sicherheit lässt sich jedoch sagen, dass zumindest Herzfrequenz und Blutdruckwerte unserer Gruppe durch die Änderung des PEEP keine signifikanten, langfristigen Änderungen erfahren.

Die Gabe von Morphin, Luminal oder Coffein zum Zeitpunkt der Messung ist ein möglicher Einflussfaktor auf die Durchblutung und lässt sich nicht eliminieren. Für Benzodiazepine und Propofolgabe wurden Veränderungen in der Durchblutung nachgewiesen. [56, 104] Da jedoch die Medikamentenapplikation bei den Kindern während der ganzen Messung stattfand, ist die Aussagekraft der Veränderungen bei den einzelnen Kindern nicht eingeschränkt. Nachdem die Verläufe in der PEEP-Gruppe nur individuell betrachtet wurden, findet trotz dieser Schwäche keine Verfälschung der Ergebnisse statt.

Bei zwei Kindern liegen je zwei Blutgasanalysen während des Messzeitraumes vor. Beide zeigten einen Abfall des pH-Wertes zusammen mit einem  $p\text{CO}_2$ -Anstieg nach Erniedrigung des PEEP. Diese Entwicklung entspricht einer respiratorischen Azidose als Reaktion auf die veränderte Atemsituation, wodurch die periphere Sauerstoffabgabe erleichtert wird. Die Kinder zeigten aber keine Sättigungsabfälle oder bekamen andersgeartete Probleme während des Messzeitraums. Die  $\text{O}_2$ -Sättigung war zwar im Verlauf des Versuchs eher fallend, befand sich jedoch immer im Normbereich und ist auf Stress durch eine veränderte Beatmungssituation und gegebenenfalls durch Manipulation am Kind zu erklären.

Zwei Blutgasanalysen von jedem Kind, eine vor und eine nach Umstellung, wären für die Beurteilung der Mikrozirkulation sehr interessant gewesen. Analysen wurden nur durchgeführt, wenn es die klinische Situation erforderte, um den Kindern nicht unnötig Blut zu entziehen. Die Werte der vorhandenen Blutgasanalyse streuten relativ breit zwischen den einzelnen Kindern. Ein Einfluss auf die Mikrozirkulation kann hier nicht ausgeschlossen werden.

## **5.6. HFO-GRUPPE**

Nachdem ein Großteil der Kinder in der Hyperkapniestudie zumindest passager mit HFO beatmet wurde, muss sich die Frage stellen, ob diese Beatmungsform einen Einfluss auf die Ergebnisse genommen hat und gegebenenfalls Werte verfälscht haben könnte. Vier Patienten der Normokapniegruppe und drei Patienten der Hyperkapniegruppe waren zwischenzeitlich mit HFO beatmet worden. Damit war eine annähernd homogene Verteilung gegeben, die sich auch hinsichtlich der Vitalparameter und der Laborwerte fortsetzt. Die Umstellung fand immer in der ersten Woche statt und fiel nie mit der Erhöhung des  $p\text{CO}_2$ -Zielbereiches zusammen, sodass auffällige Veränderungen allein der Beatmungsform zugeschrieben werden konnten. Drei der Kinder wurden während des Messzeitraumes der Hyperkapniestudie wieder auf die ursprüngliche Beatmungsform zurückgestellt. Die erneute Umstellung auf eine konventionelle Beatmung erfolgte zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten, sie fand bei einem Kind schon nach einem Tag, bei einem weiteren erst nach Ablauf von zwei Wochen statt. Dies sind sehr ungleiche Ausgangsbedingungen, weswegen wir eine genauere Analyse dieser speziellen drei Patienten nicht für sinnvoll hielten.

Nachdem sich in der Hyperkapniegruppe vor allem eine Änderung der Gefäßdicke gezeigt hat, waren in erster Linie diese Parameter interessant. Sowohl hier als auch bei der Durchmesser-Verteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach Umstellung auf HFO. Diese Stichprobe lieferte keinen Hinweis auf mikrozirkulatorische Veränderungen durch HFO-Beatmung, obwohl sie in beiden Gruppen und über längere Dauer angewandt worden war. So kann davon ausgegangen werden, dass die in der Hyperkapniestudie beobachteten Unterschiede auf einen erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Wert zurückzuführen sind.

Wie anfangs bemerkt ist die HFO-Beatmung ein relativ neuer Ansatz zur Prophylaxe der BPD. Eine Vielzahl von teils widersprüchlichen Studien zu dieser Thematik existiert bereits. Es findet sich jedoch nichts, was die Auswirkungen auf die Mikrozirkulation berücksichtigen würde. Unsere Studie befasste sich in erster Linie mit den Auswirkungen von Hyperkapnie auf die Mikrozirkulation. Hinsichtlich der HFO-Beatmung führten wir lediglich statistische Tests an den Daten durch, die uns bereits vorlagen. Daraus lässt sich schließen, dass keine kurzfristige Auswirkung auf die Mikrozirkulation in den ersten 24 Stunden nach Umstellung auf HFO besteht.

## **6. ZUSAMMENFASSUNG**

In der Versorgung von extrem kleinen Frühgeborene sind auch heute noch viele Fragen offen. Eine davon ist die nach der effektivsten und lungenschonendsten Beatmung. Das Protokoll und die strenge Überwachung der PHELBI-Studie, die das Prinzip der permissiven Hyperkapnie untersucht, lieferten den richtigen Rahmen, um bei kontrollierten  $p\text{CO}_2$ -Werten in einer Hyperkapnie- und einer Normokapniegruppe die Mikrozirkulation unter dem Einfluss permissiver Hyperkapnie über ein Zeitfenster von 14 Tagen zu beobachten. Dazu verwendeten wir die validierte und bereits erprobte Methode des SDF-Imaging. Es zeigte sich, dass höhere  $p\text{CO}_2$ -Werte eine verminderte Gefäßdichte zur Folge haben. Es handelt sich dabei um einen langsamen Prozess, der erst nach 14 Tagen signifikant wird. Eine mögliche Ursache könnte in einem vermehrten Shunting zu finden sein. Denkbar ist auch eine Umverteilung des Blutes auf weniger Gefäße bei genereller Vasodilatation. In früheren Studien war im Sepsismodell eine erniedrigte FVD mit einer schlechten Oxygenierung des Gewebes verbunden, die zum Teil durch hyperdynamischen Blutfluss kompensiert wurde. Auch in dieser Studie zeigte sich nach Erhöhung der  $\text{CO}_2$ -Grenzen ein schnellerer Blutfluss. Die niedrige FVD in der Hyperkapniegruppe muss aber nicht zwangsläufig ein ebenso negatives Zeichen wie bei einer Sepsis sein. Möglicherweise ist sie nicht die Ursache einer schlechten Oxygenierung, sondern Ausdruck einer erleichterten Oxygenierung durch eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Der hyperdynamische Flow, der sich nach Erhöhung der Grenzen kurzfristig zeigte, wirft ein neues Licht auf die bisher kontroverse Studienlage. Es finden sich sowohl Studien, die eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit beobachtet haben, als auch andere mit gegensätzlichen Beobachtungen. Bei uns zeigte sich nun ein hyperdynamischer Fluss als Reaktion auf einen erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Wert. Im Langzeitverlauf aber waren die schnell durchbluteten Gefäße in der Hyperkapniegruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Zeitgleich mit der Zunahme der Flussgeschwindigkeit kam es auch zu einem Anstieg der kleinen Gefäße, vermutlich aufgrund einer Vasokonstriktion. Eine Vasokonstriktion infolge von Hyperkapnie ist bisher nur im Skelettmuskel beobachtet worden. Es zeigten sich eine zunehmende Homogenisierung der Gefäßdurchmesser und eine mäßige Dilatation in der Hyperkapniegruppe. Dies wurde auch schon in früheren Studien beobachtet.

Durch einen Vergleich der klinischen Daten und Laborwerte konnte ein verzerrender Einfluss von diesen Parametern auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden. Um zu beurteilen, ob die



Veränderungen der Mikrozirkulation allein auf die maschinelle Beatmung zurückzuführen sind, wurden gesonderte Untersuchungen zum PEEP durchgeführt, da – abgesehen von den  $p\text{CO}_2$ -Werten – der Hauptunterschied in den Beatmungsdrücken lag. Dabei wurde jeweils vor und nach Erhöhung bzw. Reduktion des PEEP gemessen. Die beobachteten Veränderungen waren jedoch kurzfristig und bedeuten keine Einschränkung der  $p\text{CO}_2$ -Studie. Auch die HFO-Beatmung als alternative Beatmungsform wurde herausgegriffen und im Einzelnen untersucht. Hier zeigten sich ebenfalls keine Anzeichen für eine eingeschränkte Aussagekraft der Studie.

Das Hauptproblem der vorliegenden Studie war die geringe Patientenzahl. Als erste Studie dieser Art bei einer sehr schwierigen Rekrutierungssituation sollte sie jedoch in erster Linie zeigen, ob eine weitere Forschung in dieser Richtung sinnvoll sein kann. Es haben sich trotz der wenigen Probanden interessante Tendenzen und signifikante Ergebnisse abgezeichnet, die durchaus den Anreiz für weiterführende Studien bieten und so zur Entschlüsselung physiologischer und pathophysiologischer Zusammenhänge und in letzter Instanz zur Optimierung der Versorgung von extrem kleinen Freigebohren in Perinatalzentren beitragen können.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Gunkel, C. *Letzte Rettung Stahlsarg*. Medizingeschichte 2009; Available from: <http://einestages.spiegel.de/external/ShowTopicAlbumBackground/a5220/10/10/F.html#featuredEntry>.
2. Christou, H. and D. Brodsky, *Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants*. J Intensive Care Med, 2005. **20**(2): p. 76-87.
3. de Felice, C., et al., *Oral mucosal microvascular abnormalities: an early marker of bronchopulmonary dysplasia*. Pediatr Res, 2004. **56**(6): p. 927-31.
4. Walsh, M.C., et al., *Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. 1305-11.
5. Ambalavanan, N. and W.A. Carlo, *Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia*. Semin Perinatol, 2006. **30**(4): p. 192-9.
6. Northway, W.H., Jr., R.C. Rosan, and D.Y. Porter, *Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia*. N Engl J Med, 1967. **276**(7): p. 357-68.
7. Suguihara, C. and A.C. Lessa, *[Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants]*. J Pediatr (Rio J), 2005. **81**(1 Suppl): p. S69-78.
8. Saugstad, O., *Oxidative stress in the newborn - a 30-year perspective*. Biol Neonate, 2005. **88**: p. 228-236.
9. Eduardo Bancala, R.A.P., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. 101-114, Chapter 5.
10. Eduardo Bancala, R.A.P., *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 50-68, Chapter 3
11. De Paepe, M.E., et al., *Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(2): p. 204-11.
12. Maniscalco, W.M., et al., *Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **282**(4): p. L811-23.
13. Bancala, E., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. ed. R.A.Polin. 2008, Saunders Elsevier Philadelphia. p. 187-203, Chapter 9.
14. Stevens, T.P., et al., *Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003063.
15. Verder, H., et al., *Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group*. N Engl J Med, 1994. **331**(16): p. 1051-5.
16. Stewart, A. and L.P. Brion, *Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **9**: p. CD001453.
17. Mataloun, M.M., et al., *Effects of corticosteroids in very low birth weight newborns dependent on mechanical ventilation*. Clinics (Sao Paulo), 2005. **60**(2): p. 113-20.
18. Carlo, W.A., et al., *Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants*. J Pediatr, 2002. **141**(3): p. 370-4.
19. Eduardo Bancala, R.A.P., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. 208-225, chapter 10.
20. Kovesi, T., A. Abdurahman, and M. Blayney, *Elevated carbon dioxide tension as a predictor of subsequent adverse events in infants with bronchopulmonary dysplasia*. Lung, 2006. **184**(1): p. 7-13.

21. Love, R., et al., *Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output*. J Trauma, 1995. **39**(2): p. 195-9.
22. Aly, H., *Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. 818-20.
23. Ramanathan, R. and S. Sardesai, *Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants*. J Perinatol, 2008. **28 Suppl 1**: p. S41-6.
24. Morley, C.J., et al., *Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants*. N Engl J Med, 2008. **358**(7): p. 700-8.
25. Verder, H., et al., *Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation*. Pediatrics, 1999. **103**(2): p. E24.
26. Abdel-Hady, H., et al., *Hemodynamic changes during weaning from nasal continuous positive airway pressure*. Pediatrics, 2008. **122**(5): p. e1086-90.
27. Stark, A.R., *High-frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia--are we there yet?* N Engl J Med, 2002. **347**(9): p. 682-4.
28. Cools, F., et al., *Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD000104.
29. Courtney, S.E., et al., *High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants*. N Engl J Med, 2002. **347**(9): p. 643-52.
30. Rimensberger, P.C., et al., *First intention high-frequency oscillation with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 2000. **105**(6): p. 1202-8.
31. Johnson, A.H., et al., *High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity*. N Engl J Med, 2002. **347**(9): p. 633-42.
32. Thome, U., et al., *Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation*. Pediatr Res, 1998. **44**(3): p. 330-7.
33. Durand, D.J., et al., *Early high-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in very low birth weight infants: a pilot study of two ventilation protocols*. J Perinatol, 2001. **21**(4): p. 221-9.
34. Thome, U.H., W.A. Carlo, and F. Pohlandt, *Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(6): p. F466-73.
35. Marlow, N., et al., *Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**(5): p. F320-6.
36. Eduardo Bancala, R.A.P., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. 377-388, Chapter 17.
37. de Waal, K., et al., *Effect of lung recruitment on pulmonary, systemic, and ductal blood flow in preterm infants*. J Pediatr, 2009. **154**(5): p. 651-5.
38. Moriette, G., et al., *Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 363-72.
39. Truffert, P., et al., *Neuromotor outcome at 2 years of very preterm infants who were treated with high-frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation for neonatal respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. e860-5.
40. Mariani, G., J. Cifuentes, and W.A. Carlo, *Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants*. Pediatrics, 1999. **104**(5 Pt 1): p. 1082-8.

41. Kavanagh, B.P. and J.G. Laffey, *Hypercapnia: permissive and therapeutic*. Minerva Anesthesiol, 2006. **72**(6): p. 567-76.
42. Miller, J.D. and W.A. Carlo, *Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant*. Curr Opin Pediatr, 2007. **19**(2): p. 142-4.
43. Deetjen, S., Hescheler, ed. *Physiologie*. 2005, Urban & Fischer Elsevier GmbH: München. 497.
44. Hagen, E.W., et al., *Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment*. Pediatrics, 2008. **122**(3): p. e583-9.
45. Kaiser, J.R., C.H. Gauss, and D.K. Williams, *The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants*. Pediatr Res, 2005. **58**(5): p. 931-5.
46. Kaiser, J.R., et al., *Hospital survival of very-low-birth-weight neonates from 1977 to 2000*. J Perinatol, 2004. **24**(6): p. 343-50.
47. Kavanagh, B.P., *Therapeutic hypercapnia: careful science, better trials*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(2): p. 96-7.
48. Park, C.M., et al., *Does hypercapnic acidosis, induced by adding CO<sub>2</sub> to inspired gas, have protective effect in a ventilator-induced lung injury?* J Korean Med Sci, 2005. **20**(5): p. 764-9.
49. Sinclair, S.E., et al., *Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(3): p. 403-8.
50. Laffey, J.G., et al., *Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(1): p. 46-56.
51. Sinclair, S.E., et al., *Therapeutic hypercapnia and ventilation-perfusion matching in acute lung injury: low minute ventilation vs inspired CO<sub>2</sub>*. Chest, 2006. **130**(1): p. 85-92.
52. Laffey, J.G., et al., *Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(11): p. 1383-90.
53. Thome, U.H., et al., *Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO<sub>2</sub> targets during the first seven days of life*. Biol Neonate, 2006. **90**(4): p. 218-25.
54. Kiely, D.G., R.I. Cargill, and B.J. Lipworth, *Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans*. Chest, 1996. **109**(5): p. 1215-21.
55. Deetjen, S., Hescheler, ed. *Physiologie*. 2005, Urban & Fischer Elsevier GmbH: München. 447 ff.
56. Chierago, M., C. Verdant, and D. De Backer, *Microcirculatory alterations in critically ill patients*. Minerva Anesthesiol, 2006. **72**(4): p. 199-205.
57. Verdant, C. and D. De Backer, *How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(3): p. 240-4.
58. Elbers, P.W. and C. Ince, *Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock*. Crit Care, 2006. **10**(4): p. 221.
59. Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, *The microcirculation as a functional system*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S3-8.
60. Trzeciak, S. and E.P. Rivers, *Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S20-6.
61. De Backer, D., et al., *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches*. Intensive Care Med, 2010. **36**(11): p. 1813-25.
62. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S13-9.

63. Buchele, G.L., G.A. Ospina-Tascon, and D. De Backer, *How microcirculation data have changed my clinical practice*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(3): p. 324-31.
64. De Backer, D., et al., *Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 98-104.
65. Weidlich, K., et al., *Changes in microcirculation as early markers for infection in preterm infants--an observational prospective study*. Pediatr Res, 2009. **66**(4): p. 461-5.
66. Sakr, Y., et al., *Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(9): p. 1825-31.
67. Creteur, J., et al., *Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients*. Intensive Care Med, 2006. **32**(4): p. 516-23.
68. Hasibeder, W., et al., *Comment on "Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients" by Creteur et al.* Intensive Care Med, 2006. **32**(10): p. 1665-6; author reply 1667.
69. Boerma, E.C., et al., *Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*. Crit Care Med, 2007. **35**(4): p. 1055-60.
70. Boerma, E.C., et al., *Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study*. Intensive Care Med, 2008. **34**(7): p. 1294-8.
71. Ryan, T.J., ed. *Development of the Cutaneous Circulation*. 752 - 761.
72. Simmons, G.H., et al., *Systemic hypoxia causes cutaneous vasodilation in healthy humans*. J Appl Physiol, 2007. **103**(2): p. 608-15.
73. Komori, M., et al., *Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits*. Crit Care Med, 2007. **35**(9): p. 2171-5.
74. Cullen, D.J. and E.I. Eger, 2nd, *Cardiovascular effects of carbon dioxide in man*. Anesthesiology, 1974. **41**(4): p. 345-9.
75. Okazaki, K., M. Endou, and F. Okumura, *Involvement of barium-sensitive K<sup>+</sup> channels in endothelium-dependent vasodilation produced by hypercapnia in rat mesenteric vascular beds*. Br J Pharmacol, 1998. **125**(1): p. 168-74.
76. Cevese, A., *Coronary circulation: nitric oxide and hypercapnic acidosis*. Cardiovasc Res, 2005. **66**(1): p. 7-8.
77. Nakanishi, T., H. Gu, and K. Momma, *Effect of acidosis on contraction, intracellular pH and calcium in the rabbit mesenteric small artery*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(8): p. 1715-26.
78. Nakanishi, T., H. Gu, and K. Momma, *Developmental changes in the effect of acidosis on contraction, intracellular pH, and calcium in the rabbit mesenteric small artery*. Pediatr Res, 1997. **42**(6): p. 750-7.
79. Wang, X., et al., *Hypercapnic acidosis activates KATP channels in vascular smooth muscles*. Circ Res, 2003. **92**(11): p. 1225-32.
80. Mazzoni, M.C., E.J. Cragoe, Jr., and K.E. Arfors, *Systemic blood acidosis in low-flow ischemia induces capillary luminal narrowing*. Int J Microcirc Clin Exp, 1994. **14**(3): p. 144-50.
81. McGillivray-Anderson, K.M. and J.E. Faber, *Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth muscle by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. Implications for neural and metabolic regulation*. Circ Res, 1990. **66**(6): p. 1643-57.
82. Kluess, H.A., et al., *Acidosis attenuates P2X purinergic vasoconstriction in skeletal muscle arteries*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(1): p. H129-32.
83. Malvin, G., *Microcirculatory effects of hypoxic and hypercapnic vasoconstriction in frog skin*. Am J Physiol, 1993. **264**(2 Pt 2): p. R435-9.

84. Nakahata, K., et al., *Mild hypercapnia induces vasodilation via adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels in parenchymal microvessels of the rat cerebral cortex*. *Anesthesiology*, 2003. **99**(6): p. 1333-9.
85. Akca, O., *Carbon dioxide and tissue oxygenation: is there sufficient evidence to support application of hypercapnia for hemodynamic stability and better tissue perfusion in sepsis?* *Intensive Care Med*, 2008. **34**(10): p. 1752-4.
86. Kisilevsky, M., et al., *Concentration-dependent vasoconstrictive effect of hyperoxia on hypercarbia-dilated retinal arterioles*. *Microvasc Res*, 2008. **75**(2): p. 263-8.
87. Ainslie, P.N., et al., *Differential responses to CO<sub>2</sub> and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans*. *J Physiol*, 2005. **566**(Pt 2): p. 613-24.
88. Hudetz, A.G., et al., *Effects of hypoxia and hypercapnia on capillary flow velocity in the rat cerebral cortex*. *Microvasc Res*, 1997. **54**(1): p. 35-42.
89. Harkin, C.P., et al., *The effects of hyper- and hypocarbia on intraparenchymal arterioles in rat brain slices*. *Neuroreport*, 1997. **8**(8): p. 1841-4.
90. Yokoyama, I., et al., *Heart and brain circulation and CO<sub>2</sub> in healthy men*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008. **193**(3): p. 303-8.
91. Bereczki, D., et al., *Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels*. *Am J Physiol*, 1993. **264**(5 Pt 2): p. H1360-9.
92. Fries, M., et al., *Increases in tissue Pco<sub>2</sub> during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(2): p. 446-52.
93. Sweeney, M., R.G. O'Regan, and P. McLoughlin, *Effects of changes in pH and PCO<sub>2</sub> on wall tension in isolated rat intrapulmonary arteries*. *Exp Physiol*, 1999. **84**(3): p. 529-39.
94. Myers, J.L., et al., *Pulmonary arterial endothelial dysfunction potentiates hypercapnic vasoconstriction and alters the response to inhaled nitric oxide*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(6): p. 1677-84.
95. Dorrington, K.L. and N.P. Talbot, *Human pulmonary vascular responses to hypoxia and hypercapnia*. *Pflugers Arch*, 2004. **449**(1): p. 1-15.
96. Gordon, J.B., et al., *Pulmonary vascular responses during acute and sustained respiratory alkalosis or acidosis in intact newborn piglets*. *Pediatr Res*, 1999. **46**(6): p. 735-41.
97. Ketabchi, F., et al., *Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009. **297**(5): p. L977-83.
98. De Backer, D., J.A. Ortiz, and D. Salgado, *Coupling microcirculation to systemic hemodynamics*. *Curr Opin Crit Care*, 2010. **16**(3): p. 250-4.
99. Stark, M.J., V.L. Clifton, and I.M. Wright, *Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants*. *Pediatr Res*, 2008. **63**(4): p. 415-9.
100. Genzel-Boroviczeny, O., F. Christ, and V. Glas, *Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants*. *Pediatr Res*, 2004. **56**(5): p. 751-5.
101. Genzel-Boroviczeny, O., et al., *Impaired microvascular perfusion improves with increased incubator temperature in preterm infants*. *Pediatr Res*, 2007. **61**(2): p. 239-42.
102. Takayanagi, T., et al., *Response of skin blood volume, velocity and flow to local warming in newborns, measured by laser Doppler flowmetry*. *Pediatr Int*, 1999. **41**(6): p. 624-30.
103. Beinder, E., et al., *Control of skin blood flow in pre- and full-term infants*. *Biol Neonate*, 1994. **65**(1): p. 7-15.

104. Lamblin, V., et al., *Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil*. Crit Care, 2006. **10**(6): p. R176.
105. Schiessler, C., et al., *[Orthogonal polarization spectral imaging--a new clinical method for monitoring of microcirculation]*. Anaesthesist, 2002. **51**(7): p. 576-9.
106. De Backer, D. and M.J. Dubois, *Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit*. Curr Opin Crit Care, 2001. **7**(3): p. 200-3.
107. Cerny, V., Z. Turek, and R. Parizkova, *Orthogonal polarization spectral imaging*. Physiol Res, 2007. **56**(2): p. 141-7.
108. Groner, W., et al., *Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation*. Nat Med, 1999. **5**(10): p. 1209-12.
109. Goedhart, P.T., et al., *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation*. Opt Express, 2007. **15**(23): p. 15101-14.
110. Harris, A.G., I. Sinitsina, and K. Messmer, *Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(4): p. H1502-9.
111. Mathura, K.R., et al., *Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation*. J Appl Physiol, 2001. **91**(1): p. 74-8.
112. Genzel-Boroviczeny, O., et al., *Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously*. Pediatr Res, 2002. **51**(3): p. 386-91.
113. Lima, A. and J. Bakker, *Noninvasive monitoring of peripheral perfusion*. Intensive Care Med, 2005. **31**(10): p. 1316-26.
114. Christ, F., A. Bauer, and D. Brugger, *Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation*. Eur Surg Res, 2002. **34**(1-2): p. 145-51.
115. De Backer, D., et al., *How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference*. Crit Care, 2007. **11**(5): p. R101.
116. Boerma, E.C., et al., *Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R601-6.
117. Hiedl, S., et al., *Microcirculation in preterm infants: profound effects of patent ductus arteriosus*. J Pediatr, 2010. **156**(2): p. 191-6.
118. Hickling, K.G. and C. Joyce, *Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation*. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1995. **107**: p. 201-8.
119. de Waal, K.A., et al., *Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(6): p. F444-8.
120. Hersch, M., et al., *PEEP increases non-pulmonary microvascular fluid flux in healthy and septic sheep*. Chest, 1989. **96**(5): p. 1142-9.
121. Eduardo Bancala, R.A.P., ed. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. 50-68, Chapter 3
122. Kaiser, J.R., et al., *Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants*. J Perinatol, 2006. **26**(5): p. 279-85.
123. Muntau, A.C., ed. *Intensivkurs Pädiatrie*. 4 ed. 2007, Elsevier, Urban&Fischer: München - Jena.

**ANHANG I: DATENTABELLEN****A) HYPERKAPNIE/NORMOKAPNIE****Entbindungsgründe**

	Normokapnie	Hyperkapnie	PEEP
Plazenta praevia	-	-	1
Plazentablutung	-	-	2
vorz. Plazentalösung	-	2	-
V.a. Plazentainsuffizienz	-	-	1
Fruchtblasenprolaps	-	-	1
vorzeitiger Blasensprung	1	1	-
Oligohydramnion	-	2	-
isthmozervikale Insuffizienz	-	2	-
Vorzeitige Wehentätigkeit	2	4	1
Intrauterine Wachstumsretardierung	1	-	-
HELLP	4	1	3
Präeklampsie	1	1	2
Eklampsie	-	-	2
path. Doppler	1	1	-
pathologisches CTG	-	1	-
Ammnioninfektionssyndrom	3	3	-
<b>Risikofaktoren für Frühgeburt</b>			
	Normokapnie	Hyperkapnie	PEEP
>35jahre	4	2	2
frühere Extrauterin gravidität	1	-	-
Z.n Abort	2	1	1
Z.n. Frühgeburt	1	2	-
Geminigravidität	1	4	1
Vierlingsschwangerschaft	-	-	1
fetofetales Transfusionssyndrom + Laserung	-	-	1
Z.n. Cerclage	-	2	-
Uterus Myomatosus	-	2	-
Hashimoto der Mutter	1	-	-

Absolutangaben für alle drei Gruppen, bei mehreren zutreffenden Angaben wurden alle erfasst.



### Zusätzliche Diagnosen

	Normokapnie	Hyperkapnie
schwere Asphyxie sub partu	1	-
Asphyxie	1	1
angeborene Anämie	-	1
Nebennierenblutung	1	-
idiopathische Panzytopenie	1	-
PDA	6	5
Ductusligatur	1	-
ASD II	3	3
VSD	1	-
PFO	1	-
TI	2	1
Darmperforation	-	1

Absolutangaben, bei mehreren zutreffenden Diagnosen wurden alle erfasst.

### CRP-Werte (mg/dl)

	Normokapnie				Hyperkapnie		
Tage	Median	Min-Max	n	p-Wert	Median	Min-Max	n
1	0,5	0,1 - 4,0	6	0,92	0,7	0,1 - 2,6	5
2	1,6	0,2 - 8,2	6	0,93	0,6	0,1 - 3,8	5
3	1,7	0,1 - 5,0	6	0,58	0,5	0,2 - 2,6	5
4	0,3	0,1 - 2,3	5	0,76	0,2	0,1 - 1,2	3
5	0,7	0,1 - 1,1	5	0,85	0,2	0,1 - 0,2	2
6	0,3	0,1 - 0,6	6	-	0,1	0,1 - 0,2	2
7	0,3	0,1 - 0,5	5	-	0,4	0,1 - 0,7	2
14	0,2	0,1 - 0,2	4	-	1,0	1,0	1

CRP, Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test, n: Anzahl Patienten

### Inkubatorbedingungen

	Normokapnie		AUC	Hyperkapnie	
	Mittelwert	Standardabw.	p-Wert	Mittelwert	Standardabw.
Inkubatortemperatur (C°)	453	9,7	0,76	456	13
Inkubatorfeuchtigkeit (%)	1031	39	0,91	1022	94

Für jeden Beatmungsparameter wurde für jedes Kind die AUC über 14 Tage berechnet. Obige Werte geben die Mittelwerte der AUC beider Gruppen wieder und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

**Flow-Mittelwerte (Standardabweichung) in %**

			Tag3	p	Tag4	p	Tag6	p	Tag7	p	Tag14	p
nicht durchblutet	no flow	Normok.	1,7 (0,7)	1,00	0,9 (0,6)	0,05	1,5 (0,7)	0,76	1,3 (0,8)	0,48	1,1 (0,5)	0,35
		Hyperk.	2,4 (2,1)		1,8 (0,9)		1,4 (0,4)		1,4 (0,6)		0,7 (0,8)	
	Intermittent	Normok.	1,2 (0,7)	0,43	1,3 (1,6)	0,66	1,8 (0,7)	0,07	1,9 (1,4)	0,61	2,7 (0,8)	0,07
		Hyperk.	2,5 (2,3)		2,0 (2,2)		0,8 (0,7)		1,2 (0,5)		1,2 (1,1)	
durchblutet	Sluggish	Normok.	6,9 (2,9)	0,54	5,4 (1,6)	0,58	5,5 (2,8)	0,91	6,2 (2,0)	0,91	9,3 (3,2)	0,48
		Hyperk.	8,3 (2,6)		6,9 (3,7)		4,7 (2,0)		6,4 (1,9)		8,5 (2,8)	
	Continuous	Normok.	72 (11)	0,54	68 (18)	1,00	71 (15)	0,61	68 (16)	0,48	66 (6,9)	0,35
		Hyperk.	68 (11)		68 (13)		73 (3,2)		68 (5,0)		71 (7,3)	
	hyperdynamic	Normok.	18 (11)	0,66	24 (16)	0,93	20 (14)	0,48	22 (15)	0,61	21 (5,0)	0,48
		Hyperk.	18 (6,2)		21 (9,2)		20 (3,2)		23 (6,3)		19 (3,0)	

Tab. 22: Flow-Mittelwerte, Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte mittels Mann-Whitney-U-Test

	Tag1		Tag2	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>MAD (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=4	n=5	n=6	n=5
	7,5 (2,4)	5,9 (0,6)	8,7 (3,1)	7,2 (1,8)
<b>Vte (ml)</b>	-	n=3	n=1	n=2
	-	3,2 (2,6)	4,5	4 (2,0)
<b>FiO<sub>2</sub></b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,4 (0,2)	0,3 (0,04)
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=5	n=5	n=3	n=3
	4,3(0,4)	3,9 (0,2)	4,2 (0,3)	4,2 (0,4)
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=5	n=5	n=3	n=3
	13 (0,9)	12 (1,9)	14 (1,5)	12 (2,6)
<b>HFOV-Amplitude (Hz)</b>	n=1	-	n=3	n=2
	19	-	24 (6,7)	24 (8,5)
<b>Inspirationszeit (s)</b>	n=5	n=5	n=3	n=2
	0,4 (0,1)	0,3 (0,02)	0,4 (0,1)	0,3 (0,04)
<b>Frequenz (1/min)</b>	n=5	n=5	n=3	n=2
	49 (7,4)	49 (7,4)	48 (14)	40
<b>tcpCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=4	n=3	n=5	n=2
	56 (1,2)	48 (5,7)	59 (5,5)	66 (18)
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	92 (2,3)	92 (3,9)	90 (4,2)	91 (1,9)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmin. (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=4
	35 (8,3)	33 (7,7)	39 (5,9)	43 (5,1)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmax. (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	58 (19)	60 (14)	62 (18)	67 (7,8)
<b>Inkubator-Temperatur (°C)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	37 (2,1)	37 (1,1)	37 (1,1)	36 (1,8)
<b>Inkubator-Feuchtigkeit (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	74 (18)	82 (2,7)	81 (2,1)	83 (4,2)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag3		Tag4	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>MAD (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	9,1 (2,7)	8 (2,1)	9,0 (2,1)	8,1 (2,0)
<b>Vte (ml)</b>	n=1	n=5	n=3	n=5
	4	0,3 (0,1)	3,1 (1,2)	0,3 (0,1)
<b>FiO<sub>2</sub></b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	0,2 (0,03)	0,3 (0,1)	0,2 (0,02)	0,3 (0,1)
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=2	n=2	n=2	n=2
	4,3 (1,3)	4,2 (0,3)	4,5 (0,8)	4,1 (0,4)
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=2	n=2	n=2	n=2
	15 (5,0)	13	15 (5,0)	13
<b>HFOV-Amplitude (Hz)</b>	n=4	n=3	n=4	n=3
	18 (2,1)	14 (4,6)	19 (5,1)	16 (5,7)
<b>Inspirationszeit (s)</b>	n=2	n=2	n=2	n=2
	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)	0,3	0,3 (0,04)
<b>Frequenz (1/min)</b>	n=2	n=2	n=2	n=2
	55 (35)	50	60 (28)	50
<b>tcpCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=4	n=2	n=4	n=2
	58 (4,1)	70 (12)	54 (3,7)	60 (7,8)
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	91 (2,1)	90 (3,5)	94 (2,6)	91 (4,0)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmin. (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	44 (1,7)	50 (5,7)	40 (4,0)	49 (8,9)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmax. (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	57 (7,8)	62 (5,5)	57 (3,5)	61 (9,0)
<b>Inkubator-Temperatur (°C)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	35 (1,8)	36 (1,1)	36 (1,1)	36 (1,1)
<b>Inkubator-Feuchtigkeit (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	81 (2,0)	84 (5,0)	82 (1,9)	84 (5,6)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag5		Tag6	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>MAD (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	9,0 (1,3)	8,9 (2,1)	8,1 (2,3)	8,9 (2,3)
<b>Vte (ml)</b>	n=2	-	n=2	n=1
	2,8 (1,6)	-	3,0 (1,9)	6,9
<b>FiO<sub>2</sub></b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	0,2 (0,02)	0,3 (0,05)	0,4 (0,3)	0,3 (0,1)
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=1	n=1	n=2	n=1
	5,2	4,4	3,8 (1,7)	4,3
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=1	n=1	n=2	n=1
	15	13	12 (5,7)	13
<b>HFOV-Amplitude (Hz)</b>	n=5	n=3	n=4	n=3
	17 (3,8)	15 (5)	17 (2,4)	17 (3,5)
<b>Inspirationszeit (s)</b>	n=1	n=1	n=2	n=2
	0,3	0,3	0,3	0,4
<b>Frequenz (1/min)</b>	n=1	n=1	n=2	n=2
	70	50	50 (35)	55 (7,1)
<b>tcpCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=4	n=2	n=6	n=2
	61 (16)	60,5(2,2)	57 (5,7)	57 (8,5)
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	n=6	n=3	n=6	n=4
	93 (2,4)	92 (0,6)	91 (1,7)	92 (3,9)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmin. (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	44 (5,1)	48 (6,9)	45 (4,0)	58 (3,3)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmax. (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	56 (6,2)	71 (2,9)	53 (7,2)	73 (9,1)
<b>Inkubator-Temperatur (°C)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	35 (1,3)	35 (0,7)	35 (1,0)	35 (0,7)
<b>Inkubator-Feuchtigkeit (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	81 (2,0)	81 (8,6)	83 (3,2)	80 (9,3)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag7		Tag14	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>MAD (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	8,2 (2,1)	7,9 (1,1)	10 (3,0)	8,9 (1,7)
<b>Vte (ml)</b>	n=3	n=2	n=3	n=2
	4,1 (2,7)	4,9 (0,1)	9,6 (2,4)	4,5 (0,5)
<b>FiO<sub>2</sub></b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	0,3 (0,1)	0,3 (0,02)	0,5 (0,2)	0,3 (0,1)
<b>PEEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=2	n=2	n=3	n=3
	4 (1,8)	4,5 (0,4)	6,933(4,5)	4,9 (0,7)
<b>PIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	n=2	n=2	n=2	n=3
	15 (6,4)	15 (2,1)	15 (5,0)	15 (0,6)
<b>HFOV-Amplitude (Hz)</b>	n=4	n=2	n=4	n=1
	18 (2,4)	16 (3,5)	21 (2,5)	18
<b>Inspirationszeit (s)</b>	n=2	n=2	n=3	n=3
	0,3	0,35	0,3 (0,02)	0,4 (0,1)
<b>Frequenz (1/min)</b>	n=2	n=2	n=2	n=3
	58 (25)	53 (11)	48 (18)	53 (5,8)
<b>tcpCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=5	n=1	n=6	n=3
	64 (5,9)	88	66 (5,5)	75 (5,6)
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	93 (1,2)	90 (1,4)	92 (3,2)	81 (25)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmin. (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	47 (5,0)	54 (2,8)	44 (3,9)	50 (8,7)
<b>PCO<sub>2</sub>-Tagesmax. (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=3
	58 (11)	75 (5,4)	53 (9,4)	57 (9,9)
<b>Inkubator-Temperatur (°C)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	35 (0,7)	35 (1,2)	33 (1,1)	33 (1,5)
<b>Inkubator-Feuchtigkeit (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	81 (3,7)	77 (11)	75 (8,7)	74 (6,4)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag1		Tag2	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>HF (1/min)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	155 (9,4)	143 (14)	160 (11)	156 (8,8)
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	37 (4,1)	38 (4,8)	47 (9,6)	43 (7,0)
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	20 (3,7)	21 (2,5)	27 (11)	26 (4,6)
<b>MAP (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	27 (2,0)	28 (1,8)	35 (10)	34 (4,9)
<b>AF (1/min)</b>	n=5	n=3	n=4	n=3
	53 (9,0)	58 (3,5)	50 (18)	47 (12)
<b>Temperatur (°C)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	37 (0,4)	37 (0,6)	37 (0,5)	37 (0,2)
<b>Gewicht (g)</b>	n=6	n=5	n=5	n=4
	678 (159)	729 (154)	668 (176)	756 (157)
<b>pH</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	7,3 (0,04)	7,3 (0,04)	7,2 (0,04)	7,3 (0,1)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	40 (6,0)	44 (8,0)	48 (6,7)	47 (17)
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	46 (14)	54 (7,8)	50 (14)	57 (6,3)
<b>BE (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	-4,0 (4,2)	-6,9 (3,1)	-5,9 (1,3)	-7,1 (2,4)
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	21 (3,0)	18 (2,1)	19 (1,1)	18 (1,4)
<b>Laktat (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	2,8 (1,7)	4,2 (4,2)	2,1 (0,6)	2,6 (1,5)
<b>HKT (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	49 (8,3)	46 (7,8)	43 (7,4)	39 (6,8)
<b>Hb (g/dl)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	16 (2,8)	15 (2,6)	14 (2,5)	12 (2,2)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag3		Tag4	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>HF (1/min)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	156 (7,7)	149 (10)	157 (16)	165 (13)
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	49 (7,8)	43 (7,8)	45 (13)	45 (6,4)
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	28 (4,8)	24 (3,3)	29 (6,4)	29 (4,3)
<b>MAP (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	37 (5,5)	32 (3,2)	35 (7,2)	35 (3,1)
<b>AF (1/min)</b>	n=4	n=3	n=4	n=4
	68 (8,5)	65 (15)	50 (21)	31 (27)
<b>Temperatur (°C)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	37 (0,2)	37 (0,3)	37 (0,2)	37 (0,3)
<b>Gewicht (g)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	663 (124)	710 (178)	642 (119)	701 (196)
<b>pH</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	7,2 (0,03)	7,2 (0,1)	7,3 (0,1)	7,2 (0,1)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	49 (3,8)	58 (5,6)	48 (6,8)	55 (4,7)
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	46 (11)	66 (9,4)	39 (3,8)	55 (7,5)
<b>BE (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	-6,1 (1,4)	-6,1 (2,7)	-4,0 (1,8)	-5,0 (2,7)
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	19 (1,2)	18 (2,3)	20 (1,8)	19 (2,4)
<b>Laktat (mmol/l)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	2,4 (1,3)	1,4 (0,3)	1,4 (0,6)	1,1 (0,5)
<b>HKT (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	39 (6,0)	35 (4,4)	38 (6,4)	36 (5,7)
<b>Hb (g/dl)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	13 (2,0)	11,4 (1,5)	12 (2,1)	12 (1,9)

Mittelwerte (Standardabweichung)



	Tag5		Tag6	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>HF (1/min)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	153 (16)	155 (9,5)	160 (8,0)	156 (4,2)
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	n=5	n=4	n=6	n=4
	44 (7,9)	50 (12)	52 (23)	59 (5,1)
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	n=5	n=5	n=6	n=4
	25 (2,4)	37 (4,9)	26 (4,6)	34 (2,8)
<b>MAP (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	35 (6,1)	42 (6,9)	33 (3,1)	43 (3,8)
<b>AF (1/min)</b>	n=4	n=4	n=4	n=4
	46 (25)	33 (41)	62 (13)	37 (30)
<b>Temperatur (°C)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	37 (0,1)	37 (0,2)	37 (0,4)	37 (0,2)
<b>Gewicht (g)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	653 (104)	740 (193)	655 (116)	734 (181)
<b>pH</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	7,3 (0,05)	7,3 (0,1)	7,3 (0,05)	7,3 (0,04)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	49 (10)	47 (4,2)	44,9 (7,7)	49 (13)
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	39 (3,6)	39 (10)	44 (14)	35 (5,1)
<b>BE (mmol/l)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	-4,5 (1,7)	-2,5 (2,5)	-5,1 (2,0)	-0,8 (1,2)
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	20 (1,0)	21 (2,0)	20 (1,6)	22 (1,0)
<b>Laktat (mmol/l)</b>	n=6	n=4	n=6	n=3
	1,5 (0,4)	1,1 (0,1)	1,8 (1,2)	1,2 (0,4)
<b>HKT (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	35 (7,1)	38 (5,4)	34 (4,6)	43 (2,9)
<b>Hb (g/dl)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	11 (2,4)	12 (1,8)	11 (1,5)	14 (1,0)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag7		Tag14	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>HF (1/min)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	162 (12)	154 (10)	161 (22)	165 (13)
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	54 (11)	57 (5,6)	57 (12)	68 (12)
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	31 (4,4)	36 (12)	35 (12)	33 (5,4)
<b>MAP (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	39 (6,2)	43 (9,2)	42 (11)	47 (11)
<b>AF (1/min)</b>	n=4	n=4	n=6	n=4
	49 (24)	29 (32)	42 (14)	64
<b>Temperatur (°C)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	37 (0,3)	37 (0,2)	37 (0,4)	37 (0,1)
<b>Gewicht (g)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	685 (88)	751 (176)	777 (126)	796 (215)
<b>pH</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	7,3 (0,04)	7,2 (0,1)	7,3 (0,1)	7,3 (0,1)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	50 (5,4)	55 (18)	51 (12)	44 (13)
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	36 (6,6)	37 (5,6)	34 (9,0)	32 (7,7)
<b>BE (mmol/l)</b>	n=6	n=4	n=6	n=5
	-3 (1,0)	1 (0,7)	1,6 (4,7)	2,6 (8,1)
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	21 (0,9)	22 (1,0)	25 (4,1)	22 (1,8)
<b>Laktat (mmol/l)</b>	n=5	n=4	n=5	n=4
	1,2 (0,2)	1,0 (0,2)	1,4 (0,4)	1,2 (0,4)
<b>HKT (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	41 (7,8)	38 (2,4)	41 (3,1)	40 (4,4)
<b>Hb (g/dl)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	13 (2,6)	12 (0,8)	13 (1,0)	13 (1,5)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag1		Tag2	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>FVD (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	40 (4,4)	37 (6,4)	43 (3,6)	39 (6,7)
<b>DeBacker (1/mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	25 (2,2)	23 (3,0)	27 (3,2)	25 (4,4)
<b>Länge (mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	30 (3,1)	27 (6,0)	30 (5,6)	29 (7,1)
<b>Surface ((mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)x100%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	54 (7,4)	48 (4,4)	57 (11)	45 (6,2)
<b>small total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	67 (7,6)	66 (10)	66 (15)	75 (5,7)
<b>medium total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	30 (7,6)	32 (8,9)	32 (13)	23 (5,4)
<b>large total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	3,0 (1,6)	2,1 (1,2)	2,8 (1,8)	2,1 (1,1)
<b>absoluter Anteil small (mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	13 (3,4)	12 (7,2)	15 (7,1)	19 (6,4)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag3		Tag4	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>FVD (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	41 (6,2)	37 (5,3)	40 (6,2)	37 (5,0)
<b>DeBacker (1/mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	27 (3,7)	24 (2,6)	25 (3,7)	23 (2,8)
<b>Länge (mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	31 (5,0)	27 (4,6)	30 (3,8)	28 (3,9)
<b>Surface ((mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)x100%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	54 (9,7)	46 (4,2)	54 (8,7)	47 (9,5)
<b>small total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	65 (19)	70 (6,8)	63 (21)	70 (10)
<b>medium total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	31 (17)	27 (6,0)	33 (18)	27 (9,3)
<b>large total (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	3,3 (2,9)	2,9 (1,5)	3,9 (3,2)	3,1 (2,1)
<b>absoluter Anteil small (mm)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	16 (9,3)	16 (5,1)	14 (11)	14 (4,4)
<b>No Flow (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	1,7 (0,7)	2,4 (2,1)	0,9 (0,6)	1,8 (0,9)
<b>Intermittent (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	1,2 (0,7)	2,5 (2,3)	1,3 (1,6)	2,0 (2,2)
<b>Sluggish (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	6,9 (2,9)	8,3 (2,6)	5,4 (1,6)	6,9 (3,7)
<b>Continuous (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	72 (11)	68 (11)	68 (18)	68 (13)
<b>Hyperdynamic (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	18 (11)	18 (6,2)	24 (16)	21 (9,2)
<b>PPV (%)</b>	n=6	n=5	n=6	n=5
	97 (0,7)	95 (4,3)	98 (2,0)	96 (2,1)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag5		Tag6	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>FVD (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	41 (8,1)	35 (4,5)	41 (5,9)	40 (4,4)
<b>DeBacker (1/mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	26 (5,0)	23 (3,6)	26 (3,4)	25 (2,8)
<b>Länge (mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	30 (6,8)	26 (4,8)	31 (4,5)	30 (4,8)
<b>Surface ((mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)x100%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	50 (13)	44 (6,5)	50 (11)	52 (10)
<b>small total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	73 (16)	68 (9,8)	74 (13)	66 (21)
<b>medium total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	24 (14)	30 (9,4)	25 (11)	32 (19)
<b>large total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	2,7 (2,4)	1,5 (0,4)	1,7 (1,4)	2,7 (2,1)
<b>absoluter Anteil small (mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	18 (6,3)	13 (5,2)	17 (8,1)	15 (11)
<b>No Flow (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	1,5 (0,7)	1,4 (0,4)
<b>Intermittent (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	1,8 (0,7)	0,8 (0,7)
<b>Sluggish (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	5,5 (2,8)	4,7 (2,0)
<b>Continuous (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	71 (15)	73 (3,2)
<b>Hyperdynamic (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	20 (14)	20 (3,2)
<b>PPV (%)</b>	-	-	n=6	n=4
	-	-	97 (0,9)	98 (1,1)

Mittelwerte (Standardabweichung)

	Tag7		Tag14	
	Normokapnie	Hyperkapnie	Normokapnie	Hyperkapnie
<b>FVD (mm/mm<sup>2</sup>)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	39 (5,4)	35 (6,4)	39 (4,3)	28 (6,7)
<b>DeBacker (1/mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	24 (3,9)	24 (4,5)	25 (3,4)	17 (4,7)
<b>Länge (mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	29 (4,8)	27 (5,2)	29 (5,3)	21 (6,1)
<b>Surface ((mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>)x100%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	45 (7,3)	40 (8,3)	47 (4,5)	37 (4,6)
<b>small total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	78 (5,8)	79 (8,8)	73 (15)	62 (18)
<b>medium total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	20 (5,1)	20 (7,3)	26 (14)	35 (15)
<b>large total (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	1,4 (1,1)	1,4 (1,9)	1,3 (1,0)	3,1 (3,2)
<b>absoluter Anteil small (mm)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	18 (4,8)	18 (7,4)	17 (8,8)	9,5 (6,5)
<b>No Flow (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	1,3 (0,8)	1,4 (0,6)	1,1 (0,5)	0,7 (0,8)
<b>Intermittent (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	1,9 (1,4)	1,2 (0,5)	2,7 (0,8)	1,2 (1,1)
<b>Sluggish (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	6,2 (2,0)	6,4 (1,8)	9,3 (3,2)	8,5 (2,8)
<b>Continuous (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	68 (16)	68 (5,0)	66 (6,9)	71 (7,3)
<b>Hyperdynamic (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	22 (15)	23 (6,3)	21 (5,0)	19 (3,0)
<b>PPV (%)</b>	n=6	n=4	n=6	n=4
	97 (1,3)	97 (0,3)	96 (0,7)	98 (1,9)

Mittelwerte (Standardabweichung)

**B) PEEP Gruppe**

	Vitalparameter PEEP				
		A	B	X	Z
HF (1/min)	kind 1	166	176	174	179
	kind 2	162	159	164	157
	kind 3	153	151	155	155
	kind 4	150	156	171	145
	kind 5	145	147	155	150
AF (1/min)	kind 1	56	66	44	50
	kind 2	39	60	60	62
	kind 3	70	56	61	52
	kind 4	75	74	69	79
	kind 5	52	53	52	65
RR (mmHg)	kind 1	62/35	64/36	57/31	57/31
	kind 2	48/26	48/22	50/27	43/15
	kind 3	45/30	45/30	43/27	44/27
	kind 4	53/32	61/34	60/33	55/34
	kind 5	61/36	61/36	-/-	-/-
MAP (mmHg)	kind 1	44	45	41	41
	kind 2	34	32	35	26
	kind 3	37	37	34	34
	kind 4	39	46	44	42
	kind 5	45	45	-	-
SO <sub>2</sub> (%)	kind 1	94	98	97	96
	kind 2	95	85	87	88
	kind 3	94	95	96	96
	kind 4	97	94	95	81
	kind 5	94	87	87	89

	Beatmungseinstellungen PEEP				
		A	B	X	Z
Inspirations- zeit (s)	kind 1	0,33	0,33	0,33	0,33
	kind 2	0,35	0,35	0,4	0,35
	kind 3	0,35	0,35	0,35	0,35
	kind 4	0,3	0,3	0,3	0,3
	kind 5	0,35	0,35	0,35	0,35
Beatmungs- frequenz (1/min)	kind 1	45	45	45	45,8
	kind 2	43	60	60	60
	kind 3	35,2	35,2	35,2	35,2
	kind 4	45	45	45	45
	kind 5	50	50	50	50
V <sub>te</sub> (ml)	kind 1	7,5	7	7	7
	kind 2	5,7	4,8	4,1	12
	kind 3	6,2	5,3	5,6	6
	kind 4	10	8	8	7
	kind 5	7	9	8	8
FiO <sub>2</sub>	kind 1	0,22	0,26	0,29	0,29
	kind 2	0,43	0,62	0,78	0,64
	kind 3	0,22	0,21	0,21	0,21
	kind 4	0,24	0,21	0,21	0,21
	kind 5	0,25	0,27	0,26	0,25
tcpCO <sub>2</sub> (mmHg)	kind 1	-	-	-	-
	kind 2	93	85	100	93
	kind 3	47	49	50	48
	kind 4	-	-	-	-
	kind 5	67	60	65	72



### Prozentuale Verteilung auf die Flowkategorien

		A	B	X	Z
no flow (%)	Median	0,8	1,2	1,7	1,6
	Mittelwert	1,0	1,0	1,7	1,3
	Standardabw.	0,7	0,4	1,1	0,8
Intermittent (%)	Median	2,3	2,3	2,4	4,3
	Mittelwert	2,5	2,8	2,3	3,6
	Standardabw.	1,8	1,5	1,3	2,3
Sluggish (%)	Median	5,4	6,8	5,5	6,2
	Mittelwert	6,8	7,9	5,6	6,2
	Standardabw.	4,7	4,3	1,2	2,0
Continuous (%)	Median	66	74	70	68
	Mittelwert	67	70	68	67
	Standardabw.	8,9	7,9	8,3	11
Hyperdynamic (%)	Median	20	17	22	21
	Mittelwert	22	18	22	22
	Standardabw.	7,8	4,9	7,8	9,6

Verteilung auf die 5 Flowkategorien. Werte entsprechen dem prozentualen Anteil an der Gesamtlänge des Gefäßnetzes.

**C) HFO Gruppe**

<b>HFO: vier Messungen</b>					
		<b>vor HFO</b>	<b>HFO</b>	<b>HFO</b>	<b>nach HFO</b>
<b>Kind 1</b>	<b>HF (1/min)</b>	152	145	155	167
<b>Kind 2</b>		145	170	170	166
<b>kind 3</b>		140	144	154	162
<b>kind 1</b>	<b>AF (1/min)</b>	61	49	34	65
<b>kind 2</b>		36	27	27	66
<b>kind 3</b>		50		25	39
<b>kind 1</b>	<b>RRsyst (mmHg)</b>	39	38	65	55
<b>kind 2</b>		54			41
<b>kind 3</b>		32	42	39	48
<b>kind 1</b>	<b>RRdias (mmHg)</b>	22	22	34	31
<b>Kind 2</b>		28			32
<b>Kind 3</b>		24	19	16	26
<b>Kind 1</b>	<b>MAP (mmHg)</b>	29	29	46	40
<b>Kind 2</b>		36	47	47	35
<b>Kind 3</b>		30	28	24	34
<b>Kind 1</b>	<b>Temperatur (°C)</b>	36,8	36,9	37,5	37,2
<b>Kind 2</b>		37	36,8	36,8	38
<b>Kind 3</b>		36,4	36,1	36,4	37,5
<b>Kind 1</b>	<b>SO<sub>2</sub> (%)</b>	91	94	91	96
<b>Kind 2</b>		94	92	92	93
<b>Kind 3</b>		95	90	88	95
<b>Kind 1</b>	<b>Gewicht (g)</b>	690	625	644	720
<b>Kind 2</b>		680	690	690	690
<b>Kind 3</b>		490	490	635	690
<b>Kind 1</b>	<b>CRP (mg/dl)</b>	0,29	0,15	<0,1	
<b>Kind 2</b>		<0,1			0,12
<b>Kind 3</b>		<0,1	0,27	0,12	<0,1

HFO: vier Messungen					
		vor HFO	HFO	HFO	nach HFO
Kind 1	pH	7,2	7,21	7,29	7,18
Kind 2		7,304	7,324	7,324	7,266
Kind 3		7,357	7,17	7,325	7,13
Kind 1	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	59,2	56,5	53	75,1
Kind 2		44	38,9	38,9	38
Kind 3		45,5	60,8	36,6	68,3
Kind 1	pO <sub>2</sub> (mmHg)	49,5	63,3	37,1	35,4
Kind 2		39,8	33,1	33,1	31,1
Kind 3		49	73,3	24,4	34,1
Kind 1	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	19	19,3	22,7	21,9
Kind 2		20,4	19,7	19,7	16,8
Kind 3		23,8	17,7	18,7	17,3
Kind 1	BE (mmol/l)	-4,9	-4,9	-0,8	-0,5
Kind 2		-4,1	-5,3	-5,3	-8,9
Kind 3		0,1	-6,1	-6,4	-6
Kind 1	Laktat (mmol/l)	1	1	0,8	0,8
Kind 2		1,1	1,2	1,2	4,1
Kind 3		2,2	3		1
Kind 1	Hb (g/dl)	12,1	12,1	13	12,2
Kind 2		15	13	13	12,3
Kind 3		18,4	16,3	14,1	13,6
Kind 1	Hkt (%)	42,8	37,2	39,9	37,7
Kind 2		46	40,1	40,1	37,8
Kind 3		56,1	49,9	43,3	41,7

FO: vier Messungen					
		vor HFO	HFO	HFO	nach HFO
Kind 1	MAD (cmH <sub>2</sub> O)	7,9	11	12	7,6
Kind 2		5,4	8,5	8,5	3,4
Kind 3			9	11	8,8
Kind 1	FiO <sub>2</sub>	0,3	0,3	0,21	0,33
Kind 2		0,21	0,21	0,21	0,38
Kind 3		0,27	0,7	0,73	0,43
Kind 1	Vte (ml)	2,6			4,8
Kind 2		3,6			
Kind 3					5,7
Kind 1	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	4,7			4,2
Kind 2		3,9			2,6
Kind 3		4			5
Kind 1	PIP (cmH <sub>2</sub> O)	15			16
Kind 2		11			8
Kind 3		14			20
Kind 1	HFO-Amplitude (Hz)		15	17	
Kind 2			18	18	
Kind 3			30	20	
Kind 1	Inspirationszeit (s)	0,35			0,35
Kind 2		0,3			0,3
Kind 3		0,35			0,35
Kind 1	Frequenz (1/min)	50	600	600	60
Kind 2		40	600	600	25
Kind 3		50	600	600	43
Kind 1	Inkubortemperatur (°C)	36,9	37,5	35,2	35
Kind 2		35,8	35,5	35,5	36,7
Kind 3		37	38	35	35,8
Kind 1	Inkubatorfeuchtigkeit (%)	80	80	75	75
Kind 2		80	80	80	80
Kind 3		70	80	75	75

**ANHANG II: ERFASSUNGSDATEN/VERLAUFSBOGEN**

<b>Kind Name</b>	
<b>Code</b>	
<b>Geburtsdatum/uhrzeit</b>	
<b>Geburtsgewicht</b>	
<b>Mutter:</b>	
Schwangerschaft	
Auffälligkeiten	
Alter	
Celestan(wann/wieviel)	
Präeklampsie	
Plazentainsuffizienz	
Plazentalösung/Blutung	
Geburt	
SSW	
Entbindungsrisiken	
Grund für Sectio	
<b>Kindsdaten:</b>	
Geschlecht	
Gewicht(g)	
Länge(cm)	
Kopfumfang(cm)	
Maskenbeatmung	
pharyngeale Beatmung	
Intubation	
Reanimation	
FiO2	
Volumenboli	
Katecholamine	
Pulsoxymetrie SaO2	
Apgar	
Nabelschnur pHart	
<b>Erste Astrup</b>	
pH	
pCO2	
pO2	
BE	
HCO3-	
Hämaokrit	
Hb	

<b>Datum</b>				
<b>Tag</b>				
<b>Kind-Code</b>				
<b>Messzeitpunkt</b>				
<b>Geburtsdatum/Std</b>				
<b>Vitalparameter:</b>				
HF				
Atmungsfrequenz				
RR(syst/dias)				
MAP				
Temperatur				
SpO2-Trend				
Gewicht				
<b>Inkubator:</b>				
Temperatur				
Feuchtigkeit				
<b>Beatmung:</b>				
Gerät				
Form				
MAD				
Flowsensor				
VT <sub>e</sub>				
FiO <sub>2</sub>				
PEEP				
PIP				
HFOV-Amplitude				
Inspirationszeit				
Frequenz				
tcpCO <sub>2</sub>				
SaO <sub>2</sub>				
INO				
PCO <sub>2</sub> -Tagesmin.				
PCO <sub>2</sub> -Tagesmax.				
<b>Astrup:</b>				
art/kap/ven				
pH				
pCO <sub>2</sub>				
pO <sub>2</sub>				
BE				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>				
Laktat				
Hämatokrit				
Hb				

<b>Datum</b>				
<b>Tag</b>				
<b>Infektion:</b>				
CRP(<0,5)				
IL-6*				
<b>Medikamente:</b>				
Hydrocortison				
Katecholamine				
Steroide				
Volumen				
Coffein/Theopyllin				
Antibiotika				
Surfactant				
Sedativa				
COX-Inhibitoren				
Sonstige				
<b>Schädelschall</b>				
ICH				
Parenchymbeteiligung				
RI ACA				
<b>ECHO</b>				
RVO				
VCS Flow				
offener Ductus				
sonst				
<b>Röntgen:</b>				
Pneu				
ANS				
PIE				
Sonstige				
<b>Transfusion</b>				

	vor PEEP-UP	nach PEEP-UP	nach 1 Stunde	nach PEEP-down
<b>Datum</b>				
<b>Kind-Code</b>				
<b>Messzeitpunkt</b>				
<b>Geburtsdatum/Std</b>				
<b>PEEP</b>				
<b>Vitalparameter:</b>				
HF				
Atmungsfrequenz				
RR(syst/dias)				
MAP				
Temperatur				
SpO2-Trend				
Gewicht				
<b>Inkubator:</b>				
Temperatur				
Feuchtigkeit				
<b>Beatmung:</b>				
Form				
MAD				
VT <sub>e</sub>				
FiO <sub>2</sub>				
PIP				
HFOV-Amplitude				
Inspirationszeit				
Frequenz				
tcpCO <sub>2</sub>				
SaO <sub>2</sub>				
<b>Astrup:</b>				
pH				
pO <sub>2</sub>				
pCO <sub>2</sub>				
BE				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>				
Laktat				
HKT				
Hb				
<b>Medikamente</b>				
<b>Infektion</b>				



### ANHANG III: AVA-REPORT

Export file, AVA V3.0

File info:

Name patient	3
Date	Unknown
Video details	Unknown

General parameters:

	C:\AVA
Video file (or log file)	3.0\Experiments\3+_Steady1. AVI
Logbook file stored	(y-m-d) 2009-05-27, (h:m:s) 17:30:18
Analyzed video frames (from-to)	0 99
Image size (hvx)(pixels)	718 574
Image size (hvx)(um)	1042 764
ROI (pixels)	Left-top: (0, 0), Right-bottom: (717, 573)
ROI size (hvx)(pixels)	718 574
ROI size (hvx)(um)	1042 764
Area of ROI (um <sup>2</sup> )	796030
Focus threshold	0,003279

Detection parameters:

Analysis scale (sigma in pixels)	3
Line detection threshold [0..1]	0,7
Capture angle for linking pixels (deg)	90
Capture range for linking pixels (pixels)	5
Horizontal pitch (um/pixel)	1,451379
Vertical pitch (um/pixel)	1,330799

General density parameters  
(apply to ROI):

Detected vessel length (mm)	37,31
Vessel density (mm/mm <sup>2</sup> )	46,86
Vessel surface (mm <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )x100%	44,94

De Backer parameters (apply to  
whole image):

Grid crossings	180
Total grid length (mm)	5,42
De Backer score (1/mm)	33,22

Space-time diagram statistics (apply to whole  
image):

Analyzed vessel segments (a of b, and in %)	0	872	0
Analyzed length fraction (% of total vessel length)	0		
Analyzed by hand	0		
Analyzed automatically	0		
Not analyzable	0		
Left to analyze	872		

Vessel density distributions  
(apply to ROI):

Vessel type	Diameter range: From (um)	To (um)	Length (mm)	Length % of total	Perfused length (mm)	Perfused length % of total
Small	0	10	33,29	89,23	32,73	87,72
Medium	10	20	3,85	10,33	3,82	10,24
Large	20	50	0,17	0,44	0,17	0,44
Very large	50	10000	0	0	0	0
-	10000	10001	0	0	0	0

Diameter: From (um)	To (um)	Length (%) (auto)	Length (%) (user)	Area (%) (auto)	Area (%) (user)	Velocity (um/s)
0	1,674	0	0	0	0	0
1,674	3,348	0	0,038	0	0,012	0
3,348	5,022	0,222	1,801	0,101	0,838	0
5,022	6,696	2,539	14,994	1,623	9,319	0
6,696	8,37	12,115	16,443	9,572	12,766	0
8,37	10,043	10,896	9,517	10,407	9,018	0
10,043	11,717	6,723	4,621	7,596	5,21	0
11,717	13,391	5,02	2,301	6,548	2,993	0
13,391	15,065	3,444	1,543	5,088	2,268	0
15,065	16,739	1,582	0,644	2,614	1,063	0
16,739	18,413	1,235	0,212	2,256	0,387	0
18,413	20,087	0,601	0,196	1,203	0,394	0
20,087	21,761	0,423	0,215	0,923	0,467	0
21,761	23,435	0,449	0,286	1,058	0,678	0
23,435	25,109	0,493	0,183	1,243	0,461	0
25,109	26,783	0,301	0,414	0,814	1,125	0
26,783	28,457	0,087	0,145	0,248	0,41	0
28,457	30,13	0,028	0,102	0,085	0,313	0
30,13	31,804	0,007	0	0,024	0	0
31,804	33,478	0,004	0	0,012	0	0
33,478	35,152	0,012	0	0,043	0	0
35,152	36,826	0,017	0	0,064	0	0
36,826	38,5	0,015	0	0,06	0	0
38,5	40,174	0,008	0	0,032	0	0
40,174	41,848	0,02	0	0,085	0	0
41,848	43,522	0,004	0	0,017	0	0
43,522	45,196	0,009	0	0,042	0	0
45,196	46,87	0,004	0	0,021	0	0
46,87	48,543	0	0	0	0	0
48,543	50,217	0,004	0	0,023	0	0
50,217	51,891	0,004	0	0,024	0	0
51,891	53,565	0,009	0	0,052	0	0
53,565	55,239	0,009	0	0,049	0	0
55,239	56,913	0,012	0	0,069	0	0
56,913	58,587	0,027	0	0,163	0	0
58,587	60,261	0,011	0	0,07	0	0

60,261	61,935	0,008	0	0,048	0	0
61,935	63,609	0	0	0	0	0
63,609	65,283	0	0	0	0	0
65,283	66,957	0	0	0	0	0
66,957	68,63	0	0	0	0	0
68,63	70,304	0	0	0	0	0
70,304	71,978	0	0	0	0	0
71,978	73,652	0	0	0	0	0
73,652	75,326	0	0	0	0	0
75,326	77	0	0	0	0	0

Semi-quantitative velocity scoring (in vessel segment count, in ROI):

Vessel type	Diameter range (um)	Unclassified	No flow	Intermittent	Sluggish	Continuous	Hyperdynamic	Total count
Small	0,0..10,0	0	3	3	9	533	83	631
Medium	10,0..20,0	0	0	4	2	193	20	219
Large	20,0..50,0	0	0	0	0	21	0	21
Very large	50,0..10000,0	0	0	0	0	1	0	1
-	10000,0..10001,0	0	0	0	0	0	0	0

Semi-quantitative velocity scoring (in % of total vessel length, in ROI):

Vessel type	Diameter range (um)	Unclassified	No flow	Intermittent	Sluggish	Continuous	Hyperdynamic	Total (%)
Small	0,0..10,0	0	0,7	0,61	1,46	54,98	9,75	67,49
Medium	10,0..20,0	0	0	0,29	0,55	24,81	4,61	30,26
Large	20,0..50,0	0	0	0	0	2,19	0	2,19
Very large	50,0..10000,0	0	0	0	0	0,06	0	0,06
-	10000,0..10001,0	0	0	0	0	0	0	0
			0,7	0,9	2,01	82,04	14,36	100

Boerma velocity classification (quadrants)(applies to whole image):

Vessel type	Thickness range (um)	Quadrant 1	Quadrant 2	Quadrant 3	Quadrant 4	MFI
Small	0,0..10,0	-	-	-	-	-
Medium	10,0..20,0	-	-	-	-	-
Large	20,0..50,0	-	-	-	-	-
Very large	50,0..10000,0	-	-	-	-	-
-	10000,0..10001,0	-	-	-	-	-

Consensus parameters (apply to ROI, except MFI):

Parameter	Small vessels	Other vessels	All vessels
Total Vessel Density (TVD) (mm/mm2)	31,96	14,91	46,86
Perfused Vessel Density (PVD) (mm/mm2)	41,11	5	46,11
Proportion of Perfused vessels (PPV) (%)	66,19	32,22	98,4
Microvascular Flow Index (MFI)	NaN	NaN	NaN

## **TABELLENVERZEICHNIS:**

1. Tabelle: pCO<sub>2</sub>-Grenzwerte
2. Tabelle: Gesamtkollektiv
3. Tabelle: Verteilung auf die drei Gruppen
4. Tabelle: medikamentöse Therapie in den ersten 14 Lebenstagen
5. Tabelle: Prozentuale Verteilung der Kinder auf die unterschiedlichen Beatmungsformen
6. Tabelle: Vergleich AUC der Beatmungsparameter mittels Mann-Whitney-U-Test
7. Tabelle: pCO<sub>2</sub> der einzelnen Tage
8. Tabelle: pCO<sub>2</sub> Tagesminima, Vergleich Mann-Whitney-U-Test
9. Tabelle: pCO<sub>2</sub> Tagesmaxima, Vergleich Mann-Whitney-U-Test
10. Tabelle: Vergleich AUC der Blutgasanalysen im Mann-Whitney-U-Test
11. Tabelle: Vitalparameter als AUC
12. Tabelle: Vergleich AUC von Hkt/Hb mittels Mann-Whitney-U-Test
13. Tabelle: Vergleich AUC der Dichteparameter über 8 Messzeitpunkte im Mann-Whitney-U-Test
14. Tabelle: Vergleich FVD mittels Mann-Whitney-U-Test
15. Tabelle: Absolute Differenzen TVD: Tag 1 – Tag 7 – Tag 14
16. Tabelle: Vergleich AUC Durchmesser mittels Mann-Whitney-U-Test
17. Tabelle: Mittelwerte Durchmesser-Verteilung, Vergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test
18. Tabelle: Vergleich AUC Flow mittels Mann-Whitney-U-Test
19. Tabelle: PIP PEEP
20. Tabelle: MAD PEEP
21. Tabelle: Blutgasanalyse der PEEP-Gruppe
22. Tabelle: Blutgasanalyse im Verlauf bei zwei Kindern
23. Tabelle: Dichteparameter zu den Zeitpunkten A,B,X,Z
24. Tabelle: Durchmesser-Verteilung zu den Zeitpunkten A,B,X,Z
25. Tabelle: Gruppenverteilung HFO
26. Tabelle: Klinische Daten und Blutgasanalyse der HFO-Gruppe
27. Tabelle: weitere Beatmungseinstellungen
28. Tabelle: Dichteparameter HFO-Gruppe
29. Tabelle: Durchmesser-Verteilung HFO-Gruppe

## GRAFIKEN UND ABBILDUNGEN:

1. Grafik: Zusammenhang Frühgeburtlichkeit – Acute lung injury – BPD
  2. Grafik : Schema Geschwindigkeitsmessung SDF-Imaging
  3. Grafik: PIP
  4. Grafik MAD
  5. Grafik: Vergleich pCO<sub>2</sub> acht Messungen, Scatter Plot
  6. Grafik: pCO<sub>2</sub>-Tagesmaxima und –minima im Verlauf
  7. Grafik: FVD Tag 1 und Tag 14, Normokapnie und Hyperkapnie als whiskers plot
  8. Grafik: Scatter Plot FVD/pCO<sub>2</sub>
  9. Grafik: De Backer-Score: a) Box-Whiskers-Plot b) im Verlauf
  10. Grafik: Länge: a) Box-Whiskers-Plot b) im Verlauf
  11. Grafik: Oberfläche: a) Box-Whiskers-Plot b) im Verlauf
  12. Grafik: FVD im Verlauf als Säulendiagramm
  13. Grafik: absolute Differenzen Mittelwerte TVD
  14. Grafik: small total im Verlauf
  15. Grafik: medium total im Verlauf
  16. Grafik: large total im Verlauf
  17. Grafik: hyperdynamic im Verlauf
  18. Grafik: Ablauf PEEP-Messung
  19. Grafik: PEEP im Scatter Plot
  20. Grafik: FVD PEEP im Scatter Plot
- 
1. Foto: Frühgeborenes während SDF-Messung
  2. Abbildung: De Paepe, *Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants.*
  3. Abbildung: de Felice, *Oral mucosal microvascular abnormalities: an early marker of bronchopulmonary dysplasia*
  4. Abbildung: Sauerstoffbindungskurve (Deetjen/Speckmann)
  5. Abbildung: Filtrationsdruck (Deetjen/Speckmann)
  6. Abbildung: Trzeciak, *Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis*
  7. Abbildung: De Backer, *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches.*
  8. Abbildung: Trzeciak, *Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis*
  9. Abbildung: Elbers, *Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock*
  10. Abbildung: Groner, *Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation.*
  11. Abbildung: Goedhart, *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation.*
  12. Abbildung: Cerny, *Orthogonal polarization spectral imaging.*
  13. Abbildung: kutane Mikrozirkulation nach „Average Frames“

- 14. Abbildung: Gefäßkonturen nach Löschen der Artefakte und Nachbearbeitung
- 15. Abbildung: Flowklassifizierung
- 16. Abbildung: Flowklassifizierung
- 17. Abbildung: Mikrozirkulation Normokapnie und Hyperkapnie, Tag1 und Tag 14
- 18. Abbildung: Mikrozirkulation PEEP, Messzeitpunkt A,B,X,Z

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:**

A/C	assisted/controlled
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASD	atrialer Septumdefekt
AUC	area under the curve
BE	base excess
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	beats per minute
BVA	blood vessel area
CLD	chronic lung disease
CO	cardiac output
CPAP	continuous positive airway pressure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELBI	extremely low birthweight infants
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	funktionelle Residualkapazität
GI	gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HFO	high frequency oscillation
HKT	Hämatokrit
HMD	hyaline membrane disease
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
IVM	intravitale Mikroskopie
MAD	mittlerer Atemwegsdruck
MAP	mean arterial pressure
MFI	Microvascular Flow Index
MMDS	microcirculatory and mitochondrial distress syndrome
NEC	nekrotisierende Enterokolitis

NIPPV	non-invasive positive pressure ventilation
NO	Stickstoffmonoxid
OPS	Orthogonal Polarization Spectral
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid Partialdruck
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive endexpiratory pressure
PHLBI	permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants
PIP	positive inspiratory pressure
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPV	Proportion of perfused vessels
PTV	patient triggered ventilation
PVD/FVD	perfused vessel density/functional vessel density
PVL	periventriculäre Leukomalazie
RBC-vel.	red blood cell velocity
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	retinopathy of prematurity
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SDF	Sidestream Dark Field
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
tcpCO <sub>2</sub>	transkutaner CO <sub>2</sub> -Partialdruck
TVD	total vessel density
VILI	ventilator induced lung injury
Vte	expiratorisches Atemzugvolumen



## Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczeny für die Vergabe des Themas, für ihre Unterstützung bei allen auftretenden Fragen und die hervorragende Betreuung.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Thome für sein freundliches Einverständnis das sorgfältige Studiendesign der PHELBI-Studie nutzen zu dürfen.

Ein herzliches Dankeschön auch an Dr. med. Zuzana Mormanova, die mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir eine gute Freundin geworden ist.

Den Ärzten und dem Pflegepersonal der neonatologischen Intensivstation gebührt ein großes Lob für ihre Geduld, ihre Rücksichtnahme und ihr Engagement trotz gelegentlicher Störung des Stationsalltags. Besonders danken möchte ich Dr. med. Stephan Henneberger, der die PHELBI-Studie betreut hat, für die wunderbare Zusammenarbeit und Dr. Stefan Hiedl für seine Fähigkeit vieles möglich zu machen und die aufmunternden Worte zwischendurch.

Meinem Bruder Toni Schottmayer gebührt auch ein besonderer Dank für über hundert Seiten Rechtschreibkontrolle und Korrekturvorschläge.

Für alles darüber Hinausgehende, für ihre liebevolle Unterstützung, ihre Geduld in stressigen Zeiten und ihre offenen Ohren bei allen Problemen und jeglichem Kummer kann ich meinen Eltern, Anton und Ingrid Schottmayer, nicht genug danken.

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Schottmayer, Kristina**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Der Einfluss permissiver Hyperkapnie auf die Mikrozirkulation**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand