

Aus der Neonatologie des Perinatalzentrums Innenstadt
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Nicht-invasive Beatmung bei
Frühgeborenen –
Evaluation einer Score-basierten
Weaningstrategie**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Maximilian Lengauer

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Mitberichterstatter:	Frau PD Dr. med. C. Nußbaum Herr. Prof. Dr. med. Uwe Hasbargen
Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter	Frau Prof. Dr. med. O. Genzel- Boroviczéeny
Dekan	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung	10.02.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Definition Frühgeburt - Reifgeburt	1
1.2.	Lungenfunktion bei Geburt	1
1.2.1.	<i>Kardiorespiration in der Fetalperiode</i>	1
1.2.2.	<i>Kardiorespiratorische Anpassung des Neugeborenen bei Geburt</i>	2
1.2.3.	<i>Pathologie der respiratorischen Anpassung bei Frühgeborenen</i>	3
1.3.	Evaluation der Beatmungssituation.....	6
1.3.1.	<i>Beatmungsparameter</i>	6
1.3.2.	<i>Klinische Parameter</i>	7
1.3.3.	<i>Laborparameter</i>	8
1.3.4.	<i>Problematik bei der Diagnostik bei Neugeborenen und Frühgeborenen</i>	9
1.4.	Beatmungstechniken als Therapiemöglichkeit bei respiratorischen Erkrankungen.....	10
1.4.1.	<i>Volumenkontrollierte Beatmung</i>	10
1.4.2.	<i>Druckkontrollierte Beatmung</i>	12
1.4.3.	<i>NAVA Beatmung</i>	14
1.4.4.	<i>Hochfrequenzbeatmung</i>	15
1.4.5.	<i>Nicht-invasive Beatmung</i>	16
1.4.6.	<i>HFNC Beatmung</i>	17
1.5.	Komplikationen.....	17
1.5.1.	<i>Komplikationen bei Frühgeborenen</i>	18
1.5.2.	<i>Komplikationen der Beatmungstherapie Frühgeborener</i>	19
1.6.	Weaning Prozess	23
1.7.	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	25
2.	Material und Methodik.....	26
2.1.	Studie.....	26
2.1.1.	<i>Studiendesign</i>	26
2.1.2.	<i>Patientenkollektiv und Kontrollgruppe</i>	27

2.1.3.	<i>Einverständniserklärung und Aufklärung</i>	28
2.1.4.	<i>Datenschutz</i>	28
2.2.	<i>Methodik</i>	29
2.2.1.	<i>Silverman-Andersen Score</i>	29
2.2.2.	<i>Studiendurchführung</i>	29
2.2.3.	<i>Erhebung klinischer Parameter</i>	30
2.2.4.	<i>Statistik</i>	30
3.	<i>Ergebnisse</i>	31
3.1.	<i>Auswertung des Patientenkollektives</i>	31
3.2.	<i>Auswertung der Beatmungsdauer</i>	34
3.2.1.	<i>Gesamtdauer der Beatmung</i>	34
3.2.2.	<i>Gesamtdauer der nicht-invasiven Beatmung</i>	34
3.2.3.	<i>Dauer der nicht-invasiven Beatmung ab korrigiert 30 + 0 SSW</i>	35
3.2.4.	<i>Gestationsalter bei Beendigung jeglicher Atemhilfe</i>	36
3.2.5.	<i>Dauer der PEEP relevanten nicht-invasiven Beatmung</i>	37
3.2.6.	<i>Dauer der NIPPV Beatmung</i>	38
3.2.7.	<i>Dauer der CPAP Beatmung</i>	39
3.2.8.	<i>Dauer der NAVA Beatmung</i>	40
3.2.9.	<i>Dauer der HFNC Beatmung</i>	41
3.3.	<i>Dauer der Sauerstoffsupplementierung</i>	43
3.4.	<i>Dauer des Krankenhausaufenthaltes</i>	43
3.5.	<i>Gewichtsentwicklung der Patienten</i>	46
3.6.	<i>Auswertung der Interraterreliabilität des Silverman-Andersen Scores</i>	49
3.7.	<i>Unterschiede der Komplikationen in Fall- und Kontrollgruppe</i>	51
3.8.	<i>Auswertung des Weaning Prozesses in der prospektiven Fallgruppe</i>	53
3.9.	<i>Auswertung der Gründe für ausbleibendes Weaning</i>	54
4.	<i>Diskussion</i>	57
4.1.	<i>Diskussion der Methodik</i>	57
4.1.1.	<i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	57
4.1.2.	<i>Silverman-Andersen Score</i>	59

4.1.3.	<i>Datenerhebung und Auswertung der Patientenakten</i>	60
4.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	61
4.2.1.	<i>Einfluss des Silverman-Anderson-Scores auf die Dauer der Beatmung</i>	61
4.2.2.	<i>Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf den Sauerstoffbedarf</i>	66
4.2.3.	<i>Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf den Krankenhausaufenthalt</i>	67
4.2.4.	<i>Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf die Gewichtsentwicklung</i>	67
4.2.5.	<i>Auswirkungen des Silverman-Andersen Scores auf die Komplikationsrate</i>	69
4.3.	Ausblick.....	71
5.	Zusammenfassung.....	72
6.	Abstract der Publikation.....	1
7.	Anhang	2
7.1.	Einverständniserklärung.....	2
7.2.	Tabelle für die Erhebung der täglichen Parameter	5
7.3.	Tabelle für die Erhebung einmaliger Parameter.....	6
8.	Literaturverzeichnis.....	7
9.	Abbildungsverzeichnis	12
10.	Tabellenverzeichnis.....	13
11.	Danksagung	14
12.	Affidavit	15
13.	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungen

A/C-Beatmung	assist/control-Beatmung
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
C	Compliance (Lungendehnbarkeit)
CF	Cystische Fibrose
CPAP	continuous positive airway pressure
CrP	C-reaktives Protein
d	Tag
EELV	Endexpiratorisches Lungenvolumen
Edi	Elektrische Signal des Diaphragmas
Edi-Trigger	Niveau des Edi-Signals, ab dem die Inspiration beginnt/endet
ELBW	extremely low birth weight
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität (Lunge)
GA	Gestationsalter
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HFV	high frequency ventilation (Hochfrequenzventilation)
HFJV	high frequency jet ventilation (Hochfrequenzjetventilation)
HFNC	high flow nasal cannula
HFOV	high frequency oscillation ventilation
Hkt	Hämatokrit
HPPV	high frequency positive pressure ventilation (Hochfrequenzbeatmung mit positivem Druck)
IL 6	Interleukin 6
IMV	intermittent mandatory ventilation
IRDS	infant respiratory distress syndrome
ITP	Intrathorakaler Druck
i.v.	Intravenös
I/E ratio	inspiratory to expiratory ratio
LBW	low birth weight
LT	Lebenstag

MAD	Mittlerer alveolärer Druck, oder mittlerer arterieller Druck
NAVA	neurally adjusted ventilatory assist
NAVA-Pegel	Verstärkungsfaktor der Druckunterstützung bei NAVA-Beatmung
NIV	Nicht-invasiv
NIPPV	nasal intermittend positive pressure ventilation
NO	Stickstoffmonoxid
paCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck im arteriellen Blut
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck im Blut
p.c.	Post conceptionem
p.m.	Post menstruationem
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PIP	Inspiratorischer Spitzenruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Blut
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
R	Resistance (Lungenwiderstand)
RDS	respiratory distress syndrome/Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathia Praematurorum
RR/RRsyst/RRdiast	Blutdruck nach Ricva-Rocci/ systolischer Blutdruck/ Diastolischer Blutdruck
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLBW	very low birth weight
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Definition Frühgeburt - Reifgeburt

Um Neugeborene in früh- und reifgeborene Kinder klassifizieren zu können, wird pränatal durch Ultraschalluntersuchungen eine Bestimmung des Gestationsalters durchgeführt. Dabei werden zwischen Entwicklungswochen, welche die Dauer der Schwangerschaft seit der Konzeption (p.c.) angeben, und den weitaus geläufigeren Schwangerschaftswochen, welche die Dauer ab dem Zeitpunkt der letzten Menstruation (p.m.) angeben, unterschieden. Die physiologische Schwangerschaft dauert 38 Entwicklungs- bzw. 40 Schwangerschaftswochen [1]. Wird nun ein Kind vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ($\leq 36+6$ SSW) geboren, so spricht man von einer Frühgeburt, alle Neugeborenen die zwischen der 38. ($\geq 37+0$ SSW) und 42. SSW auf die Welt kommen werden als reif geborene Kinder bezeichnet. Eine Geburt nach der vollendeten 42. SSW wird als übertragenes Neugeborenes klassifiziert.

Des Weiteren existiert eine gewichtsbezogene Einteilung, nach der alle Neugeborenen unter 2500 Gramm Geburtsgewicht als Frühgeborene bezeichnet werden. Die Frühgeborenen werden nach dieser Klassifikation in drei weitere Gewichtsklassen unterteilt. Es werden „low birth weight“ (LBW) mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 Gramm, „very low birth weight“ (VLBW) weniger als 1500 Gramm und „extremely low birth weight“ (ELBW) weniger als 1000 Gramm unterschieden [2]. Diese Einteilung hat den Vorteil, dass auch eine exakte Bestimmbarkeit unter erschwerten Bedingungen bei beispielsweise nicht nachvollziehbarem Schwangerschaftsbeginn vorliegt. Die Unterscheidung ist hinsichtlich der Risiken und Komplikationen der Neugeborenen von Bedeutung, welche im Abschnitt Pathologie der respiratorischen Anpassung Frühgeborener behandelt werden.

1.2. Lungenfunktion bei Geburt

1.2.1. Kardiorespiration in der Fetalperiode

Die Geburt stellt eine große adaptive Herausforderung für den Menschen dar, denn das neugeborene Kind muss den Wechsel von der warmen, feuchten und dunklen mütterlichen

Umgebung in die helle, kalte und trockene Welt bewältigen. Zusätzlich kommt die physiologische Umstellung der fetalen Lunge und des fetalen Blutkreislaufs hinzu.

Bereits ab der 11. Schwangerschaftswoche können in der Fetalzeit Anzeichen erster Atemexkursionen detektiert werden. Dabei ist die Lunge des Fetus intrauterin mit Flüssigkeit gefüllt, die in die Alveolen sezerniert wird. Die Lungenarteriolen sind kontrahiert, was zu sehr hohen pulmonalarteriellen Drücken zwischen 40 mmHg und 60 mmHg führt. Durch diesen pulmonalen Hochdruck fließt das Blut unter weitestgehender Umgehung der fetalen Lungen (nur etwa 10% des Herzzeitvolumens) über physiologische Rechts-Links-Shunts direkt in den Körperkreislauf. Das sauerstoffreiche Blut gelangt von der Plazenta über die Vena umbilicalis und den Ductus venosus unter fast vollständiger Umgehung der Leber in die Vena cava inferior. Dort vermischt es sich mit dem sauerstoffarmen Blut der unteren Körperhälfte und gelangt anschließend durch das offene Foramen ovale vom rechten Vorhof in den linken Vorhof. Anschließend wird dieses gemischt oxygenierte Blut über die Aorta in den Systemkreislauf gebracht. Das sauerstoffarme Blut der oberen Körperhälfte fließt vorwiegend in die rechte Kammer und den Truncus pulmonalis. Da der Strömungswiderstand in den Lungengefäßen jedoch höher ist als in der Aorta, fließt das Blut über den Ductus arteriosus Botalli ebenfalls in die Aorta und damit in den Systemkreislauf.

Die ausreichende Oxygenierung des fetalen Organismus wird über drei wichtige Säulen gewährleistet. Einerseits hat das fetale Hämoglobin HbF eine deutlich höhere Affinität zu Sauerstoff als das mütterliche Hämoglobin, sodass die Aufnahme von Sauerstoff über die Plazenta erleichtert wird. Des Weiteren verbraucht der Fetus intrauterin deutlich weniger Sauerstoff, da Prozesse wie die Thermoregulation von der Mutter gewährleistet werden und außerdem Atemarbeit, Verdauung und Nierenfunktion im Vergleich zu einem Neugeborenen reduziert sind. Zum Dritten werden vitale Organe wie Gehirn und Herz von sauerstoffreicherem Blut versorgt, da die Mündung des Ductus arteriosus Botalli, welcher sauerstoffarmes Blut führt, erst nach dem Abgang der entsprechenden Arterien für diese Organe liegt [3].

1.2.2. Kardiorespiratorische Anpassung des Neugeborenen bei Geburt

In mehr als 90% der Fälle gelingt dem Neugeborenen die respiratorische Anpassung ohne spezifische Unterstützung. Es spielen dabei allerdings viele komplexe physiologische Vorgänge zusammen, um diese reibungsfreie Umstellung zu ermöglichen.

Mit der Geburt erfolgt der Beginn einer eigenständigen Atmung und die Umstellung des fetalen Blutkreislaufs auf den postnatalen Kreislauf. Hauptantrieb ist der Kohlenstoffdioxidpartialdruck, welcher zur Etablierung der Ventilation führt. Während der mütterlichen Wehen werden Chloridkanäle, die für die Produktion des Fruchtwassers intrauterin eine große Rolle spielen, reduziert und Natriumkanäle, durch welche Fruchtwasser resorbiert wird, vermehrt gebildet. Die Flüssigkeit der Lunge wird zudem durch Thoraxkompressionen und durch inspiratorische Drücke aus der Lunge gepresst und über Lymph- und Blutgefäße resorbiert. Die Entfaltung der Lunge wird zusätzlich angeregt durch exogene Faktoren wie Kälte, Licht und Schmerz. Stabilisiert wird diese schlussendlich durch Surfactant, ein Phospholipidgemisch vorrangig aus Lecithin und Sphingomyelin, welches von Pneumozyten Typ II in der Lunge produziert und sezerniert wird [4]. Die Funktion dieses Gemisches ist die Reduktion der Oberflächenspannung der Alveolen, durch welche es der Retraktionskraft der elastischen Fasern der Lunge entgegenwirkt. Durch die Benetzung der Alveolen wird folglich die Compliance der Lunge erhöht und der Kollaps der Atemwege am Ende der Expiration verhindert. Dies ermöglicht dem Neugeborenen den Aufbau einer funktionellen Residualkapazität als Grundlage für eine adäquate Ventilation sowie Perfusion und damit einen erfolgreichen Gasaustausch. Die Belüftung der Lunge und die damit einhergehende Oxygenierung des Blutes, sowie der Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes und der Anstieg des Blut-pH-Wertes führen zu einer Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zur Erweiterung der Lungenarterien. Folglich sinkt der pulmonalarterielle Blutdruck unter den systemarteriellen Blutdruck und über den Ductus arteriosus Botalli erfolgt transitorisch ein Links-Rechts-Shunt, bis der Ductus funktionell verschlossen wird [3].

Damit ist die physiologische postnatale Adaptation abgeschlossen, das Blut wird vom rechten Herzen kommend in der Lunge ausreichend oxygeniert und über das linke Herz in den Systemkreislauf gebracht.

Werden diese fundamentalen Abläufe wie die Inflation der Lunge, Oxygenierung und Kreislaufadaptation gestört, kommt es zu einer Kreislaufzentralisation, bei der die Perfusion der wichtigsten Organe wie Herz und Gehirn sichergestellt wird. Eine daraus resultierende anhaltende Hypoxie kann schließlich zu irreversiblen Organschäden führen.

1.2.3. Pathologie der respiratorischen Anpassung bei Frühgeborenen

Frühgeborene Kinder können postnatal aufgrund vielfältiger Faktoren und komplexer Vorgänge Probleme bei der respiratorischen Anpassung haben. Häufig beruht die pathophysiologische Grundlage bei einigen Krankheitsbildern auf einem Mangel an Surfactant, welches physiologisch erst ab der 34. SSW in ausreichender Menge produziert wird [5].

Bei etwa 1% aller Neugeborenen kommt es zu einem Atemnotsyndrom („respiratory distress syndrome“ (RDS)), der häufigsten respiratorischen Komplikation in der Neonatalperiode [6]. Bei Frühgeborenen vor der 32. SSW findet sich das Krankheitsbild aufgrund der unzureichenden Surfactantproduktion sogar in bis zu 30-50% der Fälle. Das Risiko an einem Atemnotsyndrom zu erkranken, steigt daher mit fallendem Gestationsalter der Kinder an.

Charakteristisch für das Krankheitsbild bei Frühgeborenen ist ein primärer Surfactantmangel bei einer gleichzeitig anatomisch unreifen Lunge. Pathophysiologisch liegt aufgrund der Unreife der Lunge und damit der Pneumozyten Typ II eine kritische Verminderung der Produktion von Surfactant vor, was wiederum zu einem unphysiologisch erhöhtem pulmonalen Eröffnungsdruck führt. Erschwerend kommt hinzu, dass sich noch keine Alveolen im eigentlichen Sinne entwickelt haben, da sich die Lungenentwicklung in der Zeit der 24-36 SSW in der sakkulären Phase befindet, in welcher die Blut-Gas-Schranke ausgebildet wird und die Alveolen durch Aussackung erst entstehen [7-9]. Aus diesem Grund ist die Oberfläche der terminalen Atemwege im Vergleich zur Körperoberfläche vermindert. Auch die Diffusionsstrecke ist vergrößert, da die respiratorischen Epithelien einen vergrößerten Abstand zum pulmonalen Kapillarsystem haben und zudem ist die Permeabilität erhöht, was den Einstrom von Plasmabestandteilen zur Folge hat. Des Weiteren führt der Euler-Liljestrand-Reflex, eine hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion mit konsekutiver Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstandes, im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer weiteren Verschlechterung der Erkrankung. Daraus resultiert eine verminderte Residualkapazität mit verminderter Compliance, der Gasaustausch ist mit Hypoxämie sowie Hyperkapnie gestört und physikalische Läsionen offenbaren sich in Form von Lungenemphysem, Pneumothorax oder Ähnlichem. Die Kinder fallen klinisch durch Tachypnoe kombiniert mit Dyspnoe, welche sich u.a. durch interkostale, juguläre oder subkostale Einziehungen zeigt [2], und ggf. Zyanose auf. Initial sind die Beschwerden der Frühgeborenen meist nicht stark ausgeprägt, häufig kommt es aber in den ersten 48 Stunden zu einer deutlichen Verschlechterung der respiratorischen Situation.

Aufgrund eben geschilderter Problematik begann die Forschung im Bereich der Neonatologie bereits sehr früh mit der Extraktion, beziehungsweise Produktion von Surfactant, um diesen

Mangel der Frühgeborenen behandeln zu können. In den späten 1920er Jahren stellte Kurt von Neergaard fest, dass sich die Oberflächenspannung der Lunge von der des Blutes oder anderen Geweben unterscheidet und postuliert damit de facto die Existenz von Surfactant. 1959 wurde dann Mangel an Surfactant als Ursache einer respiratorischen Insuffizienz entdeckt [10]. Seither wurde die Herstellung und Anwendung von Surfactant, welches seit den 1990er Jahren als Therapeutikum bei Frühgeborenen und Reifgeborenen mit ARDS angewandt wird [11], stetig weiterentwickelt. Heute gibt es sowohl die Möglichkeit künstliches als auch tierisches Surfactant therapeutisch einzusetzen, beide Methoden werden international intensivmedizinisch angewendet. War früher noch eine invasive Beatmung über einen Endotrachealtubus eine Voraussetzung für die Gabe von Surfactant, so kann die Therapie heute durch die LISA (less invasive surfactant administration) Technik auch bei nicht-invasiven Beatmungsformen eingesetzt werden [12]. Dabei wird das Surfactant über einen Katheter direkt in die Trachea appliziert. Durch die Entwicklung und Anwendung von Surfactant konnte die Mortalität der Frühgeborenen um circa 50 Prozent gesenkt werden, was einen der größten Erfolge in der Neonatologie darstellt [4, 6, 12].

Neben dieser häufigsten Form des primären Surfactantmangels gibt es auch seltenere genetisch bedingte Formen. Zu nennen sind beispielsweise Funktionsdefekte der Surfactantproteine SP-A, SP-B, SP-C und ABCA oder ein Mangel derselben. Darüber hinaus kann es im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder wie z.B. Mekoniumaspiration, Asphyxie oder Sepsis zu einem sekundären Surfactantmangel mit dem klinischen Bild eines RDS kommen.

Als weiteres wichtiges respiratorisches Krankheitsbild der Neonatalperiode ist die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zu nennen, wobei es sich im Gegensatz zum Atemnotsyndrom um eine chronische Erkrankung handelt. Hierbei sind vor allem unreife Neugeborene betroffen. Die Definitionskriterien der „alten“ BPD (old BPD) der WHO waren erfüllt, wenn mehr als 28 Tage Sauerstoffbedarf bestand und konsistente radiologische Veränderungen nachweisbar waren [2][8][13]. Pathologisch spielen hierbei vor allem eine längere Überdruckbeatmung, sowie Sauerstofftoxizität eine Rolle. Es finden sich als morphologische Korrelate fibrotische Veränderungen und eine Rarefizierung der Alveolen. Gemeinsam mit dem klinischen Bild, wie beispielsweise häufige Infektionen oder ein hyperreagibles Bronchialsystem, konnte die Diagnose gestellt werden. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts hat sich zunehmend der Begriff der „neuen“ BPD (new BPD) etabliert, der sich hinsichtlich der Pathophysiologie von der „alten“ BPD unterscheidet [14, 15]. Dabei spielen nun weniger Atemwegsverletzungen aufgrund der Beatmung eine Rolle, sondern vielmehr

wird hier die Unterbrechung der normalen Entwicklung der Alveolen als pathophysiologische Grundlage zur Entstehung der bronchopulmonalen Dysplasie genannt [16, 17]. Da sowohl Atemnotsyndrom als akute respiratorische Erkrankung als auch die BPD als chronische respiratorische Erkrankung zu erheblichen pulmonalen Beeinträchtigungen führen können, wird deren Prävention in der Neonatologie eine wichtige Bedeutung beigemessen [18-20].

1.3. Evaluation der Beatmungssituation

1.3.1. Beatmungsparameter

Die Beatmungseinstellungen, welche für einen ausreichenden Gasaustausch benötigt werden, können herangezogen werden, um ein Gesamtbild der respiratorischen Situation und der Schwere einer möglichen pulmonalen Problematik zu beurteilen.

Hierzu zählen bei einer konventionellen Beatmung in erster Linie der inspiratorische Spitzendruck (PIP), das endexpiratorische Druck Niveau (PEEP), die Tidalvolumina, die Compliance und Resistance der Lunge, sowie der Sauerstoffanteil der zugeführten Atemluft. Der Peak Inspiratory Pressure (PIP) entspricht dem höchsten applizierten Druck während eines Atemzuges. Dieser kann bei druckkontrollierten Beatmungsformen direkt eingestellt werden, bei volumenkontrollierten Formen ergibt er sich aus der Höhe des eingestellten Atemhubvolumens, des Inspirationsflows, des PEEP und der Compliance der Lunge. Dabei sorgen ein hohes Hubvolumen, ein hoher Inspirationsflow oder eine niedrige Compliance der Lunge für einen höheren inspiratorischen Spitzendruck. Daher sollte bei volumenkontrollierter Beatmung ein inspiratorisch nicht zu überschreitender Spitzendruck eingestellt werden, um eine Barotraumatisierung durch beispielsweise unerwarteten Complianceänderungen der Lunge zu vermeiden. Bei druckkontrollierter Beatmung steuert der PIP, beziehungsweise die Druckdifferenz zwischen PIP und PEEP bei der Inspiration, die Größe des Tidalvolumens und wirkt damit direkt auf die Ventilation des Patienten. Bei einer Verminderung der Compliance oder einer vergrößerten Resistance kommt es daher zunächst zu einem verringerten Atemhubvolumen pro Atemzug weshalb höhere Spitzendrücke notwendig sind, um das Atemminutenvolumen aufrecht zu erhalten [21].

Des Weiteren kann die Beatmung durch den PEEP, d.h. den positiven Druck, der am Ende der Expiration verbleibt und der das Kollabieren der Alveolen verhindern soll, gesteuert werden [22]. Bei Anwendung eines PEEP kommt es aufgrund der Erhöhung der funktionellen Residualkapazität zu einer verbesserten Oxygenierung und damit Anstieg des arteriellen pO_2 .

Daher wird der PEEP sowohl bei pulmonalen Pathologien, die mit einer erhöhten Atelektaseneigung einhergehen, als auch bei Oxygenierungsstörungen wie beispielsweise bei einem Atemnotsyndrom angewandt [21].

Zudem können Atemfrequenz, inspiratory-to-expiratory ratio (I/E ratio) und Sauerstofffraktion variiert werden und somit die Beatmungssituation individuell auf den Patienten abgestimmt werden [23].

Außerdem wird zur Beurteilung der respiratorischen Situation des Patienten der mittlere Atemwegsdruck hinzugezogen, welcher abhängig von PIP, Inspirations- und Expirationszeit, Atemfrequenz und PEEP ist. Er ist ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der Oxygenierung und der hämodynamischen Auswirkung der Beatmung [22]. Des Weiteren können am Patienten bei volumenkontrollierter Beatmung die Druck-Zeit-Kurve, bei druckkontrollierter Beatmung die Fluss-Zeit-Kurve und die Volumen-Zeit-Kurve beurteilt werden, um beispielsweise Informationen hinsichtlich „Air trapping“, Hyperinflation, Asynchronie der Beatmung oder Resistance und Compliance zu gewinnen [22].

1.3.2. Klinische Parameter

Abgesehen von Beatmungsparametern werden auch klinische Parameter, sowie nicht-invasive Messverfahren zur Beurteilung der respiratorischen Situation zu Rate gezogen. Klinische Einschätzungen erfolgen vor allem subjektiv, eine objektivere Einschätzung kann anhand des im Kapitel 1.3.4. genannten Silverman-Andersen Scores geschehen. Neben der Erhebung des Beatmungsscores werden klinisch beispielsweise Atemfrequenz des Patienten, hörbare Atemgeräusche wie Stöhnen oder Stridor, sowie sichtbare Dyspnoezeichen wie Einziehungen, Nasenflügeln oder das Hautkolorit des Patienten beurteilt.

Nicht-invasive Messmethoden können schnell und einfach angewendet werden und sind im klinischen Alltag häufig Standard. Für die respiratorische Situation ist vor allem die Sauerstoffsättigung von Bedeutung, die mittels Pulsoxymeter kontinuierlich abgeleitet wird, was wiederum schnell auf eine respiratorische Verschlechterung des Patienten hinweisen kann. Dabei werden perkutan Lichtabsorption bzw. Lichtremission gemessen, wodurch das oxygenierte von nicht oxygeniertem Hämoglobin unterschieden werden kann. Bei erniedrigten Werten ergeben sich somit indirekte Hinweise auf eine inadäquate Beatmung. Die Untersuchung ist jedoch auch störanfällig und kann beispielsweise bei mangelhafter Kapillardurchblutung bei Schock oder Methämoglobinämie falsche Werte anzeigen. In Zusammenschau mit der Klinik des Patienten und verschiedenen Laborparametern (siehe

1.3.3.) ist diese Untersuchung jedoch gut geeignet, um eine schnelle Einschätzung der respiratorischen Situation des Neonaten durchführen zu können.

1.3.3. Laborparameter

Für die Einschätzung der Beatmungssituation ist aufgrund ihrer unkomplizierten Handhabung und hohen Verfügbarkeit die arterielle, venöse oder kapilläre Blutgasanalyse eine nützliche Untersuchung. Dabei sind für die Respiration vor allem der Kohlenstoffdioxidpartialdruck und der Sauerstoffpartialdruck wichtige Parameter, da sie direkt mit der Lungenfunktion und der Beatmung assoziiert sind [23].

Der Gasaustausch in der Lunge findet durch Diffusion statt. Sauerstoff wird aufgrund des Partialdruckunterschiedes von den Erythrozyten aufgenommen und Kohlenstoffdioxid hingegen abgegeben. Anschließend wird Sauerstoff an Hämoglobin gebunden in den Systemkreislauf gebracht und dort ebenfalls aufgrund des Partialdruckunterschiedes zwischen Blutbahn und Gewebe per Diffusion abgegeben. Das anfallende CO_2 wird nun aufgenommen, teilweise ebenfalls an Hämoglobin gebunden, zum Teil in physikalischer Lösung vorliegend, wobei der Hauptteil allerdings in Form von HCO_3^- vorliegt. Daher können sich respiratorische Störungen auch an Veränderungen des Säure-Base-Haushaltes offenbaren. Der pH-Wert wird langfristig durch zwei Organsysteme gesteuert, zum einen durch das respiratorische System, zum anderen durch die Niere als metabolisches System. Akute Veränderungen des pH-Wertes werden durch die Puffersysteme des Blutes reguliert. Man kann dabei zwei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unterscheiden. Die Azidose geht mit einem verminderten pH-Wert einher und kann sowohl respiratorischer als auch metabolischer Genese sein. Die Alkalose hingegen geht mit einer Erhöhung des pH-Wertes einher, auch hier sind respiratorische und metabolische Ursachen möglich. Diese Störungen zeigen sich vor allem am veränderten pH-Wert, veränderten pCO_2 , sowie veränderten Bikarbonat Konzentrationen. Aufgrund der unterschiedlichen Verschiebungen dieser Werte kann ein Rückschluss auf die Ursache der resultierenden Störung getroffen und so zwischen respiratorischer, metabolischer oder kombinierter Störung unterschieden werden [24].

Als weiterer wichtiger Parameter der Blutgasanalyse soll der Hämatokrit angeführt werden, der gemeinsam mit dem Hämoglobin die aktuelle Situation der Sauerstoffträger wiedergibt. So kann pulsoxymetrisch oder blutgasarteriell eine ausreichende Oxygenierung gegeben sein, wenn allerdings die Erythrozytenzahl bei Frühgeborenenanämie verringert ist, kann der

Patient*in trotzdem in eine hypoxämische Situation geraten. Daher werden bei niedrigen Hämatokritwerten Bluttransfusionen erörtert und gegebenenfalls therapeutisch eingesetzt.

Da wie eben beschrieben die angeführten Parameter Hinweise auf eine respiratorische Pathologie geben können, werden sie häufig gemeinsam mit der Klinik des Patienten/der Patientin zur Einschätzung der Beatmungssituation herangezogen und auch in den Entscheidungsprozess eines potenziellen Weanings mit einbezogen.

1.3.4. Problematik bei der Diagnostik bei Neugeborenen und Frühgeborenen

Da neugeborene Kinder Symptome wie Schmerzen oder Dyspnoe verbal nicht schildern können, muss das behandelnde Team andere Methoden nutzen, um einen aussagekräftigen Eindruck zu gewinnen.

So wurde eine Reihe objektivierender Scores entwickelt, um die klinische Situation adäquat einschätzen zu können.

Auch für die respiratorische Situation wurde ein Score (Silverman-Andersen-Score [25, 26]) entwickelt, um die Atemanstrengung des Neugeborenen und das Ausmaß einer möglichen Atemnot beurteilen zu können. Dabei werden einerseits Einziehungen interkostal, und subkostal, andererseits Nasenflügeln des Kindes, expiratorisches Stöhnen und die Thoraxbewegungen beurteilt. Da ein Punktwert von 0-2 pro Parameter vergeben wird, können Gesamtwerte von 0-10 vergeben werden (Vgl. Abb. 1). Während Werte von 0 oder 1 demnach eine weitgehend unbeeinträchtigte Atmung anzeigen, gingen Werte von $\geq 3-6$ in Studien mit erhöhter Atemarbeit und damit verbundener Notwendigkeit einer Intensivierung der Beatmung einher [26]. Ein Score von ≥ 7 zeigt ein drohendes respiratorisches Versagen an. Die klinikinterne Vorgehensweise sieht bei einem Punktwert von 4 und höher eine Intensivierung der Beatmungparameter vor. Bei einem Punktwert von 3 soll die Beatmungssituation aut idem belassen werden und bei einem Punktwert von 2 oder weniger kann die Beatmung reduziert werden. Es wird jedoch auch die klinische Situation des Kindes mit einbezogen, sodass hier nicht von einer verbindlichen Regelung, sondern von einer Empfehlung gesprochen werden kann.

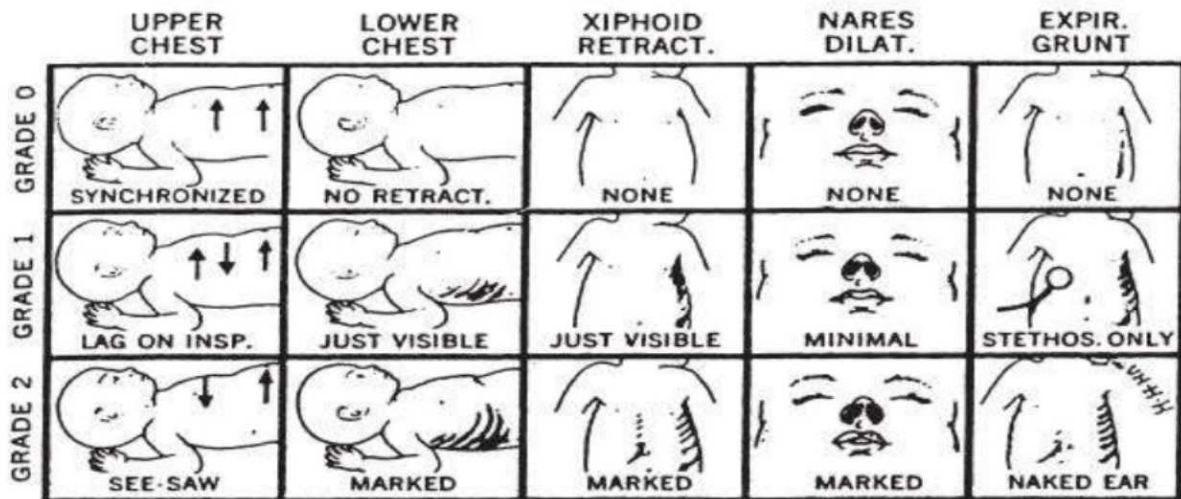


Abbildung 1: Silverman-Andersen Score

1.4. Beatmungstechniken als Therapiemöglichkeit bei respiratorischen Erkrankungen

Eine Klassifikation der Beatmungsformen scheint zunächst unübersichtlich, uneinheitlich und aufgrund der vielen Formen und Unterformen sowie der unterschiedlichen Nomenklaturen verschiedener Gerätehersteller sehr komplex. Chatburn legte 2007 jedoch eine systematische Einteilung anhand eines 3-Stufen-Modelles fest, welches sich seitdem in kontinuierlicher Weiterentwicklung befindet. Hierbei wird zunächst unterschieden zwischen der Kontrolle des Atemhubes (druck- oder volumenkontrolliert), Kontrolle der Atemsequenz (Patient, Beatmungsgerät oder beide gemeinsam) und welche Zielvariable den Beatmungsmodus festlegt (adaptiv versus intelligent). Somit können durch die beiden verschiedenen Möglichkeiten der Atemhubkontrolle, den drei verschiedenen Möglichkeiten der Atemsequenzkontrolle (kontinuierlich mandatorisch, intermittierend mandatorisch und spontan) und den Möglichkeiten der Festsetzung der Zielvariablen unterschiedliche Beatmungsformen auf den Patienten individuell abgestimmt und angewendet werden [27].

1.4.1. Volumenkontrollierte Beatmung

Bei volumenkontrollierter Beatmung können zunächst 5 Unterformen unterschieden werden. Als erste ist die klassische volumenkontrollierte Beatmung (VC-CMV) zu nennen. Hierbei handelt es sich um eine zeitgesteuerte, maschinengetriggerte und volumenkontrollierte Beatmungsform mit konstantem Inspirationsfluss. Dabei wird ein festgesetztes Tidalvolumen

bei konstantem Gasfluss verabreicht. Der inspiratorische Spitzendruck bildet dabei die abhängige Variable und wird durch Compliance und Resistance der Lunge bestimmt. Der inspiratorische Gasfluss bestimmt die Dauer des inspiratorischen Anflutens, sowie die Geschwindigkeit. Der applizierte Druck variiert und korreliert mit der Lungencompliance des Patienten. Dabei kann volumenkontrollierte Beatmung sowohl nach Endotrachealintubation als auch bei nicht-invasiven Formen angewendet werden.

Bei der invasiven Beatmung in der Neonatologie findet die VC-CMV Beatmungsform jedoch kaum Anwendung, da sich einerseits die Lungencompliance eines Früh- oder Neugeborenen schnell ändern kann und so die Gefahr eines Barotraumas erhöht ist. Andererseits besteht die Gefahr unkontrollierter Atemzüge bei Leckagen durch das Tubussystem mit daraus resultierend unzureichender Luft- und damit Sauerstoffzufuhr. Bei nicht-invasiven Beatmungsformen hingegen kann beispielsweise unter CPAP ohne ausreichende Eigenatmung mithilfe von VC-CMV diese unterstützt und die CO₂ Ausscheidung verbessert werden [22].

Eine weitere volumenkontrollierte Beatmungsform stellt die intermittierend mandatorische Ventilation (VC-IMV) dar. Der Unterschied zur VC-CMV besteht darin, dass der Patient die Möglichkeit hat zwischen den vorgegebenen Atemzügen eigene, spontane Atemzüge zu tätigen. Diese werden durch die Beatmungsmaschine nicht unterstützt, daher entstehen sie zumeist unterhalb des PEEP-Niveaus. Der Patient hat aufgrund der Gefahr der asynchronen Beatmung keine Einflussmöglichkeit auf die Atemzüge. Dies ist auch der Grund für die seltene Verwendung der Beatmungsform, da heute vermehrt synchronisierte Formen wie beispielsweise VC-SIMV eingesetzt werden.

Die synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation (VC-SIMV) unterscheidet sich von VC-CMV und VC-IMV dadurch, dass der Patient während eines festgelegten Zeitfensters die Möglichkeit hat die Inspiration selbst zu steuern. Die Beatmungsmaschine appliziert dem Patienten dann nach Triggerung einen voreingestellten Atemhub (Tidalvolumen und Flow). Sollte während dieses Zeitfensters kein Atemzug detektiert werden, erfolgt am Ende die Applikation eines mandatorischen Atemhubes. So kann die VC-SIMV von der kompletten Beatmung des Patienten bis zum spontan atmenden Patienten reichen [22].

Als weitere volumenkontrollierte Beatmungsform ist die mandatorische Minutenbeatmung (VC-MMV) zu nennen. Bei dieser wird ein Minutenvolumen festgelegt, welches durch den Respirator bei insuffizienter Spontanatmung des Patienten mandatorisch verabreicht wird. Die Beatmungsmaschine vergleicht somit den Soll-Wert des voreingestellten Minutenvolumens

mit dem Ist-Wert (aktuelles Minutenvolumen) und pausiert oder appliziert einen Atemhub. Zwischen den Beatmungshüben hat der Patient die Möglichkeit selbstständig spontan zu atmen. Nachteil dieser Beatmung ist die hohe Störanfälligkeit beispielsweise bei Tachypnoe des Patienten, da jeder Atemzug in das Minutenvolumen mit einberechnet wird. Es kommt dabei zu verminderter alveolärer Beatmung und daraus resultierend zu einer möglichen Hypoxie.

Als letzte wichtige Beatmungsmethode der volumenkontrollierten Formen gilt die Beatmung mit Backup Frequenz (VC-AC, volume control-assist control). Hier wird der Patient wie bei VC-CMV mit einer fest eingestellten Frequenz volumenkontrolliert beatmet. Zusätzlich kann er bei ausreichender Eigenatmung einen Atemhub auslösen, wenn dieser die voreingestellte Triggerschwelle überschreitet. Daher kann der Patient durch seine Spontanatmung die Frequenz der Atemzüge selbst bestimmen. Dies birgt jedoch bei zu hoher Triggerschwelle die Gefahr einer asynchronen Beatmung. Auch im Weaning Prozess unterscheidet sich diese Form der volumenkontrollierten Beatmung, da eine Frequenzreduktion am Respirator keine Veränderung der aktuellen Beatmungssituation bewirkt wie beispielsweise bei VC-SIMV. Daher muss primär das Atemzugvolumen reduziert werden, um eine Reduktion der Beatmung zu bewirken [22].

Vorteile volumenkontrollierter Beatmung sind einerseits, dass aufgrund des ansteigenden Flusses der Spitzendruck nicht so rasch erreicht wird wie bei druckkontrollierter Beatmung und die Alveolen somit ausreichend Zeit haben sich zu öffnen. Andererseits besteht die Möglichkeit des Auto-Weanings, welches durch die Verbesserung der Lungencompliance erreicht wird. Nachteilig zu nennen ist ein erhöhtes Risiko für Barotraumata durch die Beatmung, vor allem bei vorausgegangenem Atemnotsyndrom des Frühgeborenen mit schlechter Lungencompliance.

Insgesamt ist volumenkontrollierte Beatmung im Vergleich mit anderen Beatmungsformen noch nicht ausreichend erforscht, es kann weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit gegenüber anderen Beatmungsformen nachgewiesen werden [8, 22, 23, 28, 29].

1.4.2. Druckkontrollierte Beatmung

Im Gegensatz zu volumenkontrollierter Beatmung ist bei druckkontrollierter Beatmung nicht das Zielvolumen vorgegeben, sondern der entstehende maximale Spitzendruck. Dabei entsteht die Beatmung durch den Wechsel von einem unteren (PEEP) auf ein oberes (PIP) Druckniveau. Diese Werte sind durch das ärztliche Team verstellbar, zudem kann die I/E ratio

zur Modifikation der Beatmung eingestellt werden. Ähnlich wie bei volumenkontrollierter Beatmung gibt es mehrere unterschiedliche Formen druckkontrollierter Beatmung, auf die im folgenden Abschnitt etwas näher eingegangen werden soll.

Als erste Grundform ist wie bei volumenkontrollierter Beatmung die kontinuierliche mandatorische Beatmung (PC-CMV) zu nennen. Dabei erfolgt die Inspiration durch die Applikation eines voreingestellten Druckes von PEEP auf PIP Niveau, die Expiration erfolgt passiv durch die Öffnung eines Ventils und damit abfallenden Druck im Beatmungssystem. Die Inspirationszeit ist fest vorgegeben, daher ist die flexible Variable der Inspirationsfluss, welcher von Compliance und Resistance der Lunge beeinflusst wird. Dies kann sich somit auch nachteilig bemerkbar machen, wenn beispielsweise inadäquat hohe oder niedrige Volumina appliziert werden. Von Vorteil ist jedoch die gleichmäßige Belüftung der Alveolen und daher lungenschonenderen Beatmung im Vergleich mit volumenkontrollierter Beatmung. Zudem kann bei Leckagen das Druckniveau in gewissen Grenzen stabil gehalten werden.

Auch bei druckkontrollierter Beatmung besteht die Möglichkeit der Synchronisation der Atemzüge. Diese Beatmungsform wird synchronisierte, intermittierende mandatorische Beatmung (PC-SIMV) genannt und entspricht damit der druckkontrollierten Variante der oben genannten volumenkontrollierten Form. Der Patient erhält ebenfalls die Möglichkeit der Spontanatmung, welche innerhalb eines Triggerfensters synchronisiert unterstützt wird. Reicht diese jedoch nicht aus, um die geforderte Atemfrequenz zu erreichen, so werden dem Patienten mandatorische Atemhübe verabreicht. Zwischen den Triggerfenstern kann der Patient auf PEEP Niveau spontan atmen.

Als Zusammenschluss von SIMV und PSV (pressure support ventilation) wird die druckkontrollierte mandatorische Minutenbeatmung (PC-MMV) bezeichnet. Die Form stellt eine zeitgesteuerte maschinen- oder patientengetriggerte Beatmungsform dar, bei welcher die Beatmung durch den Respiator über ein mandatorisches Minutenvolumen sichergestellt wird. Dennoch kann der Patient auch auf PEEP Niveau spontan atmen. Durch die PSV wird dabei die spontane Patientenatmung unterstützt. Erreicht der Patient die geforderte Atemfrequenz nicht, werden ihm mandatorisch Atemhübe auf voreingestelltem Level appliziert und es wird so garantiert, dass der Patient immer die Mindestanzahl der eingestellten Atemhübe erhält.

Als weitere wichtige druckkontrollierte Beatmungsform gilt der biphasisch positive Atemwegsdruck (BIPAP). Hier gibt es viele verschiedene Unterformen, welche sich beispielsweise durch die Gerätehersteller unterscheiden. Zudem besteht sowohl die Möglichkeit der invasiven wie nicht-invasiven Anwendung.

Gemeinsam ist ihnen, dass ein Wechsel zwischen zwei Druckniveaus stattfindet. Dabei wird dem Patienten die Möglichkeit gegeben sowohl während der Inspiration als auch während der Expiration spontane Atemzüge zu tätigen. Zusätzlich besteht dabei die Möglichkeit bei entsprechender Voreinstellung der Beatmungsmaschine diese Atemzüge durch den Respirator unterstützen zu lassen. Detektiert die Beatmungsmaschine innerhalb dieses Triggerfensters keinen Atemzug, so wird mandatorisch ein Atemhub appliziert. Wird außerhalb des Triggerfensters Spontanatmung des Patienten detektiert, so bleibt dies unbeantwortet. Die Spontanatmung des Patienten ist jedoch auch außerhalb des Triggerfensters möglich, wird dabei aber nicht durch den Respirator unterstützt. Dabei besteht insgesamt ein sehr breites Spektrum an Beatmungsmöglichkeiten in diesem Beatnungsmodus, von Spontanatmung des Patienten bis zur kontrollierten Beatmung [21].

Zusammengefasst nutzen aufgrund der Beschaffenheit pulmonaler Erkrankungsbilder und der Anwendungsbedingungen viele Kliniken eher druckkontrollierte Beatmung, da sich gerade bei kritisch kranken Frühgeborenen Vorteile ergeben [23, 29, 30].

1.4.3. NAVA Beatmung

Die neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) Beatmung ist eine Sonderform der unterstützenden, synchronisierten Beatmungsmethoden. Hierbei handelt es sich um eine neuartigere Synchronisation, bei der über eine spezielle Magensonde die elektrische Aktivität des Zwerchfells gemessen wird. So wird die Beatmung auf die neurologische Ansteuerung des Zwerchfells durch den Patienten synchronisiert, was die Entstehung eines Atemzugs früher als alle anderen Triggerverfahren messen kann. Allerdings wird die NAVA in der Regel erst bei Kindern über 1000 Gramm angewandt, da ansonsten durch die geringe Körpergröße die Gefahr einer Fehllage der Messsonde zu groß ist. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die NAVA auch bei ELBW keine Nachteile im Vergleich mit anderen Beatnungsformen zeigt [31]. Störsignale wie die elektrische Aktivität des Herzens werden supprimiert, da diese deutlich größer ist als jene des Zwerchfells. Abhängig vom gemessenen Signal wird die unterstützende Beatmung eingeleitet. Dabei kann über den NAVA Pegel ein Faktor eingestellt werden, mit welchem das gemessene Edi Signal (Signal des Zwerchfells) multipliziert die Stärke der Unterstützung angibt. Des Weiteren wird zur Beurteilung der Atemanstrengung des Kindes der Edi_{max} zu Rate gezogen. Dieser Wert entspricht der höchsten gemessenen Zwerchfellaktivität und korreliert damit direkt mit der spontanen Atemanstrengung des Kindes. Vorteile dieser Beatnungsform stellen die Reduktion des

benötigten PIPs, Verhinderung einer Zwerchfellatrophie und Reduktion der Asynchronität dar. Zudem kann anhand des NAVA Pegels ein einfacher Weaning Prozess durchgeführt werden, vorausgesetzt der Patient hat eine weite intakte Spontanatmung auf. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die schonendere NAVA Beatmung gegenüber herkömmlichen Beatmungsformen wie beispielsweise CPAP gleiche Effektivität in der Post-Extubationsphase zeigt [32]. Nachteilig zu nennen sind die hohen Kosten und eingeschränkte Verfügbarkeit zumeist nur an großen neonatologischen Zentren.

1.4.4. Hochfrequenzbeatmung

Bei der Hochfrequenzbeatmung wird durch einen hohen Gasfluss im Beatmungssystem ein kontinuierlicher alveolärer Distensionsdruck aufgebaut (MAP). Dieser fungiert ähnlich dem kontinuierlichem PEEP bei CPAP Beatmung und hält die Alveolen auch bei „Expiration“ offen. Durch Oszillation wird der Gasfluss mit einer Frequenz von 5-15 Hertz in eine oszillierende Schwingung umgewandelt. Damit wird durch jede einzelne Druckschwankung nur ein äußerst kleines Gasvolumen, welches um ein Vielfaches kleiner ist als das anatomische Totraumvolumen, bewegt. Es findet also im Gegensatz zur konventionellen Beatmung keine direkte alveoläre Belüftung durch die applizierten Volumina statt. Der Gasaustausch findet dabei über eine Durchmischung der abzuatmenden und der zugeführten Luft statt, die genauen Mechanismen sind hierbei weiterhin nicht vollständig geklärt [33]. Dafür sind die maximalen Atemwegsdrücke und die applizierten Volumina deutlich niedriger als bei konventionellen mechanischen Beatmungsformen, was das Risiko für ein Baro- oder Volumentrauma deutlich senkt. Es existieren zwei Subtypen, die high-frequency jet ventilation (HFJV) und die high-frequency oscillatory ventilation (HFO). Bei HFJV wird mit 150 – 600 Atemzügen pro Minute beatmet. Es werden dabei kurze Atemstöße direkt in die oberen Atemwege appliziert. HFO Beatmung arbeitet mit 400 und 2400 „Atemzügen“ pro Minute, der Patient wird durch Vibration und Oszillation ausreichend beatmet.

Die Ventilation ist dabei größtenteils von dem eingestellten Tidalvolumen und der Oszillationsfrequenz abhängig. Das Tidalvolumen wiederum hängt von der eingestellten Druckamplitude ab. Diese Parameter sind maßgeblich für die Auswaschung von CO₂. Ein Erhöhen der Amplitude führt dabei zu einer Erhöhung des Tidalvolumens und damit einhergehend zu einer besseren Auswaschung von Kohlenstoffdioxid. Bei voreingestellter FiO₂ sorgt der MAP für eine ausreichend Oxygenierung, da er für die Rekrutierung der

Alveolen verantwortlich ist. Auch hier gilt, dass eine Erhöhung des MAP zu einer besseren Oxygenierung und Elimination von CO₂ führt [22].

Bei der Hochfrequenzbeatmung findet im Gegensatz zu allen anderen Beatmungsformen aufgrund der Oszillation eine aktive Expiration statt. Ein positiver Effekt dieser Beatmungsform ist, dass es zu einer Reduktion der Gefahr von „Air trapping“ kommt.

HFO kann sowohl invasiv wie auch nicht-invasiv appliziert werden, allerdings wird die nicht-invasive Hochfrequenzbeatmung häufig erst als Eskalationstherapie bei extremen Frühgeborenen oder bei Beatmungsassoziierter Pneumonie zur Sekretmobilisation angewendet [22, 34], wenn andere nicht-invasive Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Invasiv stellt sie aktuell ein Standardverfahren vor allem bei extremen Frühgeborenen und bei sog. „air leak“ Syndromen wie Pneumothorax oder pulmonal interstitiellem Emphysem dar [8, 23, 35-37], da sie wie oben beschrieben mit einem niedrigeren Risiko für „Air trapping“ einhergeht.

1.4.5. Nicht-invasive Beatmung

Die nicht-invasive Beatmung kann grob in 3 Gruppen eingeteilt werden. Zum einen in die nicht-invasive, mandatorische Übertragung eines PEEP-Spitzendruck Gradienten, beispielsweise als NIPPV (PC-CMV). Dies entspricht der oben beschriebenen druckkontrollierten Beatmungsform auf nicht-invasiver Basis. Zum anderen gibt es die klassische kontinuierliche CPAP Beatmung und die im nächsten Abschnitt beschriebene HFNC Beatmung.

Continuous positive airway pressure (CPAP) ist eine Form der nicht-invasiven Beatmung über pharyngeale Tuben, Prongs oder eine Maske, bei der ein kontinuierlicher positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck (PEEP) bei einem spontan atmenden Patienten generiert wird. Durch den erzeugten PEEP werden die Alveolen vor allem in der Expirationsphase offengehalten und ein Kollabieren derselben und somit eine respiratorische Insuffizienz verhindert. Der Beatmungsmodus kann auch invasiv angewendet werden, häufig wird aber aufgrund der zugrundeliegenden pulmonalen Erkrankung dann auf andere nicht-invasive Methoden wie NIPPV zurückgegriffen [38]. Hauptsächlich wird diese Beatmung bei RDS und nach Extubation benutzt, da aufgrund des applizierten PEEPs die Atemarbeit der Neonaten sinkt. Der Weaning Prozess dieser Beatmungsform gestaltet sich unterschiedlich. Es existiert einerseits die Möglichkeit den PEEP schrittweise zu reduzieren, andererseits kann über Beatmungspausen, welche im Verlauf verlängert werden, eine Entwöhnung von der

Beatmung erreicht werden. Von Vorteil ist die gute Erforschung dieser Beatmung, die eine Wirksamkeit als Therapie sowohl in der primären Versorgung als auch bei der Beatmungsentwöhnung belegt [39]. Des Weiteren sinkt aufgrund der Intaktheit der natürlichen Barriere des Kehlkopfes das Risiko des Patienten eine Pneumonie zu erleiden. Auch das Totraumvolumen wird im Gegensatz zur invasiven Beatmung durch einen Spüleffekt verkleinert [22]. Als Nachteile sind häufig nasale Verletzungen und die nicht eindeutig gesicherten Atemwege zu nennen. Zudem besteht das Risiko eines Pneumothorax aufgrund der Beatmung oder einer abdominellen Blähung (sog. „CPAP Belly“) [40]. Zusammenfassend kann trotzdem von einer guten Wirkweise sowohl als erstversorgende Therapie als auch als Übergangstherapie bei Frühgeborenen gesprochen werden [23].

1.4.6. HFNC Beatmung

Eine high flow nasal cannula (HFNC) Beatmung generiert einen Luftstrom, welcher allerdings nicht über ein geschlossenes System appliziert wird. Dabei kann je nach Größe des Flusses ein PEEP generiert werden, wobei der Luftstrom auch mit Sauerstoff angereichert, befeuchtet und erhitzt werden kann. Der nasopharyngeale Totraum wird ausgewaschen und die Atemanstrengung des Kindes verringert. Die Methode ist vor allem wirksam als Übergangsmethode im Weaningprozess, zur Nutzung als primäre Atemhilfe ist die Studienlage unklar. Einerseits gibt es Studien, die eine klare Unterlegenheit belegen [41, 42], andererseits liegen Studien vor, die im Vergleich zwischen HFNC und CPAP keine Unterschiede nachweisen können [43, 44]. Die Vorteile dieser Beatmungsform liegen vor allem in der einfachen Anwendung, der reduzierten nasalen Traumata und dem einfachen Weaningprozess anhand der Reduktion des Flows. Nachteilig zu betrachten ist das Therapieversagen bei respiratorischer Insuffizienz, weswegen bei kritisch kranken Kindern ein Einsatz sorgfältig erwogen werden muss. Zudem gibt es keinen Hinweis auf einen Vorteil des Entwöhnungsprozesses im Hinblick auf Beatmungsdauer, Sauerstoffbedarf und Krankenhausaufenthalt [45].

Insgesamt muss die HFNC Beatmung noch durch weiterführende Studien genauer im Hinblick auf den Weaningprozess und die Erstversorgung früh- und reifgeborener Kinder untersucht werden [40, 46].

1.5. Komplikationen

1.5.1. Komplikationen bei Frühgeborenen

Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko Folgeerkrankungen zu erleiden, welches invers mit dem Gestationsalter bei Geburt korreliert. So kann beispielsweise ein Mangel an Surfactant zum Krankheitsbild des Atemnotsyndroms führen, ein noch nicht vollständig ausgebildetes Immunsystem erhöht das Risiko für Infektionen und eine unreife Leberfunktion resultiert häufig in einer Hyperbilirubinämie. Zudem können auch die Therapien, die in der Folge eingesetzt werden zu weiteren chronischen Erkrankungen führen, wie beispielsweise die Bronchopulmonale Dysplasie oder die Retinopathia praematurorum. Einen Überblick über die wichtigsten Komplikationen der Frühgeborenenperiode gibt Tabelle 1 [2, 47, 48].

Organsystem	Akut	Chronisch
Respiration	<ul style="list-style-type: none"> - Atemnotsyndrom - Air-leak Syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) - Asthma bronchiale - Erhöhte Infektanfälligkeit
Herz-Kreislaufsystem	<ul style="list-style-type: none"> - Persistierender Ductus Botalli - Arterielle Hypotension - Pulmonale Hypertension, PFC 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonale Hypertension - Cor pulmonale - Arterielle Hypertension
Abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Nekrotisierende Enterokolitis - Gedeihstörung - Nahrungsmittelunverträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Kurzdarmsyndrom - Cholestase - Wachstumsretardierung - Fütterstörung, Sondenabhängigkeit - Leberinsuffizienz
Hämatologie	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperbilirubinämie - Anämie - Thrombozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> - Anämie
Zentralnervensystem	<ul style="list-style-type: none"> - Intrazerebrale Blutungen - Hydrozephalus - Apnoen 	<ul style="list-style-type: none"> - Periventrikuläre Leukomalazie - Zerebralparese - Hydrozephalus - Epilepsie - Zentrale Hörstörung - Zentrale Sehstörung

		<ul style="list-style-type: none"> - Sensomotorische Defizite - Entwicklungsretardierung
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> - Perinatale Infektionen - Nosokomiale Infektionen - Immundefizienz 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Infektanfälligkeit
Augen	<ul style="list-style-type: none"> - Retinopathia praematurorum (ROP) 	<ul style="list-style-type: none"> - Myopie - Strabismus - Refraktionsfehler - Ablatio retinae
Renales System	<ul style="list-style-type: none"> - Elektrolytverschiebungen - Wasserhaushalt Ungleichgewicht - Säure-Base-Haushalt im Ungleichgewicht 	<ul style="list-style-type: none"> - Manifeste Hypertension - Nephrokalzinose - Niereninsuffizienz
Endokrines System + Metabolik	<ul style="list-style-type: none"> - Hypo/Hyperglykämien - Hypo/Hyperthyreose - Kortisoldefizienz 	<ul style="list-style-type: none"> - Glucoseregulationsstörung - Insulinresistenz - Diabetes mellitus - Metabolisches Syndrom - metabolische Knochenkrankheit
Psyche	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierung - Irritabilität 	<ul style="list-style-type: none"> - Eltern-Kind Interaktionsstörungen - Kinder- und Jugendpsychiatrische Folgeerkrankung

Tabelle 1: Überblick Komplikationen [2]

1.5.2. Komplikationen der Beatmungstherapie Frühgeborener

Bei der Entwicklung immer fortschrittlicherer Beatmungstherapien sollten die Risiken und Komplikationen derselben allerdings nicht vernachlässigt werden, da sie oftmals den Grund für ein schlechtes pulmonales Outcome darstellen. Die beiden häufigsten Krankheitsbilder stellt einerseits die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), auf die in Kapitel 1.2.3 schon ein wenig eingegangen wurde, und andererseits die ROP dar. Doch neben diesen beiden bekannteren Erkrankungen gibt es auch andere Komplikationen, welche das Kind chronisch beeinträchtigen können.

Bei der 1967 zum ersten Mal beschriebenen BPD handelt es sich um eine chronifizierende Erkrankung, welche aus unterschiedlichsten Gründen entstehen kann. So können neben der mechanischen Beatmung auch Infektionen, allein die Frühgeburtlichkeit oder Gedeihstörungen eine BPD begünstigen. Pathophysiologisch werden vereinfacht zwei Möglichkeiten diskutiert. Einerseits gibt es sowohl Studien, die eine direkte Korrelation von BPD und Sauerstofftoxizität zeigen [49], andererseits gibt es ebenfalls Studien, die die BPD mit Barotraumata und Volutraumata direkt in Verbindung setzen [50, 51]. Doch auch Faktoren wie Unreife der Lunge, verändertes Gleichgewicht von Wachstumsfaktoren und Inflammation spielen eine Rolle. Definitionsgemäß liegt eine BPD nach dem Konsens der NIH im Jahr 2001 vor, wenn ein Patient länger als 28 Tage mehr als 12 Stunden pro Tag einen Sauerstoffbedarf von mehr als 21% hat [52]. Die weitere Einteilung erfolgt anhand des Sauerstoffbedarfes, indem an einem Stichtag, welcher vom Gestationsalter bei Geburt abhängig ist, nach einem Auslassversuch der aktuelle Sauerstoffbedarf ermittelt wird. So spricht man von einer milden BPD bei keiner weiteren externen Sauerstoffzufuhr ($FiO_2 = 0,21$). Eine Mäßige BPD liegt definitionsgemäß bei einem Sauerstoffbedarf bis zu einer FiO_2 von 0,3 vor, während bei einer schweren BPD der Bedarf über einer FiO_2 0,3 liegt. Pathophysiologisch kann die Erkrankung abhängig von Lebensalter und radiologischen sowie pathologischen Veränderungen in vier Stadien eingeteilt werden [49]. So findet sich im Stadium I nach ca. 2-3 Tagen ein Verlust der respiratorischen Zilien, das Bronchialepithel ist jedoch intakt. Radiologisch und klinisch ist dieses Stadium nicht von einem RDS zu unterscheiden. Stadium II entspricht der Regenerationsphase und tritt nach ca. 3-10 Tagen auf. Röntgenologisch zeigt sich eine Verdichtung beider Lungenflügel. In Stadium III, welches nach 10 - 20 Tagen auftritt, findet sich bronchiale Metaplasie, extensiver Alveolarkollaps und interstitielle Fibrose. Radiologisch sieht man kleine Zysten, klinisch fallen verlängerter Sauerstoffbedarf, CO_2 Retention und akute Formen eines Bronchospasmus auf. Stadium IV ist bei einem Auftreten nach ca. einem Monat gekennzeichnet durch aktive Epithelproliferation, schwere bronchiale Metaplasie und interstitielle Fibrose, sowie obliterative Bronchiolitis [23, 53]. Röntgenologisch werden generalisierte fibrotische Zysten sichtbar, außerdem stellt sich die Lunge überbläht und hypertransparent dar. Auch in diesem Stadium ist klinisch verlängerter Sauerstoffbedarf zu beobachten, zudem rezidivierende Infekte, ein Cor pulmonale und Gedeihstörungen [54].

Therapeutisch steht die Versorgung des respiratorischen Defizites im Vordergrund, ironischerweise wird eine BPD ebenfalls behandelt durch die eigentlich auslösende Beatmungstherapie. Zudem werden häufig Diuretika wie Furosemid verabreicht, um einer

pulmonalen Ödembildung entgegenzuwirken, wobei hier auf den Elektrolythaushalt des Frühgeborenen geachtet werden muss. Auch Bronchodilatoren und Corticosteroide kommen zum Einsatz, welche das Outcome einer BPD verbessern und Vorteile im Weaning Prozesses mit sich bringen können [55, 56]. Dabei sollten aber stets die Nebenwirkungen und Komplikationen einer solchen Therapie, ganz besonders bei Kortikosteroiden beachtet werden.

Die Retinopathia praematurorum andererseits beschreibt eine Erkrankung der Netzhaut, die bei Frühgeborenen gehäuft in Verbindung mit einer verlängerten Sauerstofftherapie auftritt. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit bereits 1940 unter dem Namen Retrolentale Fibroplasie [57] und tritt bei Frühgeborenen vor der 27. SSW mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von 70-95 % auf. Bei Frühgeborenen zwischen der 28. und 32. SSW sind nur noch in 5-40% betroffen, während sie nach der 32. SSW eine Seltenheit ist [58]. Um die Pathogenese der ROP nachvollziehen zu können, muss zuerst auf die physiologische Entwicklung des retinalen Gefäßsystems eingegangen werden, welche Hughes et al im Jahr 2000 beschrieben [59]. Dabei entwickeln sich ab der 14. SSW pluripotente, spindelförmige mesenchymale Vorläuferzellen, welche von der Papille zur Ora serrata zentrifugal migrieren. Dieser Weg entspricht damit dem Verlauf der späteren Netzhautgefäße. Zwischen der 15. und 20. SSW verlaufen dann Vaskulogenese und Angiogenese etwa parallel. Nach der 20. SSW beginnt die reine angiogene Phase, da die Vaskulogenese zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen ist. Durch Hypoxie der reifenden Netzhaut kommt es zu einer Ausschüttung von VEGF, PDGF und weiteren angiogenen Faktoren. Das äußere retinale Gefäßsystem wird dabei rein durch Angiogenese gebildet.

Kommt es nun im Rahmen von Frühgeburtlichkeit aufgrund des höheren Sauerstoffgehaltes der Umwelt, inklusive einer möglicherweise notwendigen Sauerstoffsupplementierung zu einer relativen Hyperoxie, führt dies zu einer Vasokonstriktion und Vasoobliteration der retinalen Gefäße [60, 61]. Daher korrelierten die Dauer und Menge des zugeführten Sauerstoffes mit der Inzidenz der Erkrankung [62, 63]. Die Gefäßversorgung sistiert und es kommt folglich zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Dies wird als erste Phase der Pathophysiologie der Retinopathia praematurorum beschrieben. In der zweiten, ischämischen Phase kommt es nun aufgrund vermehrter VEGF Ausschüttung und anderen angiogenen Faktoren durch das hypoxische retinale Gewebe zu einer vasoproliferativen Phase mit sekundärer Neovaskularisation. Abschließend geklärt ist die Pathophysiologie jedoch nicht, da auch andere Theorien zur möglichen Entstehungsursache existieren. Beispielsweise werden auch Schwankungen des Sauerstofflevels, bei An- und Absetzen einer

Sauerstoffsupplementierung als Ursache diskutiert [64]. Des Weiteren gibt es eine Assoziation mit niedrigen IGF-1 Spiegeln und dem Auftreten einer Retinopathia praematurorum bei Frühgeborenen [65]. Ebenso wird über eine mögliche genetische Komponente der Entstehung diskutiert [66, 67]. Insgesamt kann von einer multifaktoriellen Genese der ROP ausgegangen werden [68].

Diagnostisch wird der Patient augenärztlich untersucht, wobei eine Stadieneinteilung von I bis V erfolgt [69]. Dies ist wichtig für das weitere Procedere, da ROP I-II Grades häufig keiner Therapie bedürfen, ab Grad III und mehr zumeist jedoch die Indikation für eine therapeutische Intervention gestellt werden muss [58]. Dabei stehen einerseits die Verhinderung bzw. Fortschreitung der Erkrankung durch beispielsweise möglichst optimierte Sauerstoffkonzentrationen im Vordergrund. Andererseits gibt es Therapieoptionen, bei denen zumeist im fortgeschrittenen Stadium die Laserkoagulation als Goldstandard gilt [70]. Vor allem in großen neonatologischen Zentren bestehen aber noch weitere Therapiemöglichkeiten wie die Behandlung mit monoklonalen anti-VEGF Antikörpern (z.B. Bevacizumab), Kryotherapie oder Operation. Unbehandelt führt diese Erkrankung zur Blindheit, es sind jedoch auch Komplikationen wie Myopie, Strabismus oder Glaukombildung möglich.

Neben diesen häufigeren Krankheitsbildern im Zusammenhang mit einer Beatmungstherapie gibt es auch noch seltener vorkommende Komplikationen, wie beispielsweise „Extraneous air syndroms (air leaks)“, bei denen durch Alveolarruptur pathologisch Luft in Körperhöhlen und –Bereiche entweicht. Die prominentesten Beispiele hierfür sind der Pneumothorax und ein pulmonales interstitielles Emphysem. Es kann aber auch seltener zu einem Pneumoperikard, ein Pneumomediastium oder einem Pneumoperitoneum kommen. Pathophysiologisch rupturieren die Alveolen aufgrund eines zu hohen intraalveolären Druckes durch zu große inhalierte Luftvolumina. Die Luft entweicht anschließend durch die rupturierte Stelle und führt so, je nach Lokalisation, zu einem der oben genannten Krankheitsbilder [71]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über weitere seltene Komplikationen einer Beatmungstherapie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Beatmungstherapie aufgrund der vielfältigen und teilweise schwerwiegenden Komplikationen derselben immer kritisch hinterfragt werden sollte. Zudem spielt der Weaning Prozess eine große Rolle, da je schneller die Entwöhnung von der Beatmung stattfindet das Risiko an einer der oben aufgeführten Komplikationen zu erkranken, geringer ist. Daher sollte stets ein schnelles und an die Klinik des Kindes angepasstes Weaning durchgeführt werden.

Lokalisation	Komplikation
Obere Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> - Nasale Septumnekrose - Abnormale dentale Entwicklung - Subglottisches Ödem - Subglottische Trachealstenose - Nekrotisierende Tracheobronchitis
Untere Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> - BPD - Air leaks <ul style="list-style-type: none"> • Luftembolie • Interstitielles Lungenemphysem • Pneumothorax • Pneumoperikard • Pneumomediastinum • Subkutanes Emphysem • Pneumoperitoneum • Pneumatoxis interstitialis - Atelektasen - Pneumonie
Extrapulmonal	<ul style="list-style-type: none"> - ROP - Sepsis - Periventrikuläre Leukomalazie - Intraventrikuläre Hämorrhagie

Tabelle 2: Potentielle Komplikationsbilder einer maschinellen Beatmung Frühgeborener [23]

1.6. Weaning Prozess

Aufgrund der vielfältigen Komplikationen der Beatmungstherapie (siehe Punkt 1.5.2.) ist die Entwöhnung von der benötigten Beatmung ein wichtiger Punkt im klinischen Alltag auf den neonatologischen Intensivstationen. Es ist wichtig, einen Mittelweg zwischen der Notwendigkeit einer Beatmung, bei der eine zu geringe Beatmung zu respiratorischer Insuffizienz führen kann und der Überbeatmung eines Kindes, welche das Risiko für Erkrankungen wie Volu - und Barotrauma, ROP oder BPD erhöhen kann, zu finden. Deshalb sollte jeden Tag evaluiert werden, ob die aktuellen Beatmungseinstellungen noch dem Bedarf

des Patienten entsprechen oder ob man die Beatmung intensivieren muss bzw. reduzieren kann. Aktuell besteht kein Konsens wie der Prozess des Weanings, also optimales Timing, optimale Ausgangssituation und optimale Methode, durchgeführt werden sollte, woraus viele verschiedene Ansätze resultieren [72]. Die meisten Intensivstationen verfolgen dabei eine Mischung aus unterschiedlichen Methoden, nur 6% führen die Entwöhnung standardisiert durch [73]. Einerseits wird versucht über objektivierbare Parameter, wie beispielsweise den Silverman Score (s.o.) eine systematische Beatmungsentwöhnung zu vollziehen, andererseits wird häufig auch subjektiv durch die Leitung der Visite, zumeist ober- oder chefärztlich, entschieden, wie die Beatmung fortgesetzt wird.

Dabei bestehen jedoch unterschiedlichste Möglichkeiten in der Anwendung der Beatmungsformen zur Reduktion der aktuellen Beatmung. Welche Form schließlich Anwendung findet, hängt häufig von der klinischen Situation des Patienten, den Standards in der behandelnden Klinik und der Erfahrung der zuständigen Ärzte ab. So besteht beispielsweise die Möglichkeit verschiedene Atemhilfen ineinander übergehen zu lassen und so von NIPPV über CPAP und schließlich HFNC die Atemhilfe schonend zu reduzieren und zu beenden. Es kann jedoch auch die aktuell bestehende Beatmungsform über beispielsweise eine Reduktion des PIPs oder des PEEPs verringert werden, bis ein endgültiges direktes Absetzen der Beatmung möglich ist. Des Weiteren ist eine weit verbreitete und häufig praktizierte Form der Beatmungsentwöhnung den Patienten von der aktuell bestehenden Beatmungsform (zumeist CPAP oder HFNC) über immer länger werdende Beatmungspausen von der Beatmung zu entwöhnen.

Auch der Start der Beatmungsreduktion, also ab welchem Alter mit dem Entwöhnungsprozess begonnen wird, wird häufig durch das subjektive Empfinden des ärztlichen und pflegerischen Teams festgelegt. Amatya S. beschreibt in seiner zusammenfassenden Studie, dass bei vorrausgegangener CPAP Beatmung das optimale Gestationsalter bei 32-33 SSW korrigiert und das optimale Gewicht bei 1600 Gramm liegen [73]. Die optimale Methode sei jedoch nach wie vor unbekannt, denn es gibt sowohl Studien, die eine verkürzte Beatmungsdauer bei abruptem Absetzen der Beatmung feststellen konnten [74], als auch Studien die gegenteilig eine signifikante Verkürzung der Dauer der Beatmung durch eine schrittweise Reduktion darstellen konnten [75]. Zudem gibt es Studien die keinen Unterschied zwischen beiden Methoden finden konnten [76].

Es bestehen auch deutliche Unterschiede im Vorgehen der Beatmungsentwöhnung bei unterschiedlich reifen Neonaten. Beispielsweise wird ein Patient der korrigiert 27. SSW häufig restriktiver von der Beatmung entwöhnt, um möglichen Komplikationen wie

Hirnblutungen durch Blutdruckschwankungen oder unzureichende Sauerstoffversorgung des Organismus durch Apnoen vorzubeugen. Ein Patient mit korrigiert 32 SSW hingegen wird aufgrund seiner Reife eher konsequenter vom Respirator entwöhnt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Weaning Prozess Frühgeborener noch genauer erforscht werden muss, um eine einheitliche Methode zu definieren, welche eine systematische Beatmungsentwöhnung möglich macht. Einen ersten Ansatz stellen bei CPAP Beatmung die CICADA Kriterien dar [74]. Hierbei handelt es sich um definierte Stabilitätskriterien (vgl. Abb. 2), welche zu Beginn des Weanings erfüllt sein sollten. Doch auch vor Erreichen dieser Kriterien werden die Patienten bereits von der Beatmung entwöhnt, was i.d.R. jedoch nicht standardisiert erfolgt und in den meisten Studien zum Thema Beatmungsentwöhnung nicht berücksichtigt wird.

Stability criteria (must have all 8 criteria for ≥ 12 hours):-

1. CPAP 4-6 cm H₂O
2. Oxygen requirement less than 25% and not increasing
3. Respiratory rate less than 60
4. No significant chest recession (sternal/diaphragmatic)
5. Less than 3 episodes of self reverting apnoeas (<20 seconds) and/or bradycardias (<100 BPM) and/or desaturations ($\leq 86\%$) in 1 hour for the previous 6 hours
6. Average saturation > 86% most of the time or PaO₂/transcutaneous PaO₂>45 mm Hg
7. Not currently treated for patent ductus arteriosus or sepsis
8. Tolerated time off CPAP during cares (up to 15 minutes)

Abbildung 2: CICADA Kriterien

1.7. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel des Forschungsprojektes ist es zu evaluieren, ob sich der Weaning Prozess frühgeborener Kinder von einer nicht-invasiven Beatmung durch systematische Erhebung des Silverman-Andersen Scores und eine darauf abgestimmte Weaningstrategie im Hinblick auf die Dauer der NIV, den Weaningerfolg und die Dauer der Sauerstoffsupplementierung verändert. Seit 2017 wird klinintern der Silverman-Andersen Score routinemäßig bei allen Patienten mit nicht-invasiver Beatmung erhoben, um hierdurch die Atemanstrengung des Kindes standardisiert zu erfassen. Der Score soll als Grundlage für die Entscheidungen im Weaningprozess fungieren und diesen objektiver gestalten. Es ist bisher jedoch unklar, ob diese Maßnahme einen Vorteil im Weaning Prozess erbringt. Unsere Hypothese besagt, dass eine score-basierte Weaningstrategie zu einer standardisierteren und somit auch schnelleren Entwöhnung der Kinder von einer nicht-invasiven Atemhilfe beiträgt. Dabei sollen zusätzlich Faktoren, welche den Weaningprozess unabhängig vom erhobenen Silverman-Andersen Score beeinflussen, evaluiert werden.

Weiterhin soll evaluiert werden, inwieweit sich die Nutzung des Silverman-Andersen Scores auf das Gedeihen der Kinder auswirkt. Da über den Einsatz von Beatmungsscores bisher noch keine Evaluation erfolgte, kann bisher keine Aussage auf die Gewichtsentwicklung der Patienten unter Anwendung des Scores getroffen werden. In unserem Team wurde jedoch die Vermutung aufgestellt, dass die Patienten aufgrund einer schnelleren Beatmungsentwöhnung schlechter gedeihen könnten. Wir verglichen in dieser Studie daher die Geburtsgewichte, die Entlassgewichte sowie das Gewicht mit 34 SSW der beiden Gruppen. Dabei wurden auch mögliche andere Ursachen für eine Gedeihstörung miteinbezogen.

Außerdem wurde die Reproduzierbarkeit (Interraterreliabilität) des Silverman-Andersen Scores im Hinblick auf unterschiedliche Untersucher, welche den Score erheben, betrachtet. Dazu wurden die routinemäßig erhobenen Werte mit den durch weitere Personen parallel erhobenen Werten verglichen. Mehr dazu findet sich in Kapitel 2.2.2.

2. Material und Methodik

2.1. Studie

2.1.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie mit historischer Kontrollgruppe. Die Studie erfolgte ohne Risiko für die eingeschlossenen Frühgeborenen. Die

Versorgung der frühgeborenen Kinder wurde durch die Teilnahme an der Studie nicht verändert, alle Patienten wurden während ihres Klinikaufenthalts ihrem persönlichen Bedarf entsprechend versorgt. Alle Parameter, sowohl klinische und respiratorische als auch laborchemische, wurden zu definierten Zeitpunkten bei beiden Patientenkollektiven erfasst.

2.1.2. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Zwischen Januar 2018 und Juni 2019 wurden auf den Neugeborenen Intensivstationen am Perinatalzentrum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München und am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität Frühgeborene mit einem Gestationsalter bei Geburt $\leq 32+0$ SSW in den prospektiven Arm der Beobachtungsstudie eingeschlossen. Im Vorfeld wurde diese Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine bestehende Einverständniserklärung der Eltern mit der Möglichkeit des zusätzlichen Einverständnisses für die Videodokumentation.

Die Einhaltung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung von Somerset West, 1996, wurde gewährleistet.

Einschlusskriterien:

- Gestationsalter bei Geburt $\leq 32+0$ SSW
- Korrigiertes Gestationsalter bei Beginn der prospektiven Datenerhebung $\geq 30+0$ SSW
- Nicht-invasive Beatmung über mononasale oder binasale Atemhilfe > 48 h

Ausschlusskriterien:

- Perinatale Asphyxie
- Pulmonale Fehlbildungen
- Syndromale Erkrankungen
- ROP \geq Stadium 3
- Gewicht < 1000 g bei Studieneinschluss
- Fehlendes Einverständnis der Eltern bzw. der Erziehungsberechtigten

Die in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen wurden wie alle anderen Frühgeborenen der Station täglich mehrmals von Kinderkrankenschwestern versorgt und von dem

zuständigen Pädiater täglich untersucht. Zeigten sich bei den Studienkindern im Verlauf Ausschlusskriterien, so erfolgte der Studienausschluss.

Als Kontrollgruppe diente ein Patientenkollektiv, welches Patienten beinhaltet, die vor der Einführung des Silverman-Andersen Scores stationär auf den Intensivstationen am Perinatalzentrum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität und in der Dr. von Haunerschen Kinderklinik der Ludwig-Maximilian-Universität versorgt wurden. Es wurden dabei dieselben Daten erhoben. Zu diesem Zweck wurde die neonatologische Datenbank retrospektiv vom Zeitpunkt der routinemäßigen Scoreerfassung nach Patienten gescreent, die im Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geschlecht an das prospektive Kollektiv angepasst waren. Der jeweils erste passende Patient wurde als Kontrollproband definiert und in die Datenerfassung eingeschlossen. Die Datensätze wurden dann irreversibel anonymisiert.

2.1.3. Einverständniserklärung und Aufklärung

Vor dem Einschluss der Frühgeborenen in die Studie wurden beiden Elternteilen durch den zuständigen Stations-/Oberarzt*in oder den Doktoranden über den Ablauf und das Ziel der zugrundeliegenden Studie ausführlich informiert. Dazu wurde eine Patienteninformation erstellt, die den Eltern die Studie im Detail ausführlich darlegte (Siehe Anhang).

Um die Interraterreliabilität zu untersuchen, war eine kurze Videoaufnahme der Patienten notwendig, für die eine separate Einwilligung erfolgte. Somit war eine Teilnahme der Studie auch ohne Videodokumentation möglich.

2.1.4. Datenschutz

Die patientenbezogenen Daten und Videosequenzen unterlagen der Schweigepflicht und wurden zur Auswertung pseudonymisiert erhoben und gespeichert. Hierzu erhielt jedes Kind eine fortlaufende Studiennummer (z.B. 001, 002, 003 usw.), welche weder Initialen noch Geburtsdatum oder sonstige personenbezogene Merkmale enthielt. Nur direkt mit der Studie betraute Personen hatten im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Probanden namentlich genannt wurden. Dritte erhielten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen. Alle Daten und Befunde eines Probanden wurden unter dieser Studiennummer geführt und gespeichert. Eine Entschlüsselung war nicht planmäßig vorgesehen. Die Weitergabe der Daten zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken erfolgte ausschließlich in anonymisierter Form.

2.2. Methodik

2.2.1. Silverman-Andersen Score

Der Silverman-Andersen Score bewertet, wie in Kapitel 1.3.4. dargelegt, die Atemanstrengung eines Patienten anhand eines Punktesystems. Auf Grundlage dieses Scores wird über den Weaning Prozess im Verlauf entschieden, sodass dieser eventuell objektiviert werden kann. Der Score wird auf den neonatologischen Intensivstationen am Perinatalzentrum Innenstadt und am Dr. von Haunerschen Kinderspital seit Mitte 2017 routinemäßig für alle nicht-invasiv beatmeten Kinder mindestens einmal pro pflegerische Schicht (entspricht 3 x täglich) erhoben und in der Patientenkurve dokumentiert. Die klinikinterne Vorgehensweise sieht bei einem Punktwert von 2 oder weniger eine Reduktion der Beatmung vor, bei einem Punktwert von 3 soll die aktuelle Beatmung belassen werden, ab einem Wert von 4 oder höher sollte die Beatmung intensiviert werden. Die Entscheidung über eine Veränderung der Beatmungsparameter wird im Rahmen der morgendlichen Visite durch das behandelnde Team getroffen. Hierbei werden auch die klinische Situation des Kindes und andere Faktoren mit einbezogen, sodass bei dem Score-basierten Schema nicht von einer verbindlichen Vorgabe gesprochen werden kann, sondern für das behandelnde Team ein Entscheidungsspielraum gegeben ist. Ebenso ist nicht festgelegt, in welcher Form die Beatmung gewent wird, d.h. über eine Reduktion der Beatmungsdrücke oder über Pausen von der Beatmung.

2.2.2. Studiendurchführung

Bei Einwilligung der Eltern wurden von jedem inkludierten Patienten prospektiv ab einem korrigierten Gestationsalter von mindestens 30+0 SSW täglich die Silverman-Anderson-Scores, die Weaningentscheidung (Reduktion der Beatmungsparameter, Belassen der Beatmung oder Erhöhung der Beatmungsparameter) und ggf. die Gründe für ein Ausbleiben des Weaning trotz Silverman Scores < 3 Punkte erfasst. Zusätzlich wurde von einem Teil der Probanden durch die zuständige Pflegekraft ein kurzes ca. 30-60 Sekunden langes Video des Patienten gemacht, welches im Rahmen der Scoreerhebung pseudonymisiert abgespeichert wurde. Anschließend wurden diese Videos durch den Doktoranden und einen Oberarzt erneut angesehen und der Silverman Score erhoben, um die interindividuellen Schwankungen in der

Scoreerhebung zu evaluieren. Beide waren hinsichtlich der klinischen Situation und der Beatmungsparameter des jeweiligen Patienten geblindet.

2.2.3. Erhebung klinischer Parameter

Es wurden klinische Daten wie z.B. das aktuelle Gewicht, die Ernährung sowie Vitalparameter auf der technischen Grundlage des Philips Monitors (IntelliVue MX800, Fa. Philips Healthcare, Hamburg) aus den tagesaktuellen Pflegedokumentationen entnommen. Auch die beatmungsrelevanten Parameter wurden jeden Tag erhoben, die benutzten Beatmungsmaschinen waren Stephanie, Sophie (Fa. Fritz Stephan GmbH, Gackenbach), Servo I (Fa. Getinge, Maquet GmbH, Rastatt) und OptiFlow Junior 2 der Fa. Fisher und Paykel Healthcare GmbH, Schorndorf. Dabei wurden die Werte während der Visite genutzt, welche jeden Tag zwischen 8:15 Uhr und ca. 10:00 Uhr stattfindet. Als PEEP-relevante Beatmung wurde jegliche Beatmungsform mit einem PEEP von ≥ 3 cmH₂O definiert. Der PEEP wurde für bei Einsatz eines Respirators direkt an der Maschine eingestellt, im Falle einer Beatmung über high flow nasal cannula wurde der resultierende PEEP anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{Druck (cmH}_2\text{O)} = 0,7 * 1,1 F \left(F = \text{flow pro kg in } \frac{l}{\text{min/kg}} \right) [77].$$

Laborparameter wurden aus dem System des Kliniklaboratoriums entnommen, welche nach den Standards der Universitätsklinik für Laboratoriumsmedizin bestimmt werden. Die Daten einmaliger Parameter wie Geburtsgewicht, Geburtsmodus, etc. wurden den Datenblättern der Geburt entnommen, zudem wurden Informationen zu Komplikationen und Medikamenten während des Studieneinschlusses gesammelt.

2.2.4. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Graph Pad Prism 8 Software (GraphPad Software, Inc. La Jolla, San Diego) für Windows durchgeführt.

Zur Ermittlung von arithmetischen Mittelwerten, Konfidenzintervallen und Medianen der verschiedenen Messwerte wurde die Column und Contingency Statistik für die Auswertung der klinischen und beatmungsrelevanten Parameter angewendet, sowie die Grouped Statistik für Komplikationen und die Ursachen für ausbleibendes Weaning herangezogen.

Zur Testung auf Normalverteilung wurden der Anderson-Darling Test, der Shapiro-Wilk Test, der D'Agostino-Pearson Test, sowie der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet.

Für den Vergleich der prospektiven Kohorte mit der retrospektiven Kontrollgruppe zu einem Zeitpunkt wurde der standardmäßige t-Test [78] für alle metrischen Variablen, sofern diese normalverteilt waren, angewendet. Falls keine Normalverteilung gegeben war, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney Test benutzt. Zur Ermittlung der Verteilung ordinal skalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewendet. Bei zu geringen Fallzahlen erfolgte eine rein deskriptive Analyse.

Zur Beurteilung der Interraterreliabilität wurde Fleiss Kappa berechnet, welches die Übereinstimmung zwischen zwei oder mehreren Untersuchern statistisch beurteilt.

Zudem wurden Bland-Altman-Diagramme zur graphischen Darstellung angefertigt, das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung des Patientenkollektives

Im Zeitraum von Januar 2018 bis Juli 2019 wurden insgesamt 53 Patienten vor der vollendeten 32. SSW geboren. 17 dieser Frühgeborenen mussten aufgrund von Nicht-Erreichen eines Gewichts von 1000 g mit korrigiert 30 + 0 SSW, Beatmungszeit von weniger als 24 Stunden, Notwendigkeit einer längeren invasiven Beatmung, höhergradige ROP, Asphyxie, Sprachbarriere sowie der Tod eines Patienten ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden 36 Patienten konnten 3 aufgrund des fehlenden elterlichen Einverständnisses in nicht die Studie eingeschlossen werden. Daher konnten prospektiv 33 Patienten rekrutiert werden (Siehe Abb. 3).

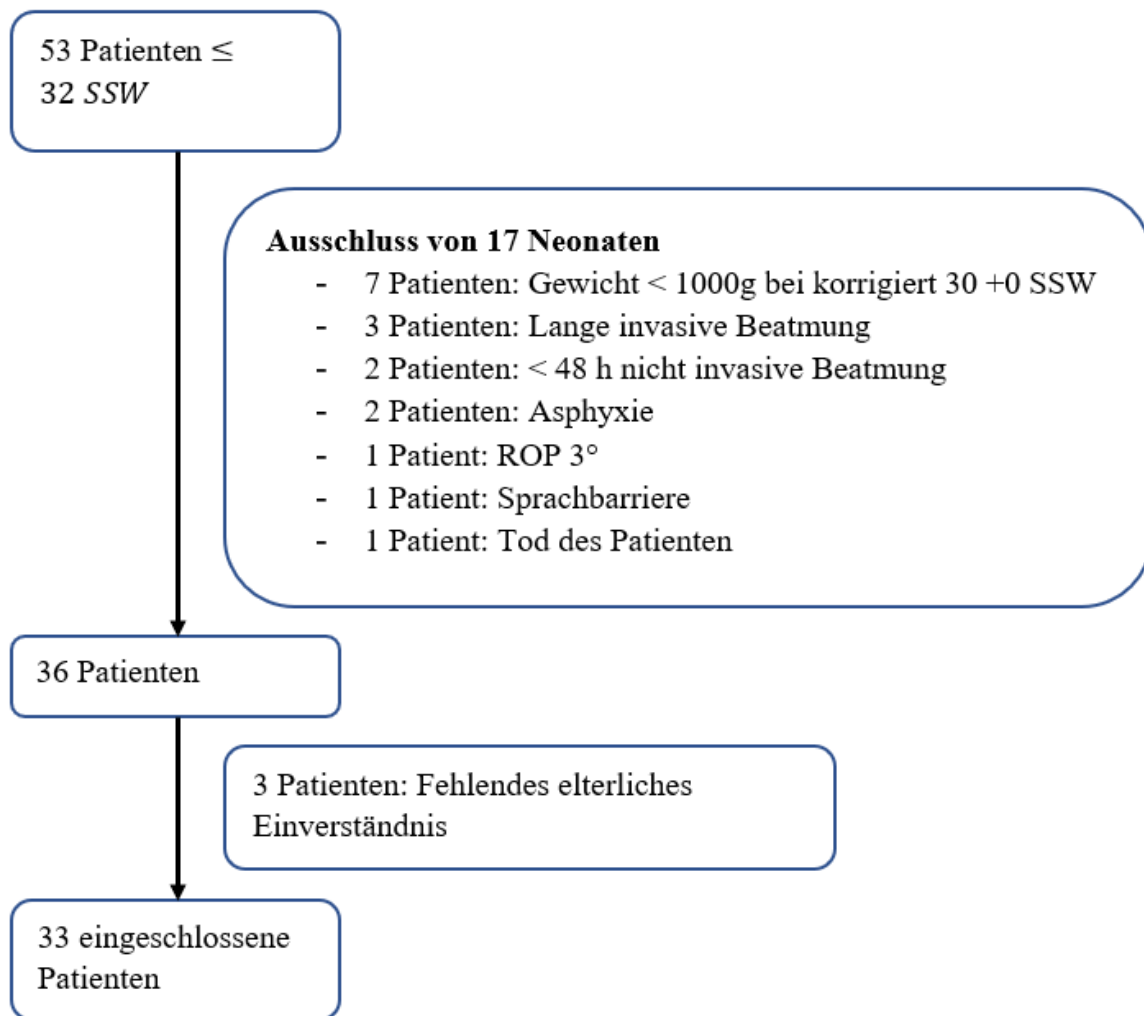


Abbildung 3: Patientenrekrutierung

In der retrospektiven Kontrollgruppe (Gruppe B) wurden die Daten von 33 Patienten, die nach Gestationsalter, Geschlecht und Gewicht gemacht wurden und die zwischen Januar 2013 und Dezember 2017 in stationärer Betreuung waren, erfasst (vgl. Tabelle 3). In diesem Zeitraum wurde der Silverman-Andersen Score auf den zuständigen Stationen nicht standardmäßig erhoben.

	Gruppe A - Prospektiv (n = 33)	Gruppe B - Retrospektiv (n = 33)	p-Wert
Mittleres Gestationsalter	203,2 Tage (≈29+0 SSW)	203,6 Tage (≈29+1 SSW)	P = 0,90
Mittleres Geburtsgewicht	1267 g	1282 g	P = 0,84
Geschlecht männlich	22 (67%)	22 (67%)	P = > 0,99
Geschlecht weiblich	11 (33%)	11 (33%)	P = > 0,99

Geburtsmodus:			
- Sectio	28 (85%)	24 (73%)	P = 0,23
- Spontan	5 (15%)	9 (27%)	P = 0,23
Surfactantgabe	26 (79%)	22 (67%)	P = 0,41
Intubation 48 h postnatal	5 (15%)	3 (9%)	P = 0,46
Lungenreife:			P = 0,99
- Vollständig	21 (64%)	23 (70%)	
- Unvollständig	6 (18%)	8 (24%)	
- Keine	6 (18%)	2 (6%)	
Koffein Therapie	30 (91 %)	29 (88%)	P > 0,99
Mittlerer APGAR nach 5 Minuten	8,2	8,3	P = 0,90
Mittlerer APGAR nach 10 Minuten	9,3	9,2	P = 0,73

Tabelle 3: Patientenkollektiv

Wie in der Tabellenübersicht erkennbar zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der prospektiven Fall- und der retrospektiven Kontrollgruppe bei den Parametern, welche für das Matching der Gruppen verwendet wurden (GA bei Geburt, Geburtsgewicht, Geschlecht). Die Kaiserschnitttrate und Surfactantgabe innerhalb der ersten 48 Stunden vor allem im stationären Setting waren in der prospektiven Fallgruppe etwas höher, diese zeigten jedoch auch keinen signifikanten Unterschied. Auch APGAR, Intubation in den ersten 48 Stunden, sowie Lungenreife und Surfactantgabe bei der Geburt waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Außerdem zeigten sich bei der Anwendung der Beatmungsformen keine signifikanten Unterschiede wie Tabelle 4 zeigt.

Beatmungsmodus	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
sNIPPV	30 (91%)	27 (82%)	0,47
CPAP	25 (76%)	24 (73%)	>0,99
HHHFNC	23 (70%)	26 (79%)	0,57
HHHFNC mit PEEP < 3 cmH ₂ O	15 (45%)	20 (61%)	0,32
NAVA	6 (18%)	6 (18%)	n.a.

Tabelle 4: Anwendung der Beatmungsformen

3.2. Auswertung der Beatmungsdauer

3.2.1. Gesamtdauer der Beatmung

Die Beatmungsdauer aller nicht-invasiven und invasiven Beatmungsformen bis zur Beendigung jeglicher Atemhilfe zeigte eine nicht-signifikant kürzere Beatmungsdauer in Gruppe A, der prospektiven Fallgruppe. Der Median in der Gruppe A betrug 27 Tage, in Gruppe B 29 Tage. Die Differenz betrug daher 2 Tage bei einem p-Wert von 0,98 (Siehe Abb. 4).

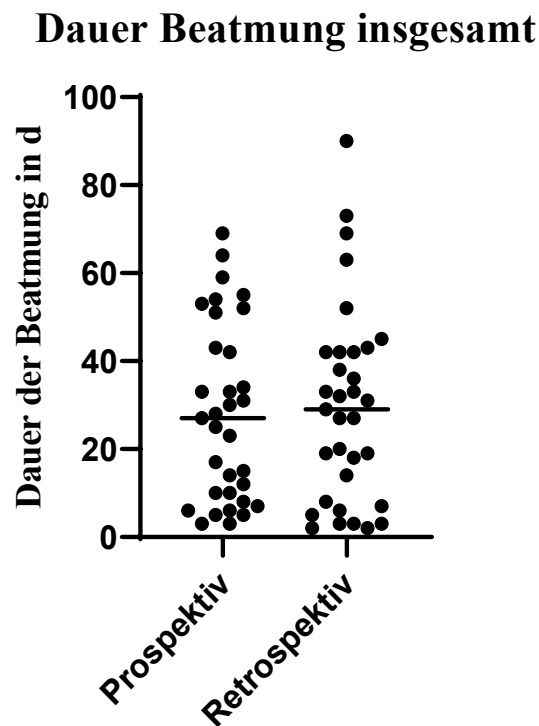


Abbildung 4: Dauer insgesamt

3.2.2. Gesamtdauer der nicht-invasiven Beatmung

Bei der Dauer der gesamten nicht-invasiven Beatmung zeigten sich keine relevanten Unterschiede. In Gruppe A war die Beatmung ebenfalls um 2 Tage kürzer mit einem Median von 25 Tagen im Vergleich zu Gruppe B mit 27 Tagen. Dieses Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,73 nicht signifikant. (siehe Abb. 5).

Dauer der nicht invasiven Beatmung insgesamt

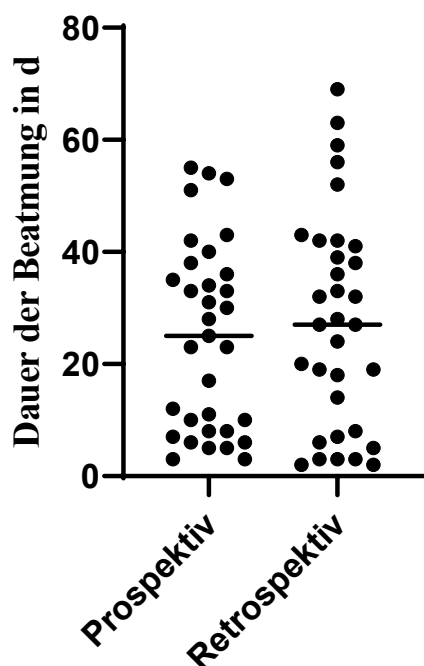


Abbildung 5: Dauer NIV insgesamt

3.2.3. Dauer der nicht-invasiven Beatmung ab korrigiert 30 + 0 SSW

Da das Weaning bei unreiferen Kindern möglicherweise aufgrund der Sorge vor Komplikationen wie Apnoen und respiratorischer Erschöpfung noch restriktiver erfolgt, wurde zusätzlich zur Gesamtdauer die Beatmungsdauer ab einem korrigierten Alter von 30+0 SSW ausgewertet. Auch hier zeigte sich lediglich eine Tendenz in Richtung kürzerer Beatmungszeiten in der prospektiven Gruppe. Hier betrug der Median 17 Tage, bis der Patient*in von der Atemhilfe entwöhnt werden konnte, in der Gruppe B dagegen 20 Tage bei einem Unterschied von 3 Tagen. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,72 nicht signifikant (Abb. 6).

Dauer Beatmung ab korrigiert 30 +0 SSW

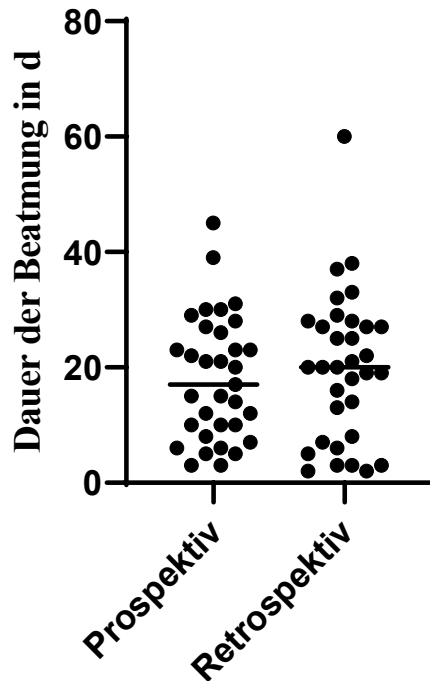


Abbildung 6: Dauer ab korrigiert 30+0 SSW

3.2.4. Gestationsalter bei Beendigung jeglicher Atemhilfe

Entsprechend war auch das mittlere korrigierte Gestationsalter bei Beendigung jeglicher Atemhilfe in Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A um ca. 2 Tage älter. Wie unter Punkt 3.1. beschrieben, hatten die Patientenkollektive im Mittel bei Geburt ein vergleichbares Gestationsalter, bei Beendigung jeglicher Atemhilfe lag das mittlere korrigierte Gestationsalter in Gruppe B bei ca. 33+3 SSW (234 Tage). In der Gruppe A konnte die Beatmung bereits mit 33 + 1 SSW (232 Tage) beendet werden. Abermals war das Ergebnis bei einem p-Wert von 0,42 und einem Unterschied von 2 Tagen nicht signifikant, sodass hier ebenfalls nur von einer Tendenz gesprochen werden kann. Mehr dazu zeigt die Abbildung 7.

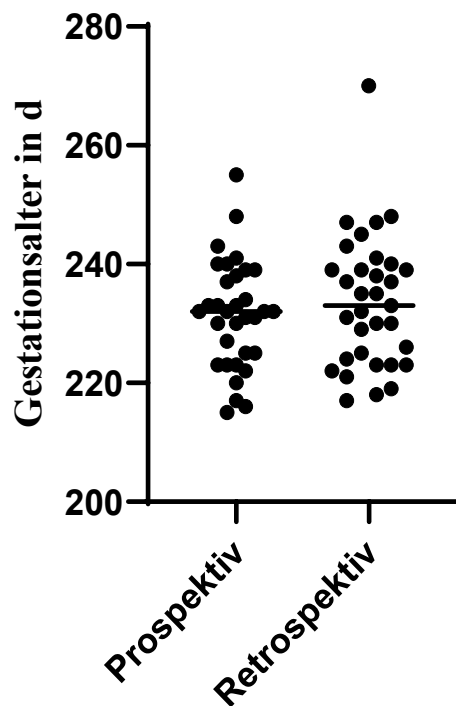


Abbildung 7: Gestationsalter bei Beendigung Beatmung

3.2.5. Dauer der PEEP relevanten nicht-invasiven Beatmung

Auch im Hinblick auf die Dauer der PEEP relevanten Beatmung zeigte sich kein signifikanter Vorteil des Silverman-Andersen Scores. Wir sahen dabei alle nicht-invasiven Beatmungsformen mit einem PEEP von ≥ 3 cm H₂O als PEEP relevant an [77, 79].

Der Median lag hier in Gruppe B bei 20 Tagen, in Gruppe A bei 22 Tagen. Der p-Wert beträgt 0,97. Dies zeigt auch die Abbildung 8.

PEEP relevante Beatmung insgesamt

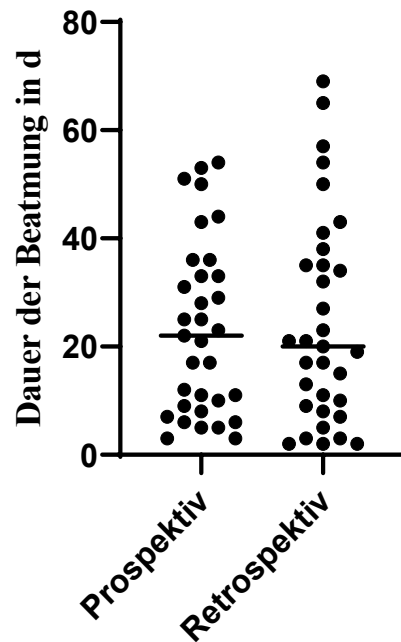


Abbildung 8: Dauer der PEEP relevanten Beatmung

3.2.6. Dauer der NIPPV Beatmung

Eine Untergruppe der zuvor angesprochenen PEEP-relevanten Beatmung stellt die NIPPV dar. Diese wird häufig im Anschluss an die Extubation oder als primäre nicht-invasive Beatmungsform postnatal eingesetzt. Hier zeigte sich - wie bereits zuvor - kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Median betrug in der Kontrollgruppe 5 Tage, während in der Fallgruppe ein Median von 5,5 Tagen auftrat. Das Ergebnis war bei einem p-Wert von 0,63 nicht signifikant (Abb. 9).

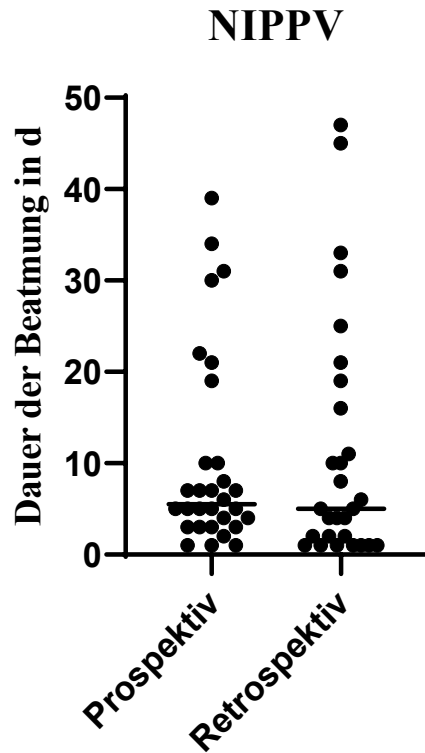


Abbildung 9: Dauer NIPPV Beatmung

3.2.7. Dauer der CPAP Beatmung

Eine weitere Untergruppe der PEEP relevanten Beatmung ist die continuous positive airway pressure (CPAP) Beatmung. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Beatmungsdauer zwischen den beiden Gruppen mit einem Median von jeweils 4 Tagen ($p = 0.80$) (Abb. 10).

Dauer CPAP Beatmung

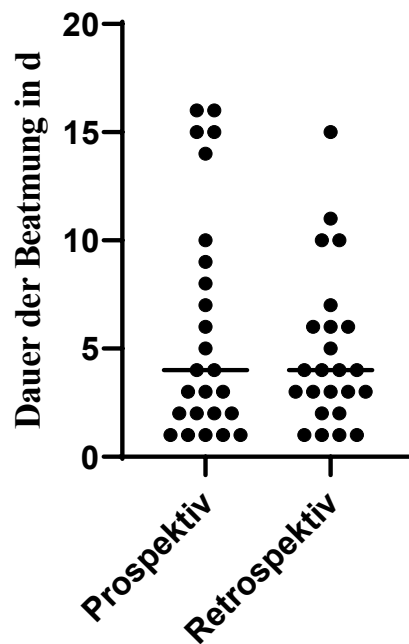


Abbildung 10: Dauer CPAP Beatmung

3.2.8. Dauer der NAVA Beatmung

Da die NAVA Beatmungsform lediglich bei 6 Patienten in Gruppe B und ebenfalls bei 6 Patienten in der Gruppe A angewendet wurde, erscheint eine statistische Auswertung aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht sinnvoll. Die rein deskriptive Betrachtung der Daten zeigt mit durchschnittlich 16 d (Median 13 d) NAVA-Beatmung in der Kontrollgruppe eine fast doppelt so lange Dauer wie in der prospektiven Gruppe mit durchschnittlich 9 d (Median 6 d) NAVA-Beatmung (Abbildung 11).

Dauer NAVA Beatmung

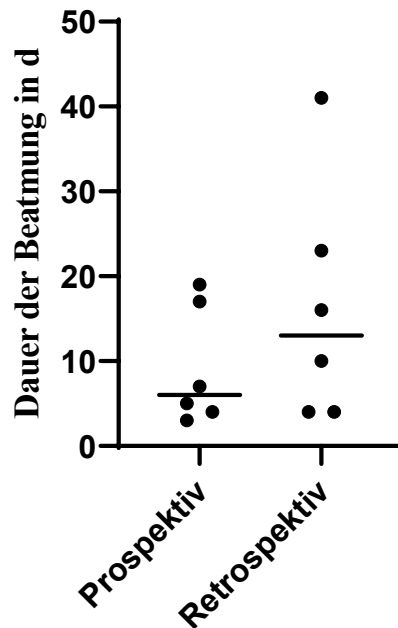


Abbildung 11: Dauer NAVA Beatmung

3.2.9. Dauer der HFNC Beatmung

Bei der high flow nasal cannula (HFNC) war die Beatmungsdauer in Gruppe B mit 15,5 Tagen im Median im Vergleich zu Gruppe A mit 12 Tagen im Median um 3,5 Tage länger. Das Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,34 nicht signifikant (Siehe Abbildung 12). Betrachtet man für die HFNC Beatmung nochmals die Zeiten mit und ohne PEEP Relevanz getrennt, so sieht man, dass fast der komplette Unterschied in der Gesamtdauer auf die Zeit der HFNC Beatmung im niedrig PEEP Bereich ($< 3 \text{ cmH}_2\text{O}$) mit einem Unterschied von 3 Tagen zwischen den Gruppen zurückzuführen ist. (Gruppe B 5d vs. Gruppe A 2 d, $p = 0.13$) (Siehe Abbildung 13).

Dauer HFNC Beatmung

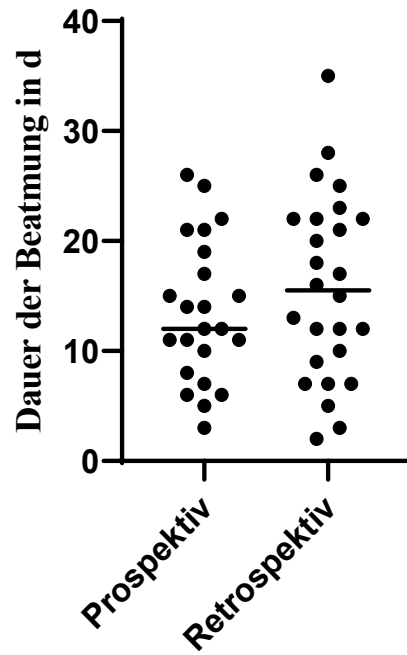


Abbildung 12: Dauer HFNC Beatmung

Dauer HFNC Beatmung ohne PEEP Relevanz

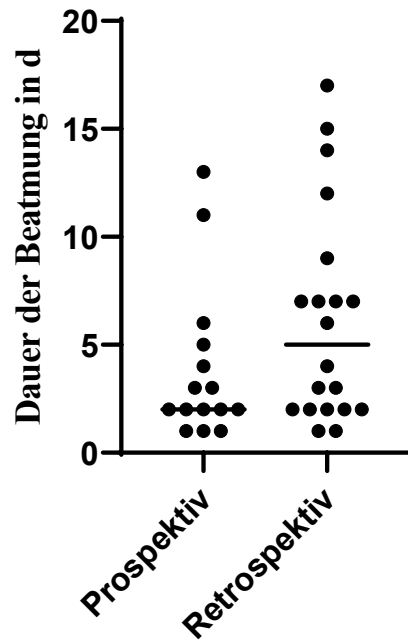


Abbildung 13: Dauer HFNC Beatmung ohne PEEP Relevanz

3.3. Dauer der Sauerstoffsupplementierung

Die Daten der Sauerstoffanreicherung zeigten einen Unterschied von 1 Tag mit einem Median von 2 Tagen in Gruppe A versus 3 Tage in der Gruppe A bei insgesamt weiter Streuung der Werte in beiden Gruppen. Dies war bei einem p-Wert mit 0,64 nicht signifikant (siehe Abbildung 14).

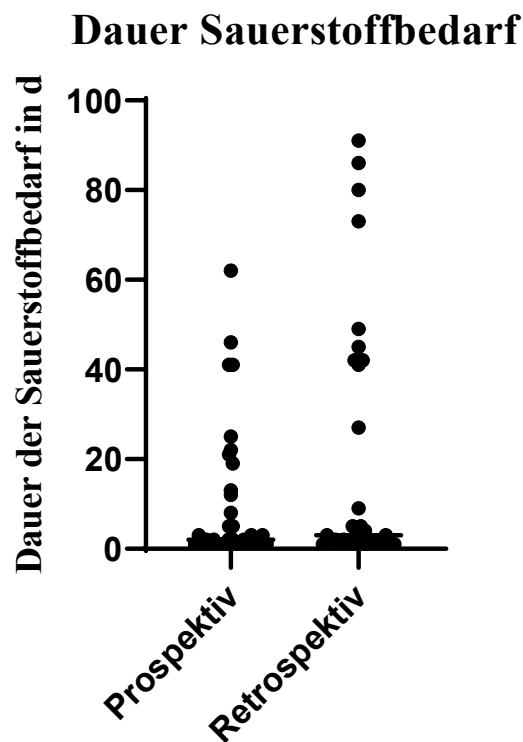


Abbildung 14: Dauer Sauerstoffbedarf

3.4. Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Auswertung der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes der Patienten im Krankenhaus erbrachte ebenfalls nur einen geringen Unterschied von 1 Tag zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Dieser war bei einem p-Wert von 0,74 nicht signifikant. In Gruppe A waren die Patienten im Median 48 Tage hospitalisiert, in Gruppe B dagegen 47 Tage. Dabei war ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer des Patienten und der Länge des Krankenhausaufenthaltes in beiden Gruppen nachzuweisen. In Gruppe A zeigte sich ein

Korrelationskoeffizient von 0,7 in Gruppe B von 0,67. In beiden Gruppen war das Ergebnis hochsignifikant bei einem p-Wert von < 0,001 (siehe Abb. 15-17).

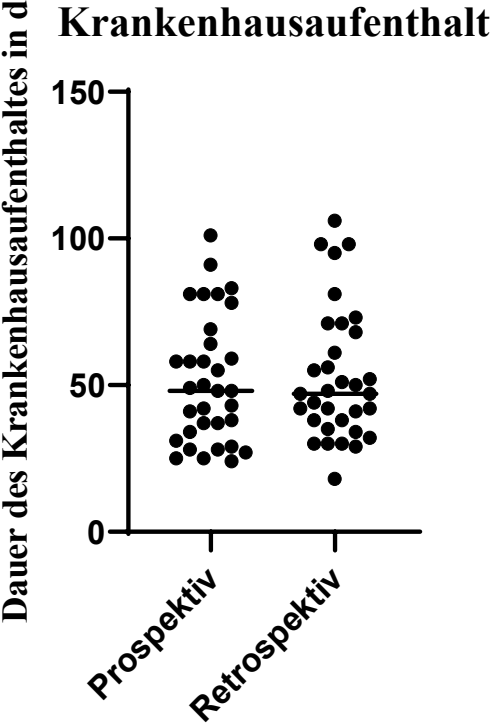


Abbildung 15: Dauer Krankenhausaufenthalt

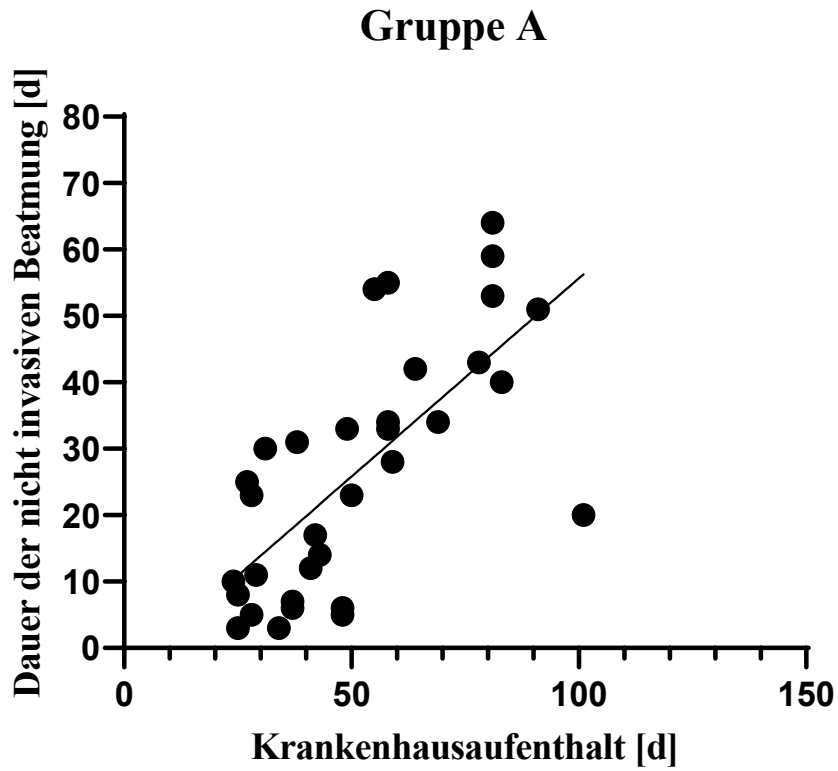


Abbildung 16: Korrelation Krankenhausaufenthalt - Dauer der nicht-invasiven Beatmung Gruppe A

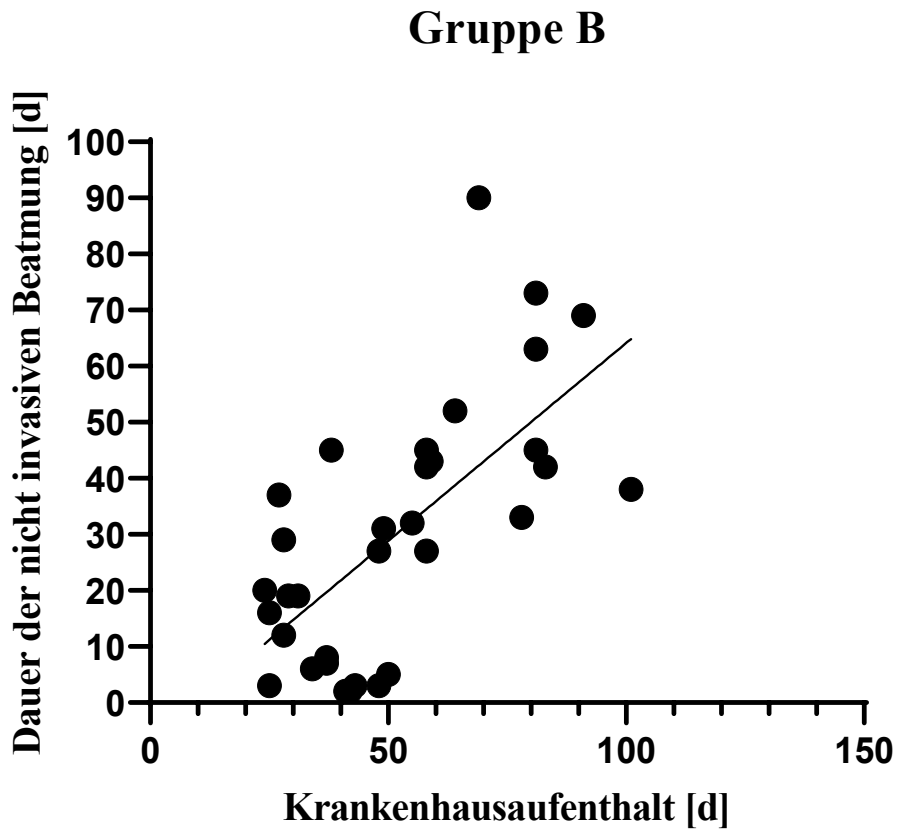


Abbildung 17: Korrelation Krankenhausaufenthalt - Dauer der nicht-invasiven Beatmung Gruppe B

3.5. Gewichtsentwicklung der Patienten

In der Entwicklung des Gewichts zeigte sich schließlich eine interessante Tendenz, denn in der retrospektiven Gruppe waren die Patienten im Schnitt mit 2552 g bei Entlassung knapp 200 Gramm schwerer als die prospektive Gruppe mit 2370 g bei annähernd gleichem Ausgangsgewicht (siehe Tabelle 3) und vergleichbarem Gestationsalter bei Entlassung. Damit nahmen die Patienten in Gruppe A während ihres stationären Krankenhausaufenthaltes im Schnitt 21 Gramm pro Tag (s. Abschnitt Auswertung des Krankenhausaufenthaltes) zu, in Gruppe B nahmen die Patienten 24 g/d während des stationären Aufenthaltes zu. Das Ergebnis war knapp nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,07. Mehr dazu zeigt die Abbildung 18.

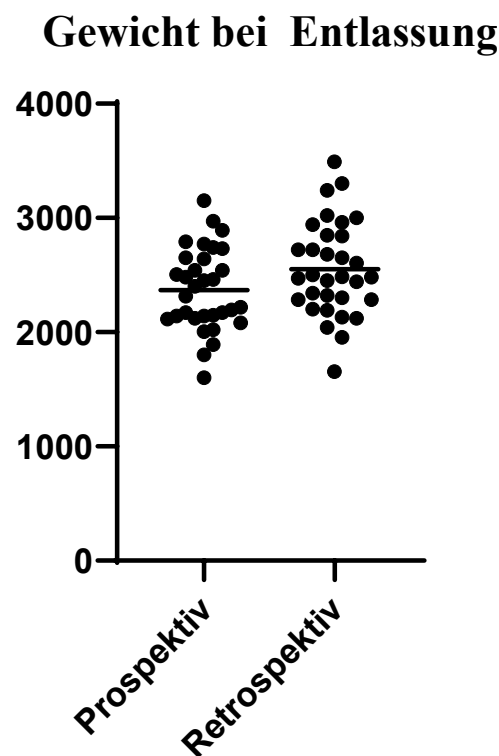


Abbildung 18: Gewicht bei Entlassung

Zum besseren Verständnis der unterschiedlichen Gewichtsentwicklung wurden zusätzlich bei allen Patienten Gewicht, Nahrungseinfuhr, damit zugeführte Kalorien und Eiweißzufuhr im korrigierten Alter von 34+0 verglichen. Zu diesem Zeitpunkt war das Gewicht in Gruppe B

im Mittel lediglich um ca. 50 Gramm schwerer als in Gruppe A (1933 g vs. 1987 g, $p = 0,28$) (siehe Abb. 19).

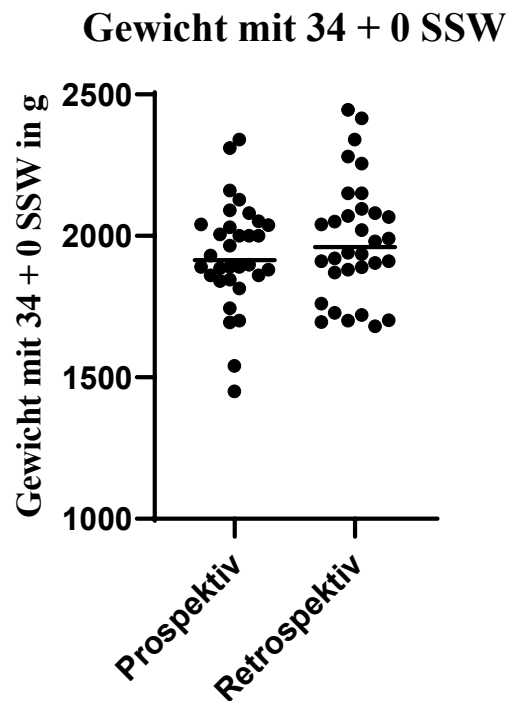


Abbildung 19: Gewicht mit korrigiert 34 + 0 SSW

Überraschenderweise zeigte sich für die Gesamteinfuhr hingegen ein signifikanter Unterschied (p -Wert 0,0033), denn in Gruppe A lag diese mit 137 ml/kg/d um ca. 8 ml höher als in Gruppe B mit durchschnittlich 129 ml/kg/d.

Die Eiweißzufuhr war ebenfalls in Gruppe A mit 4 g/kg/d im Vergleich zu Gruppe B mit 3,7 g/kg/d signifikant höher bei einem p -Wert von 0,0073. Die zugeführten Kalorien waren jedoch in beiden Gruppen mit 115 (114,5 vs. 115,1 kcal/kg/d, $p = 0,84$) annähernd gleich. Mehr dazu in Abbildung 20-22.

Einfuhr mit 34 + 0 SSW

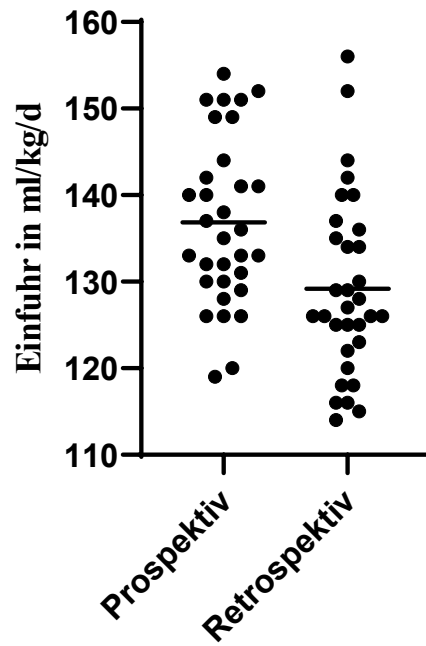


Abbildung 20: Kalorienzufuhr mit korrigiert 34 + 0 SSW

Kalorienzufuhr

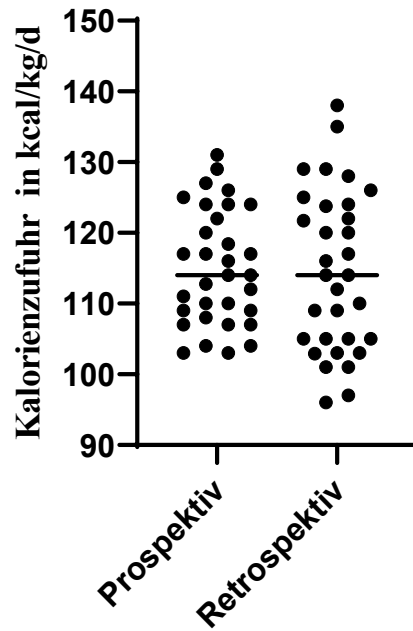


Abbildung 21: Kalorienzufuhr mit korrigiert 34 + 0 SSW

Eiweißzufuhr mit 34 + 0 SSW

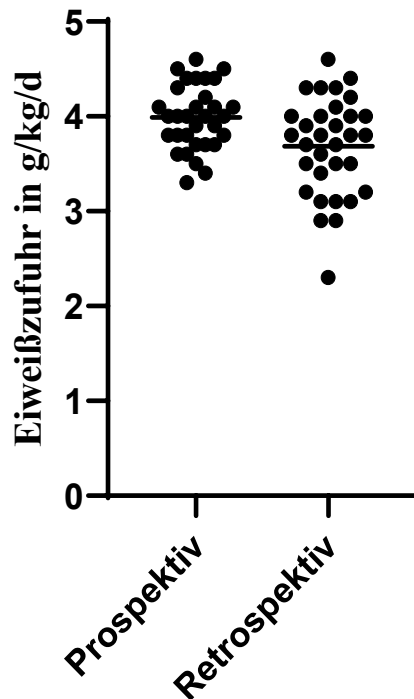


Abbildung 22: Eiweißzufuhr mit 34 + 0 SSW

3.6. Auswertung der Interraterreliabilität des Silverman-Andersen Scores

Die Erhebung des Silverman-Andersen Scores geschieht durch die Einschätzung der unter Punkt 1.3.4 genannten 5 Unterpunkte und ist dadurch abhängig von der subjektiven Wahrnehmung des Untersuchers. Daher untersuchten wir mithilfe von ca. 30-60-sekündigen Videosequenzen, welche von einem Teil der Patienten der prospektiven Gruppe durch die Pflegekräfte erstellt wurden, die Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Score Erhebung. Zu diesem Zweck wurden die Videosequenzen parallel zu der Erhebung des Scores durch die Pflegekraft von einem Oberarzt und einem Doktoranden bewertet. Es wurden 41 Videos von insgesamt 14 Patienten aufgenommen.

Dabei zeigte sich im Vergleich aller drei Bewerter allenfalls eine leichte Übereinstimmung (Fleiss Kappa 0,187 [80]) bei einem p-Wert von 0,00214.

Die größte Übereinstimmung (Fair agreement) zeigte sich zwischen der Erhebung der Pflege und der des Doktoranden (Fleiss Kappa 0,335), welche mit $p = 0,00647$ ebenfalls hochsignifikant war.

Die größte Abweichung gab es bei der oberärztlichen Bestimmung, wobei hier im Mittel keine höheren oder niedrigeren Werte des Silverman-Andersen Scores vergeben wurden als im Vergleich zur Bewertung durch die Pflege und den Doktoranden. Hierbei ergab sich ein Fleiss Kappa von 0,0848 im Vergleich mit dem Doktoranden, sowie 0,142 mit dem Pflgeteam. In beiden Fällen zeigte sich keine Signifikanz. Die Abweichungen zwischen den unterschiedlichen Untersuchern wird anhand von Bland-Altman-Diagrammen in Abbildungen 23-25 illustriert. Dabei steht LOA für line of agreement, welche dem durchschnittlichen Unterschied $\pm 1,96$ * der Standardabweichung entspricht.

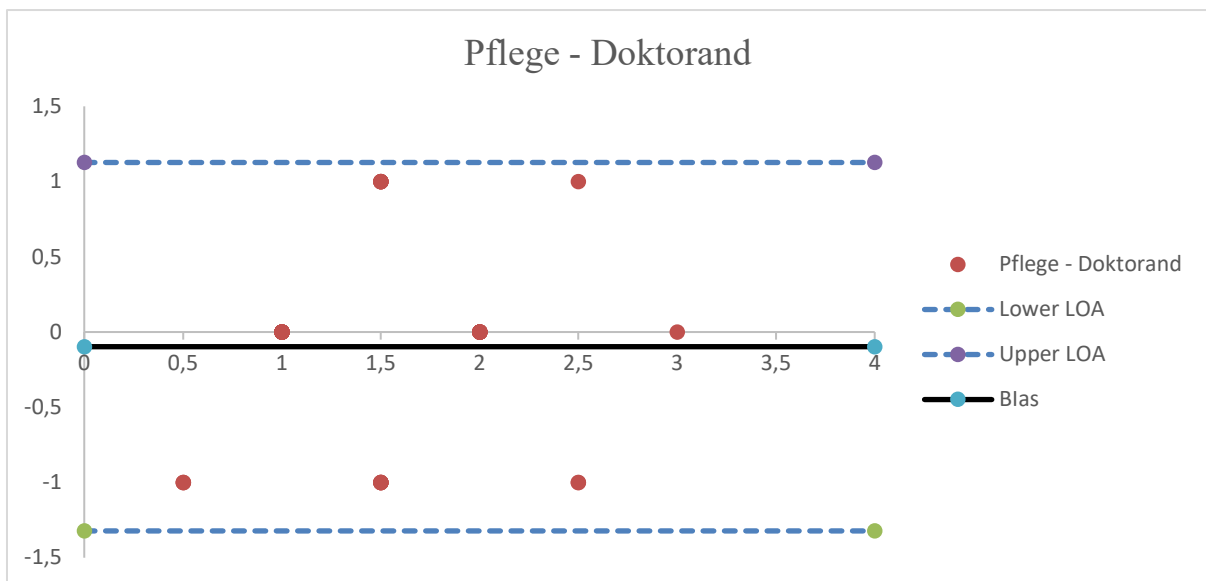


Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramm von Pflege – Doktorand

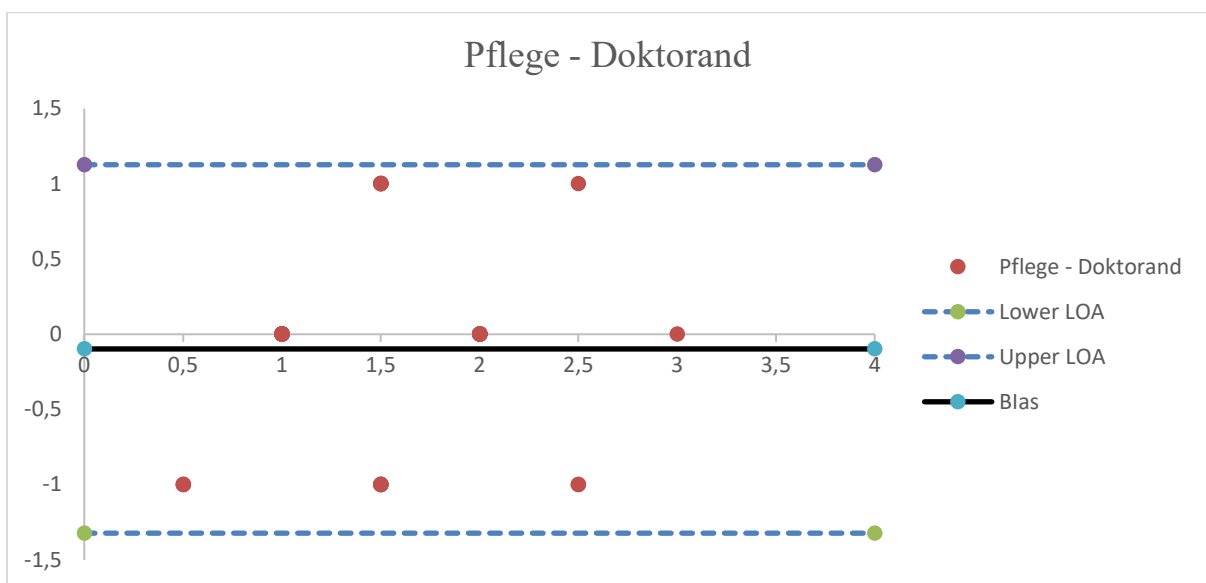


Abbildung 24: Bland-Altman-Diagramm von Doktorand – Oberärztin

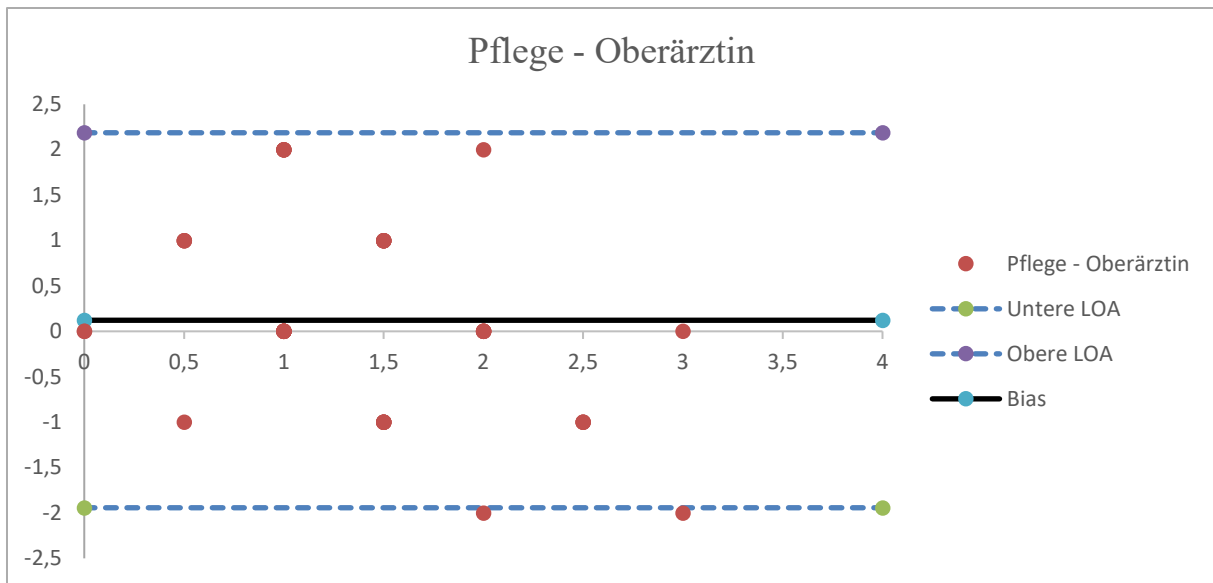


Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramm von Pflege - Oberärztin

3.7. Unterschiede der Komplikationen in Fall- und Kontrollgruppe

Die Komplikationsrate in den beiden Gruppen zeigte nur bei wenigen einzelnen Erkrankungen Unterschiede. Dabei ergaben sich in Gruppe B etwas höhere Prozentsätze für intraventrikuläre Hirnblutungen III. oder IV. Grades, sowie signifikant höhere Prozentsätze für das Krankheitsbild des Hydrocephalus, welches häufig als Folge einer zuvor stattgehabten IVH auftreten kann. Zudem befanden sich in Gruppe B signifikant mehr Patienten mit einem persistierenden Foramen ovale, wohingegen in der Gruppe A mehr Patienten mit persistierendem und auch behandlungsbedürftigem Ductus arteriosus Botalli eingeschlossen wurden. Hierbei zeigte sich jedoch nur eine Tendenz, der Unterschied war nicht signifikant.

Die häufigste Komplikation in beiden Gruppen war die Hyperbilirubinämie mit über 90 %. In der Gruppe B folgte darauf die Sepsis mit ca. 36 %, welche in Gruppe A an dritter Stelle mit ca. 33 % steht, da hier die kardiale Komplikation des persistierenden Ductus arteriosus Botalli mit ca. 36 % noch etwas häufiger vorkam. Beatmungsrelevante Komplikationen wie BPD, pulmonale Hypertonie und Pneumothorax zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Eine weitere beatmungsrelevante Komplikation trat mit der Retinopathia praematurorum in der Gruppe B mit 24,2 % tendenziell häufiger auf als in Gruppe A (9,0%), wobei grundsätzlich Kinder mit höhergradiger ROP von der Studie ausgeschlossen waren.

Mehr dazu zeigen Tabelle 5 und Abbildung 26.

	Gruppe A – Prospektiv	Gruppe B – Retrospektiv	p-Wert
Sepsis	11 (33 %)	12 (36 %)	P = 0,80
ROP I-II	3 (9 %)	8 (24 %)	P = 0,10
IVH \geq Grad III	1 (3 %)	4 (12 %)	P = 0,17
Hydrocephalus	0 (0 %)	5 (15 %)	P = 0,0198
PVL	1 (3 %)	0 (0 %)	P = 0,32
BPD	5 (15 %)	5 (15 %)	P = > 0,99
Pneumothorax	5 (15 %)	3 (9 %)	P = 0,46
Pulmonale Hypertonie	2 (6 %)	0 (0 %)	P = 0,16
PDA	12 (36 %)	6 (18 %)	P = 0,10
Behandlungsbedürftiger PDA	5 (15 %)	3 (9 %)	P = 0,46
PFO	2 (6 %)	8 (24 %)	P = 0,04
NEC	1 (3 %)	0 (0 %)	P = 0,32
Hyperbilirubinämie	30 (91 %)	31 (94 %)	P = 0,65

Tabelle 5: Übersicht Komplikationen in der prospektiven Gruppe

Übersicht der Komplikationen

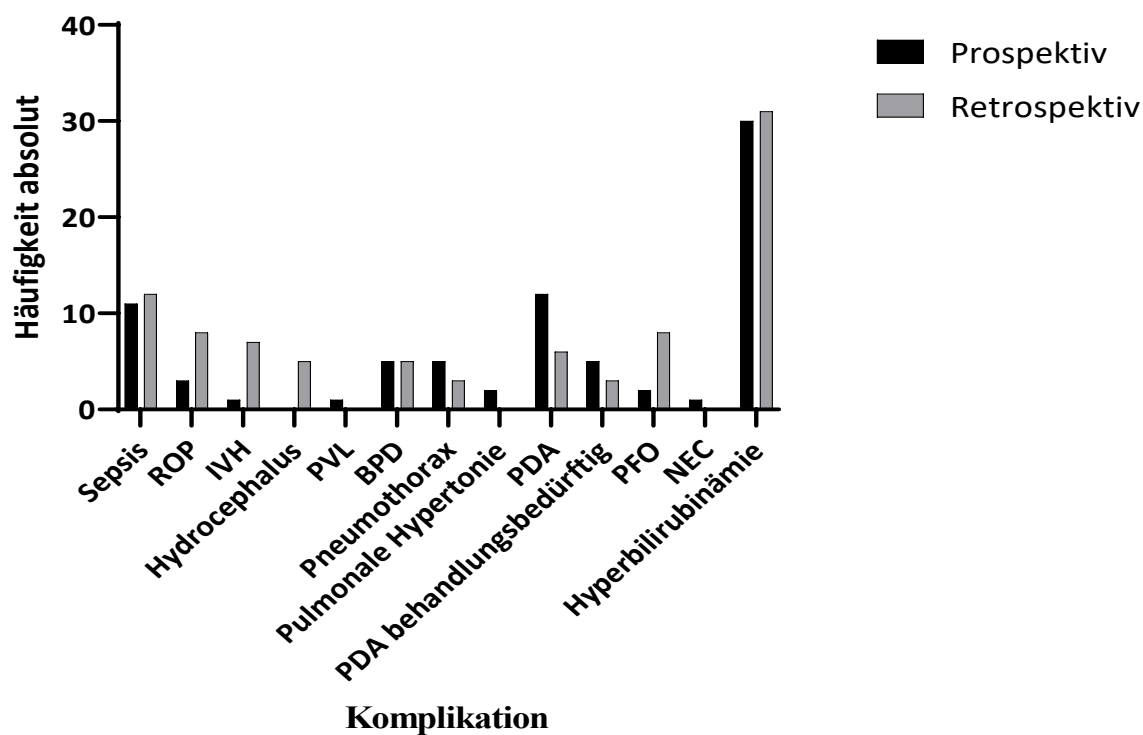


Abbildung 26: Komplikationsrate in der prospektiven und retrospektiven Gruppe

3.8. Auswertung des Weaning Prozesses in der prospektiven Fallgruppe

In Gruppe A wurde täglich bei jedem Patienten erhoben, ob die aktuelle Beatmungssituation reduziert, intensiviert oder gleich belassen wurde. Dabei umschloss der Beobachtungszeitraum insgesamt 575 Patiententage. Mit 367 Tagen nimmt die Reduktion der Beatmung den größten Teil dieses Zeitraumes ein, es konnte also an 64% der Tage die Beatmung gewent werden. An 160 dieser 575 Tage (28%) wurde die Beatmung gleich belassen, die Gründe hierfür werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Intensiviert wurde die Beatmung nur an 48 Tagen, was einem Anteil von 8% entspricht (Siehe Abb. 27). Damit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die nicht-invasive Atemhilfe in 36% der Tage aus den im folgenden Abschnitt aufgeführten Ursachen nicht reduziert werden konnte.

Zudem zeigte sich ein Unterschied beim Weaning nach Wochentagen, denn so wurde am Wochenende (Samstag oder Sonntag) die Beatmung mit 61% um etwas mehr als 10% weniger reduziert wie an Montagen (72 %). Ebenso wurde die Beatmung samstags und sonntags häufiger aut idem belassen (30%) oder erhöht (9%) als montags mit 24% bzw. 4%. Mehr dazu zeigt Abb. 28.

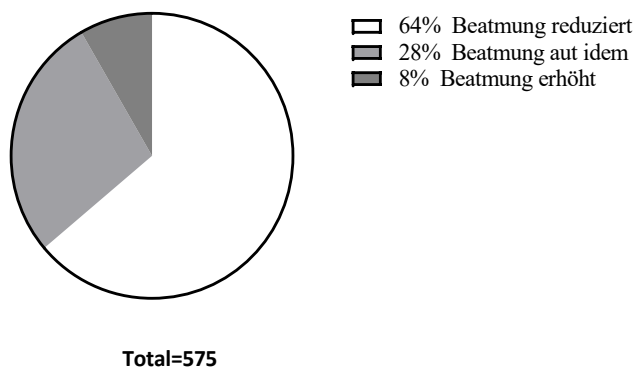


Abbildung 27: Weaning Anteile

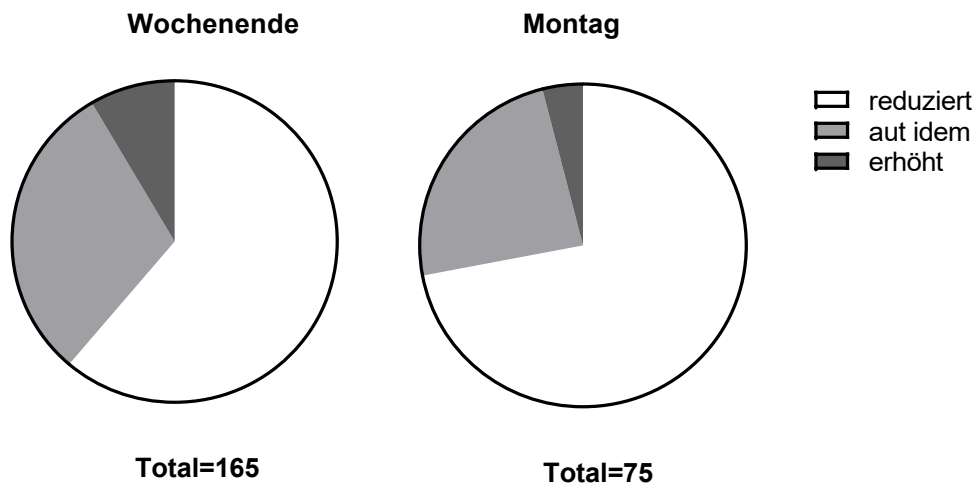


Abbildung 28: Weaning nach Wochentag

3.9. Auswertung der Gründe für ausbleibendes Weaning

Wie oben bereits dargestellt wurde an $n = 208$ Tagen kein Weaning durchgeführt. Betrachtet man die Gründe für das Ausbleiben eines Weanings zeigt sich interessanterweise, dass nur in 17% ein Silverman-Andersen-Score von 3 Punkten oder mehr zur Belassung oder Intensivierung der aktuellen Beatmungssituation führte. Bezogen auf alle registrierten Ursachen, an denen nicht geweant wurde ($n = 351$ Ereignisse), entspricht dies einem Anteil von knapp 10%. Daher wurde an insgesamt 173 Tagen kein Weaning trotz eines niedrigen Silverman-Andersen-Scores durchgeführt, was einem Anteil von 30 % entspricht.

Die häufigsten Ursachen waren kardiopulmonal, welche entweder in Kombination oder isoliert auftraten und somit zu der Entscheidung gegen eine Reduktion der Beatmung führten. Die häufigste Ursache nahmen mit knapp über einem Drittel (35,2 %) aller Ursachen Bradykardien (isoliert und in Kombination) ein, welche bei einem Patienten im Laufe des Vortages und in der Nacht gehäuft auftraten. Sie werden vor allem dann klinisch relevant, wenn sie in Kombination mit Apnoen oder Hypoxämie auftreten im Sinne einer sog. Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik (ABHS). Diese wird definiert als Sistieren der Atmung bei mit gleichzeitig auftretender Herzfrequenz von $< 80/\text{Min}$ und Hypoxämie mit einer Sauerstoffsättigung von $< 80\%$ [81].

Isoliert traten Bradykardien dagegen in 40% auf, machten somit weniger als die Hälfte aller Bradykardien aus. Bezieht man nun auch hier alle aufgetretenen Bradykardien auf die Gesamtzahl an Tagen, an denen nicht geweant wurde, so ergibt sich ein Anteil von knapp 60%.

An zweiter Stelle der Gründe, die zu einer Entscheidung gegen ein Weaning der Beatmung führten, stehen mit 14,5% Desaturationen und mit 14,2% rezidivierende und zum Teil stimulationspflichtige Apnoen. Diese beiden führten jedoch in der Regel nur in Kombination mit anderen Ursachen zu einem ausbleibenden Weaning (siehe Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik). Isoliert auftretende Sauerstoffabfälle bewirkten nur mit 0,8%, dass die Beatmung gleich belassen oder intensiviert wurde, isolierte Apnoen zeigten in dieser Studie keinen Effekt auf die Beatmungssituation der Patienten.

Erst an vierter Stelle steht wie bereits zuvor erwähnt der zu hohe Silverman-Andersen Score mit 10% aller Ursachen, der durch Quantifizierung der Dyspnoe des Patienten entsprechend dem Studienprotokoll dazu führte, dass die Beatmungssituation entweder belassen (bei Score = 3) oder intensiviert wurde (bei Score > 3).

Steigender Sauerstoffbedarf und Dyscomfort, welcher nicht durch den Silverman-Andersen Score erfasst werden konnte, folgen nur knapp dahinter mit jeweils 6,2 %. Dabei werden bei Zweitgenanntem Situationen beschrieben, in denen es bei der Scoreerhebung durch die Pflegekräfte nachts und morgens vor der Visite keine Auffälligkeiten gab, bei Visite jedoch die klinische Situation des Patienten/in mit einer relevanten Atemanstrengung zu einem Nicht-Weaning führten.

Weniger häufig führten hingegen GIT Komplikationen, Gedeihproblematik, sowie periodische Atmung oder Infektion und Verlegung zu einer ausbleibenden Entwöhnung der Patienten von der nicht-invasiven Beatmung.

Mehr dazu zeigen Abbildung 28 und Tabelle 5.

Ursachen für ausbleibendes Weaning in der prospektiven Gruppe

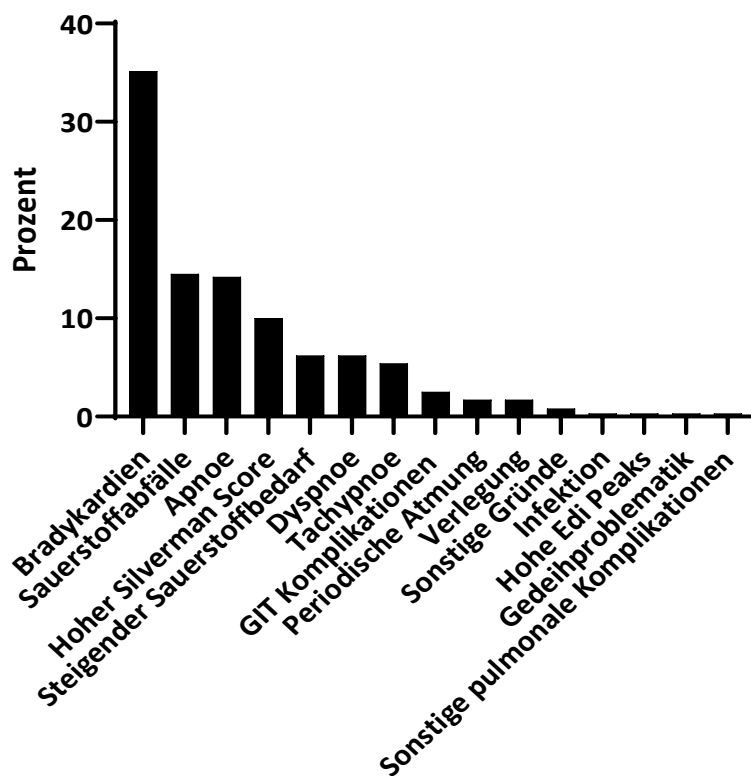


Abbildung 29: Ursachen für ausbleibendes Weaning in der prospektiven Gruppe

Bradykardien	Desaturationen	Apnoe	Hoher SAS	Steigender Sauerstoffbedarf
123	51	50	35	22
Dyscomfort	Tachypnoe	GIT Komplikationen	Periodische Atmung	Verlegung
22	19	9	6	6
Sonstiges	Infektion	Hohe Edi Peaks	Gedeih Problematik	Sonstige pulmonale Komplikation
3	1	1	1	1

Tabelle 6: Absolute Häufigkeit der Ursachen für ausbleibendes Weaning

4. Diskussion

Primäres Ziel der Studie war es, zu evaluieren inwiefern der täglich standardisiert erhobene Silverman-Andersen Score Einfluss auf den Weaning-Prozess und damit die Dauer einer nicht-invasiven Beatmung bei Frühgeborenen hat. Sekundäre Faktoren, die untersucht wurden, waren die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Sauerstoffsupplementierung, sowie das Gedeihen der Patienten und die Komplikationsrate. Des Weiteren wurde die Anfälligkeit für interpersonelle Schwankungen in der Erhebung des Silverman-Andersen Scores untersucht.

Die Ergebnisse sollen nun im Folgenden kritisch erörtert werden.

4.1. Diskussion der Methodik

4.1.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Als Studientyp wurde eine prospektive Beobachtungsstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe gewählt. Die Patienten wurden nach vorgegebenen Kriterien in die Studie eingeschlossen und anschließend bis zur Beendigung jeglicher Atemhilfe evaluiert. Dies wurde immer von derselben Person durchgeführt, welche im Anschluss gegen die Patienten verblindet auch die Auswertung der Daten durchführte. Zudem wurden von den Patienten, bei welchen die Eltern stellvertretend ihr Einverständnis gaben, Videoaufnahmen durch die Pflegekräfte angefertigt. Die Aufnahmen wurden ebenfalls von dieser Person und zusätzlich oberärztlich verblindet ausgewertet. Um die Auswirkungen auf die Outcome-Parameter beurteilen zu können, wurden als Kontrollgruppe retrospektiv Patienten gezielt nach Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geschlecht passend zur prospektiven Kohorte ausgewählt und die Parameter dieser Patienten erhoben. Kritisch zu hinterfragen ist in diesem Zusammenhang, dass trotz eines Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten lediglich ein Patientenkollektiv von 33 Patienten prospektiv erhoben werden konnte. In den Jahren 2018 und 2019 wurden an unserem Perinatalzentrum insgesamt 81 (42 + 39) Frühgeborene vor der 32 SSW zur Welt gebracht. Diese Zahlen zeigen einen Rückgang zu den Jahren zuvor, da im Vergleich meist über 50 Neugeborene pro Jahr vor der 32 SSW geboren wurden. Dieser Rückgang in den Patientenzahlen ist hauptsächlich durch den Mangel an spezialisierten Fachpflegekräften und der damit verbundenen Reduktion an Intensivbetten bedingt.

Geht man nun von dem Zeitraum von 18 Monaten zur Datenerhebung aus, so würde man von einem Patientenkollektiv von 53 Patienten ausgehen.

Da jedoch Neonaten aufgrund beispielsweise SGA, schweren pulmonalen Komplikationen oder fehlendem Einverständnis der Eltern aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, konnten nur 62 % der geborenen Kinder rekrutiert werden (Vgl. Abb. 3). Wir haben uns in unserem Studiendesign dazu entschlossen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 1000 g bei Erreichen eines korrigierten Gestationsalters von 30 + 0 SSW auszuschließen, da bei Frühgeborenen mit einem Gewicht von weniger als 1000 g häufig kein strukturiertes Weaning möglich ist. Dies ist einerseits auf die signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit Geburtsgewicht von 1000g [82] sowie die klinischen Erfahrungen mit beispielsweise respiratorischer Erschöpfung der Patienten, zunehmenden Apnoen und Hypoxie zurückzuführen. Andererseits sind bei Neonaten nicht alle Beatmungsformen wie beispielsweise NAVA bei Gewichten unter 1000g praktikabel. Aufgrund dieser kleinen Studienpopulation ist die Power der Studie gering und reicht nicht aus, um kleinere Unterschiede nachzuweisen. Größere Differenzen der beiden Gruppen hinsichtlich Beatmungsdauer und damit korrelierend auch Krankenhausaufenthalt können in dieser Studie detektiert werden.

Zudem können sich durch die retrospektive Erhebung der Kontrollgruppe mögliche Unterschiede systematischer Natur sein, da sich Abläufe und Therapiestandards über die verschiedenen Zeitintervalle möglicherweise verändert haben. Allerdings sind in den untersuchten Zeiträumen beim Atemwegsmanagement und der Beatmung keine großen Veränderungen der Therapiestandards erfolgt. Entsprechend waren die beiden Kohorten auch bezüglich Intubationsraten und Einsatz nicht-invasiver Beatmungsmodi vergleichbar. In der retrospektiven Kontrollgruppe war die Anwendung von Surfactant tendenziell etwas niedriger, erfolgte jedoch im selben Applikationsverfahren (LISA Technik [4, 6, 12, 83-85]) und war nicht signifikant. Wir gehen daher nicht davon aus, dass die Ergebnisse der Studie hierdurch beeinflusst werden. Auch bei der Lungenreifeinduktion und der Therapie mit Coffein, beides Faktoren, welche die respiratorische Situation und den weiteren Beatmungsverlauf beeinflussen können, bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Nahrungszusammensetzung zeigte jedoch Veränderung, da ab Herbst 2017 und damit Gruppe A und nur ein geringer Teil von Gruppe B mit der neuartigen FM Zusammensetzung wurden. Inwiefern sich hierdurch Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der Kinder ergeben, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Dieser Punkt wird nochmal in Abschnitt 4.4. ausführlicher diskutiert.

Außerdem sind bei retrospektiv erhobenen Patienten die Parameter bereits festgesetzt und keine nachträglichen Veränderungen oder Patientenkonsultationen mehr möglich.

Das Studienkollektiv setzte sich zusammen aus Frühgeborenen, welche zwischen der 24+5 SSW und der 32+0 SSW geboren wurden. Der Einschluss von Patienten mit einem Gestationsalter von < 30+0 SSW bei Geburt erfolgte, wenn das korrigierte Gestationsalter von 30+0 SSW erreicht wurde. Ansonsten erfolgte der Einschluss bei Geburt. Da schwerwiegende pulmonale Fehlbildungen, syndromale Erkrankungen oder hochgradige Retinopathia praematurorum zum Ausschluss aus der Studie führen, ist das Patientenkollektiv repräsentativ für eine Population, welche ab einem korrigierten GA von 30+0 SSW regelhaft von der Beatmung entwöhnt werden soll. Der Ausschluss von Kindern, mit einem für das Gestationsalter zu geringem Gewicht (SGA) beugt einer Verzerrung der Ergebnisse durch ein u.U. langsames Weaning bei entsprechend niedrigerem Gewicht vor.

4.1.2. Silverman-Andersen Score

Der Silverman-Andersen Score entstand aus einer Studie von William A. Silverman und Dorothy Andersen im Jahr 1956 [25] und umfasst 5 verschiedene Parameter (siehe Kapitel 1.3.4.). In unserer Klinik wurde eine routinemäßige Erhebung des Score 2017 eingeführt, um die Beatmungssituation der Patienten objektiver zu bewerten. Der Nutzen dieser Maßnahme v.a. im Hinblick auf eine bessere Standardisierung des Weaningsprozesses war jedoch bis dato unklar. In der vorliegenden Studie wurden daher Patienten verglichen, bei welchen der Score im Rahmen der Versorgung der Kinder dreimal täglich (1 x pro Schicht) durch die zuständige Pflegekraft erhoben wurde, mit Patienten, bei welchen der Score noch nicht routinemäßig erfasst wurde.

Bisher wird der Silverman-Andersen Score in vielen neonatologischen Zentren bei der Erstversorgung Neugeborener Patienten zur Einschätzung der respiratorischen Situation und in der Entscheidungsfindung zur Eskalation der Beatmungstherapie genutzt. Hedform et al konnten eine Korrelation zwischen den erhobenen SAS Werten und pCO₂ Leveln [26], sowie zuletzt eine Korrelation zwischen der Erhebung des Beatmungsscores 10 Minuten nach Geburt mit einer drohenden Intubation in den folgenden 72 Stunden feststellen [86]. In diesen Studien wird der Silverman-Andersen Score jedoch nur einmalig genutzt, um die aktuelle respiratorische Situation der Patienten einzuschätzen. Es gibt bisher keine weiteren Studien, welche den Silverman-Andersen Score als Verlaufparameter zur Beurteilung nutzen.

Weiterhin ist bisher unerforscht, ob der Silverman-Andersen Score bei nicht-invasiv beatmeten Patienten ordnungsgemäß erhoben werden kann, da beispielsweise der Parameter des Nasenflügelns schwierig zu beurteilen ist bei Verwendung von binasalen Prongs. Dies kann zu falsch-niedrigen Verteilung der Punkte des Silverman-Andersen Scores führen, was einen Erklärungsansatz für den hohen Prozentwert des Nicht-Weanings trotz eines niedrigen Scorewertes darstellt.

Von Vorteil bei der Verwendung des Scores ist die nicht-invasive, einfache und schnelle Anwendbarkeit auch in Notfallsituationen wie beispielsweise bei der Erstversorgung eines Frühgeborenen. Nachteilig ist, dass andere Risikofaktoren, Komplikationen oder Störfaktoren wie beispielsweise äußere Umstände, Temperatur, Jahreszeit oder Tageslicht, welche ebenfalls einen geringen Einfluss auf die Entwöhnung von der Beatmung haben können, nicht bei der Scoreerhebung berücksichtigt werden. Zudem wird der Score standardmäßig durch unterschiedliche Personen aufgrund des Schichtdienstes erhoben, was eine gewisse Fehleranfälligkeit birgt. Da das Ziel dieser Studie die Evaluation des Silverman-Andersen Scores im klinischen Alltag auf den neonatologischen Stationen war, wurde trotz der höheren Fehleranfälligkeit in unserem Studiendesign nicht eine einzelne Person mit der Erhebung des Scores betraut. Mehr dazu in Kapitel 4.7.

4.1.3. Datenerhebung und Auswertung der Patientenakten

Bei der Auswertung der Patientenakten, sowohl retrospektiv als auch prospektiv, muss berücksichtigt werden, dass die Daten zum Teil von verschiedenen Mitgliedern des Pflegepersonals erhoben werden. Trotz gleicher Ausbildung und Schulung kann es zu unterschiedlicher Ausführlichkeit der Dokumentation und Genauigkeit der Werte kommen. Dies kann zu einer Verzerrung der erhobenen Parameter und somit zu einer Beeinflussung des Weanings führen, da - wie zuvor angeführt - v.a. Faktoren wie das Auftreten von Bradykardien und/oder Desaturationen häufig in einer Entscheidung gegen ein Weaning resultierten, auch wenn der Silverman-Anderson-Score niedrig war. Je ausführlicher diese Ereignisse dokumentiert werden, umso mehr Einfluss haben sie vermutlich auf den Entscheidungsprozess. Andererseits sollte dies gleichermaßen für die prospektive Kohorte wie die retrospektive Kohorte zutreffen, da über beide Zeiträume ein 3-Schicht Pflegesystem etabliert war mit vergleichbarer Schichtbesetzung, so dass eine ähnliche Anzahl unterschiedlicher Pflegekräfte in der Betreuung der einzelnen Patienten involviert war.

Kritisch anzumerken sei an dieser Stelle zudem, dass auch die verschiedenen Beatmungsmaschinen Einfluss auf den Weaning Prozess haben können, da nicht jede Maschine zu allen Beatmungsformen befähigt ist. Beispielsweise ist eine NAVA Beatmung in unserer Abteilung nur mit Geräten (Servo-i) der Firma Getinge möglich. Daher konnte eventuell nicht bei allen Patienten die individuell optimale Beatmungsform angewendet werden.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Parameter, welche täglich erhoben wurden, jeweils nur Momentaufnahmen des klinischen Zustandes darstellen. Da sich die Daten innerhalb von 24 Stunden deutlich verändern können, ist hier eine gewisse Anfälligkeit für eine Fehleinschätzung der klinischen Situation des Patienten gegeben.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Einfluss des Silverman-Anderson-Scores auf die Dauer der Beatmung

Seit einigen Jahren werden in der Neonatologie zunehmend nicht-invasive Beatmungsformen genutzt, wenn eine respiratorische Insuffizienz bei einem Patienten auftritt [87]. Dies bietet Vorteile hinsichtlich der Komplikationsrate gegenüber invasiven Beatmungsformen, welche daher nur noch eingesetzt werden, wenn diese unbedingt benötigt werden [33]. Es bestehen einerseits kurzfristige Vorteile wie beispielsweise der Verzicht auf Intubation und deren mögliche Folgen wie Verletzungen der Stimmbänder, Blutdruckschwankungen, welche zu Hirnblutungen führen können oder subglottische Stenosen. Andererseits lassen sich in mehreren Metaanalysen auch langfristig Vorteile der nicht-invasiven Beatmung hinsichtlich BPD und Tod als Outcome Parameter nachweisen [22, 33]. Dennoch gibt es trotz der vermehrten Nutzung bislang keinen einheitlichen Standard für den Prozess der Beatmungsentwöhnung von nicht-invasiver Beatmung. Vielmehr handelt es sich häufig um eine subjektive Entscheidung von Seiten der ärztlichen und/oder pflegerischen Teams, welche somit erheblich von der aktuellen Besetzung der Intensivstation abhängig ist. Es gibt jedoch Hinweise, dass der vermehrte Einsatz von nicht-invasiver Beatmung keine Vorteile hinsichtlich der Beatmungsdauer und des Sauerstoffbedarfes erbringt, sondern gegenteilig aufgrund der vermeintlichen Harmlosigkeit der Beatmung eher zu einem verlängertem Weaning Prozess führen kann. Zudem scheint das langfristige Outcome der Patienten hinsichtlich der Lungenfunktion ebenfalls nicht verbessert wie Doyle et al. zeigten [88]. In weiteren Studien wird für die Beatmungsform der High Flow Nasal Cannula bei sehr unreifen

Frühgeborenen sogar ein höheres Risiko hinsichtlich BPD und Tod beschrieben [89], sie erhielten zudem eine höhere O₂ Supplementation und der Nahrungsaufbau der Patienten war verzögert [90, 91].

Um daher den Weaningprozess besser zu steuern und zu vereinheitlichen, wird seit 2017 auf unseren neonatologischen Intensivstationen der Silverman-Andersen Score routinemäßig für alle beatmeten Patienten erhoben. Unsere Hypothese besagt, dass der Einsatz des Scores, welcher die Atemarbeit und damit die Notwendigkeit einer weiteren Atemunterstützung eines Patienten evaluieren soll, zu einer Reduktion der Beatmungsdauer aufgrund des strikteren Vorgehens im Weaningprozess führen könnte. Dies konnte in unserer Studie jedoch nicht bestätigt werden. Es zeigte sich allenfalls eine leichte Tendenz, da in der prospektiven Gruppe jegliche Atemhilfe durchschnittlich 2 Tage früher als in der retrospektiven Kontrollgruppe beendet werden konnte.

Im Vergleich der Gruppen ab einem korrigierten Gestationsalter von 30 + 0 SSW zeigte sich ebenfalls nur eine geringe, nicht signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer in Gruppe A um 3 Tage.

Die Ursachen für den geringen Einfluss der routinemäßigen Scoreerhebung auf den Weaningprozess und die Beatmungsdauer sind vermutlich multifaktoriell. Es zeigte sich, dass ein niedriger Scorewert von ≤ 2 Punkten, welcher für eine allenfalls milde Dyspnoe steht, nur in 64% der Tage auch zu einer Reduktion der Beatmung führte. In knapp 6 % der Tage wurde die Beatmung aufgrund eines Silverman-Andersen Scores von 3 oder mehr Punkten gleich belassen oder intensiviert. Daher wurde in etwas weniger als einem Drittel der Tage (30%) die Beatmung nicht reduziert, obwohl der Punktwert der Scoreerhebung eine Reduktion der Beatmung zugelassen bzw. eingefordert hätte. Die häufigsten Ursachen, die zu einer Entscheidung gegen eine solche Reduktion führten, waren Bradykardien, Apnoen und Desaturationen, meist in Kombination miteinander. Auch andere seltener auftretende Faktoren führten in unserer Studie dazu, dass sich gegen ein Weaning der Beatmung entschieden wurde, wie beispielsweise gastrointestinale Komplikationen, Gedeihstörungen oder die geplante Verlegung des Kindes.

Dabei werden wichtige Faktoren wie beispielsweise Bradykardien und Desaturationen in der Score Erhebung nicht berücksichtigt, führen im klinischen Alltag aber häufig trotz niedrigem SAS nicht zu einer Reduktion der Beatmung. Es muss bedacht werden, dass 1956, als der Score von Silverman und Andersen entwickelt wurde, die technologischen Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter nicht bestanden. Daher war man zur Beurteilung der respiratorischen Situation überwiegend auf klinische Zeichen der verstärkten

Atemarbeit und Atemnot angewiesen. In der heutigen Zeit, in der alle Kinder auf der Neugeborenenintensivstation 24 Stunden am Tag vollumfänglich mittels Monitorings überwacht werden können, stehen jederzeit Informationen über Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und ggf. transkutan oder endtidal gemessene CO₂ Werte zur Verfügung. Diese spielen unter Umständen im Weaningprozess eine größere Rolle als z.B. klinische Symptome wie Einziehungen oder Nasenflügeln. Wie von Doyle und Kollegen postuliert, ist es möglich, dass wir CPAP-Beatmung aus einem Impuls heraus auf solche „Monitorereignisse“ zu reagieren übermäßig einsetzen [88]. Ob beispielsweise isolierte Bradykardien und nicht stimulationspflichtige Apnoen einen Einfluss auf die Beatmungssituation des Patienten haben, ist ungeklärt, auch die Schwere der jeweiligen Ereignisse ist individuell unterschiedlich. Einige Studien zeigen, dass Desaturationen, Apnoen, Bradykardien oder eine Kombination in einer lebensbedrohlichen Situation resultieren können [92, 93]. Dabei scheinen isolierte Bradykardien ohne Abfall der Sauerstoffsättigung am harmlosesten, da sie vermutlich durch die Unreife des kardiovaskulären Systems und Dysregulation der Barorezeptoren der A. Carotis und daraus resultierender temporärer Instabilität der Herzfrequenz ausgelöst werden [94, 95]. Schmid et al. zeigten ebenfalls, dass isolierte Bradykardien den geringsten Einfluss auf die zerebrale Durchblutung, kombinierte Ereignisse von Desaturation und Bradykardie jedoch den größten Effekt haben [96].

Des Weiteren können Apnoen, häufig durch primäre oder sekundäre Obstruktion der Atemwege unterschiedlichster Ursachen ausgelöst [97], über den Abfall der Sauerstoffsättigung ebenfalls zu einem Abfall der Herzfrequenz führen [98].

Somit muss davon ausgegangen werden, dass vermehrt auftretenden Bradykardien in Folge von Apnoen oder Desaturationen und damit einhergehende intermittierende Hypoxie anders als isolierte Bradykardien einen negativen Effekt auf das neurologische Outcome der Patienten haben, wie Christian Poets erst kürzlich zeigen konnte [99]. Ob Bradykardien und/oder Apnoen jedoch durch eine zu geringe Atemunterstützung ausgelöst werden, muss in weiteren Studien erforscht werden. Aufgrund des verschlechterten Outcomes sollten diese jedoch in die Bewertung der Beatmungssituation durch einen dahingehend modifizierten Silverman-Andersen Score miteingehen.

Auch sogenannte „Soft Factors“ spielen bei der Beatmungsentwöhnung trotz des standardisierten Vorgehens eine wichtige Rolle. So hängt das Weaning auch von der Erfahrung des Arztes, der aktuellen pflegerischen Besetzung der Station oder von den Wünschen und dem Temperament der Eltern ab. Dies zeigt sich exemplarisch daran, dass an

Wochenenden mit etwas mehr als 60% deutlich weniger häufig eine Reduktion der Beatmung beschlossen wurde als an Montagen mit 72 %.

Weiterhin zeigte sich bei der Beurteilung des Scores durch verschiedene Untersucher eine hohe interindividuelle Variabilität. Um die Interrater Reliabilität des Silverman-Andersen Scores zu überprüfen, wurden in unserer Studie ca. 30-60-sekündige Videosequenzen von Patienten aufgenommen und durch verschiedene Untersucher parallel verblindet ausgewertet. In unserer Studie zeigte sich lediglich eine leichte bis mittlere Übereinstimmung zwischen allen drei Bewertern. Beim Vergleich von zwei Untersuchern ergab sich der größte Unterschied zwischen den oberärztlich erhobenen Werten und den durch Doktoranden erhobenen Werten, was statistisch nur einer leichten Übereinstimmung entsprach. Dabei zeigten sich in der Scoreerhebung im Mittel kein systematischer Unterschied zwischen den durch das Pflorgeteam, den Doktoranden und den oberärztlich erhobenen Werten, wobei am häufigsten Punktwerte zwischen 0 und 2 vergeben wurden. Demnach spielen Unterschiede der Profession nur eine untergeordnete Rolle. Möglicherweise erfolgte die Punktevergabe bei Erhebung des Scores im klinischen Alltag aufgrund von zusätzlich verfügbaren Informationen wie klinischem Zustand und Laborwerten, sowie der Beobachtung des Patienten über einen längeren Zeitraum etwas legerer als durch den Score eigentlich vorgesehen.

Da eine Evaluation des Scores unter den klinischen Alltagsbedingungen das Ziel dieser Studie war, wurden nach Beginn keine erneuten Schulungen zur Erhebung des Silverman-Andersen Scores durchgeführt. Durch konsequentere Bewertung des Scores, feste Zeitpunkte zur Erhebung des Scores und regelmäßige Schulungen des gesamten Personals ist eine objektivere Scoreerhebung mit Verbesserung der Interrater Reliabilität denkbar. Dies muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass der Silverman-Andersen Score aufgrund der im klinischen Alltag nur geringen Übereinstimmung zwischen den Untersuchern zur Bewertung der Beatmungssituation keine Aussagekraft zu haben scheint.

Wie oben beschrieben zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Gesamtdauer der Beatmung sowie der Beatmung ab korrigiert $30 + 0$ SSW.

Auch in den Unterformen NIPPV und CPAP waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachzuweisen. Beide Beatmungsformen arbeiten in der Regel im PEEP-relevanten Bereich (≥ 3 cmH₂O) und werden als primäre nicht-invasive Beatmung oder nach Extubation auf der Station eingesetzt, während eine HFNC-Beatmung häufig erst im Verlauf zum Einsatz kommt. Dabei ist die CPAP Beatmung bisher am besten untersucht im Hinblick auf die optimale Weaningstrategie [74, 100, 101]. Hierbei zeigten Todd et al, dass ein

konsequentes Absetzen der CPAP Beatmung hinsichtlich Beatmungsdauer und Sauerstoffbedarf gegenüber einem Weaningverfahren über Pausen überlegen zu sein scheint. Es werden jedoch weitere Studien benötigt, die dieses Ergebnis verifizieren können. Aus der bestehenden Datenlage kann daher derzeit keine eindeutige Handlungsempfehlung hinsichtlich einer optimalen Weaning-Methode abgeleitet werden. Möglicherweise hängt ein erfolgreiches Weaning weniger von der Methode ab, sondern mehr von der Reife und Größe des Kindes. Somit kann das Weaning auch durch Erhebung des Scores v.a. im PEEP relevanten Bereich nicht beschleunigt werden kann. Da die Ergebnisse jedoch klar keine Signifikanz zeigten, sind zufällig aufgetretene Unterschiede der beiden Gruppen eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse. Der Nutzen einer Kombination der beiden Beatmungsformen CPAP und HFNC wird jedoch weiterhin erforscht [46]. NAVA wurde nur bei jeweils 6 Patienten angewendet, sodass nur eine rein deskriptive Statistik möglich war. Hierbei zeigte sich eine deutlich kürzere Dauer in Gruppe A, jedoch ohne Signifikanz.

Bei der HFNC Beatmung insgesamt zeigte sich wie bei der Gesamtdauer die bereits festgestellte Tendenz mit einer um 3,5 Tagen kürzeren Beatmungsdauer in Gruppe A. Evaluiert man nun nur die HFNC Beatmung ohne PEEP Relevanz ($< 3 \text{ cm H}_2\text{O}$), so ist der Unterschied mit 3 Tagen (2d vs. 5 d) fast gleich groß wie der Unterschied der Gesamtdauer der HFNC. Dies legt die Vermutung nahe, dass durch den Silverman-Andersen Score die Beatmungsdauer am ehesten durch ein strikteres Vorgehen bei der Durchführung des Weanings reduziert werden konnte. Da bei reiferen Patienten mit älterem korrigierten Gestationsalter weniger häufig Apnoen und/oder Bradykardien auftreten [102, 103], führt dies zu einer strikteren Anwendung des Silverman-Andersen Scores und damit einhergehend zu einem konsequenteren Weaning Prozess. Dies kann ursächlich für die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen sein, da die Patienten, welche HFNC mit niedrigem PEEP Level erhalten, normalerweise reifer sind. Des Weiteren besteht aufgrund der einfachen Anwendbarkeit und Nicht-Invasivität eine hohe Akzeptanz sowohl bei dem behandelnden Team der Neonatologie als auch bei den Eltern der Patienten [104], was ebenfalls zu einer zurückhaltenden Weaning Strategie führen kann. Trotz der Annahme HFNC Beatmung sei eine „sanfte“ Methode zur Beatmungsentwöhnung, besteht Evidenz, dass sie zu verlängerter Beatmungsdauer, Sauerstoffsupplementation und Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie einem verlängerten enteralen Ernährungsaufbau führen kann [89-91]. Daher werden Strategien zum Weaningprozess von HFNC benötigt, möglicherweise stellt ein modifizierter Silverman-Andersen Score ein Ansatzpunkt für dieses Vorhaben dar.

Somit konnte zusammenfassend beobachtet werden, dass sich unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl kein wesentlicher Vorteil durch die Verwendung des Silverman-Andersen Scores in seiner aktuellen Form im klinischen Alltag ergibt. Es sind weitere Studien nötig, welche einen modifizierten Score unter Einschluss von Bradykardien und Apnoen evaluieren. Zudem sind intensive Schulungen des Personals beispielsweise anhand von Videosequenzen notwendig, um die Interrater Reliabilität zu verbessern und damit eine objektive Grundlage zur Beurteilung der Beatmungssituation zu schaffen.

Da bereits Ansätze, wie die beispielsweise zuvor erwähnten CICADA Kriterien zur Beatmungsentwöhnung von der vermutlich am häufigsten verwendeten CPAP Beatmung existieren [74, 105], die jedoch nur ab gewissen Kriterien zum Einsatz kommen, stellt die Verwendung eines modifizierten Scores nach intensiver Schulung des Personals weiterhin einen interessanten Weg zur Objektivierung des Weaning Prozesses dar.

4.2.2. Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf den Sauerstoffbedarf

Des Weiteren wurde in unserer Studie untersucht, ob die routinemäßige Beurteilung der Patienten anhand des Silverman-Andersen Scores Auswirkungen auf die Dauer der Sauerstoffsupplementierung hat. Dies ist insofern interessant, da mit einer verlängerten Gabe von Sauerstoff ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einiger Erkrankungen der Frühgeborenenperiode wie beispielsweise ROP oder BPD einhergeht [13]. Aktuell zeigen sich die Zahlen für BPD Neuerkrankungen ansteigend, wie Miyake et al zeigten [106]. Dies liegt sicherlich an der gesunkenen Mortalität extrem Frühgeborener, welche nun häufiger die Neugeborenenperiode überleben, jedoch auf Kosten der Entwicklung von langfristigen Komplikationen wie der BPD [107]. Möglicherweise erhöht aber auch die vermehrte und v.a. längere Verwendung der vermeintlich harmloseren nicht-invasiven Beatmung, und eine verlängerte Sauerstoffsupplementation das Risiko für oben genannte Erkrankungen.

Wie Abdel-Hady et al. zeigen, kann ein frühzeitiges Weaning von CPAP an die HFNC mit einer längeren Beatmungsdauer und Sauerstoffgabe assoziiert sein [108]. In der randomisiert kontrollierten Studie wurden Frühgeborene > 28 Schwangerschaftswochen mit CPAP Beatmung ab Erreichen eines PEEP von 5 cmH₂O und eines Sauerstoffbedarfs von < 30% entweder am CPAP belassen und von dort entwöhnt oder an die HFNC mit 2l/min Fluss genommen. Die Kinder, die frühzeitig an die HFNC im niedrigen PEEP Bereich gewent wurden, hatte im Median eine um 9 Tage längere Sauerstoffsupplementierung und eine um 7,5 Tage längere Beatmungsdauer.

In unserer Studie zeigten sich im Median keine signifikanten Unterschiede bei der Sauerstoffsupplementation. Dabei benötigten in der prospektiven Gruppe allerdings nur 10 Patienten in den ersten 24 Stunden Sauerstoff, in der retrospektiven Gruppe waren es mit 11 Patienten annähernd gleich viele. Somit besitzt die Studie für diese Fragestellung sicherlich keine ausreichende Power. Darüber hinaus bestanden keine wesentlichen Unterschiede in der Beatmungsdauer und es wurde häufig vom Score-basierten Vorgehen abgewichen, sodass die Fragestellung, ob ein strikteres Weaning der Beatmung möglicherweise die Notwendigkeit einer Sauerstoffsupplementierung verlängert, an dieser Stelle nicht beantwortet werden kann.

4.2.3. Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf den Krankenhausaufenthalt

Wir wollten mit unserer Studie untersuchen, ob sich die Dauer des stationären Aufenthaltes unserer Patienten durch die Anwendung des Silverman-Andersen Scores verändert. Wie sich auch an unseren Daten zeigt, korreliert die Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit der Beatmungsdauer [109]. Da sich in der vorliegenden Studie keine relevanten Unterschiede in der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen zeigten, konnte die Hypothese, dass Patienten ggf. einen kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus infolge einer möglichen Reduktion der Beatmungszeiten haben, nicht bestätigt werden. Es zeigte sich auch hier allenfalls eine Tendenz in der prospektiven Gruppe, da diese Patienten im Median 1 Tag kürzer in unserer Klinik stationär aufgenommen waren. Mögliche Fehlerquelle ist auch hier die Veränderung der Versorgung der Patienten auf der neonatologischen Intensivstation im Vergleich zu der Zeit der retrospektiven Kontrollgruppe. Zudem wird die Verweildauer in der stationären Versorgung insgesamt regelhaft kürzer, wie die Daten des statistischen Bundesamtes für Deutschland für die Jahre 1992 bis 2017 zeigen. In den letzten 3 Jahren (2015-2017) der Datenerhebung war die durchschnittliche Dauer mit 7,3 Tagen pro Patient jedoch konstant [110]. Aufgrund der kleinen Studienpopulation können Unterschiede im Bereich von wenigen Tagen statistisch nicht nachgewiesen werden. Um einen möglichen Effekt des Silverman-Andersen Scores hinsichtlich der Verweildauer durch Verkürzung der nicht-invasiven Beatmung v.a. im Bereich ohne PEEP-Relevanz nachzuweisen, benötigt es daher größere Fallzahlen.

4.2.4. Einfluss des Silverman-Andersen Scores auf die Gewichtsentwicklung

Interessante Ergebnisse erbrachte die Untersuchung der Gewichtsentwicklung der Kinder. In der retrospektiven Gruppe waren die Kinder bei Entlassung im Mittel um etwa 200 Gramm schwerer als die Kinder in der prospektiven Fallgruppe bei annähernd gleichem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Entlassung. Dies weist damit auf ein möglicherweise schlechteres Gedeihen in der prospektiven Gruppe hin.

Dieser Befund ist überraschend, da die mittlere Kalorienzufuhr der beiden Gruppen mit korrigiert 34+0 Schwangerschaftswochen annähernd gleich war (115 kcal/kg/d) bei sogar signifikant höherer Gesamt- und Eiweißzufuhr in Gruppe A.

Betrachtet man jedoch das durchschnittliche Gewicht der Patienten mit korrigiert 34 + 0 Schwangerschaftswochen so zeigt sich zu diesem Zeitpunkt auch nur eine geringe Gewichts Differenz von 54 Gramm. Somit scheint der Unterschied in der Gewichtsentwicklung v.a. in dem Zeitraum nach 34+0 SSW bis zur Entlassung aufzutreten.

Über die Gründe hierfür können nur Vermutungen aufgestellt werden, da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt. Grundsätzlich könnte ein aggressiveres Weaning zu vermehrter Atemarbeit und damit höherem Kalorienverbrauch der Patienten führen. So zeigten beispielsweise William et al zuletzt, dass eine verlängerte invasive Beatmung zu einer geringeren Gewichtszunahme sowie geringerem Wachstum des Kopfumfanges führen kann [111]. Welchen Effekt nun nicht-invasive Beatmung bzw. deren Unterformen auf die postnatale Gewichtsentwicklung hat, bleibt weiter ungeklärt. Cresi et al. führen aktuell eine RCT-Studie mit dieser Fragestellung durch, die Ergebnisse sind jedoch noch ausstehend [112].

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie auch die Gewichtsentwicklung der Patienten als sekundärer Untersuchungsparameter erfasst. In dem Zeitraum 34 + 0 SSW bis zur Entlassung, in welchem sich die größte Differenz gezeigt hat, sind die meisten Patienten jedoch bereits von der Beatmung entwöhnt, sodass Unterschiede im Weaning als Ursache unwahrscheinlich erscheinen.

Da die Kontrollgruppe retrospektiv erfasst wurde, ist es denkbar, dass in den verschiedenen Zeiträumen Veränderungen im Ernährungsregime der Kinder vorgenommen wurden. So hat sich beispielsweise die Zusammensetzung des Frauenmilchverstärkers, welcher routinemäßig zur kalorischen Anreicherung der Muttermilch bei VLBW Neonaten eingesetzt wird, im Untersuchungszeitraum geändert. Dies führt zu einer höheren Protein- und Fettzufuhr, jedoch zu einer deutlich geringeren Zufuhr an Kohlenhydraten. Allerdings konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden, dass das Gedeihen unter der neuen Formulierung eher besser ist [113]. Da in Gruppe A ausschließlich der neue

Frauenmilchverstärker zum Einsatz kam, wäre daher eher mit einer besseren Gewichtszunahme zu rechnen gewesen. Möglicherweise hat sich das Stillmanagement über die Zeit geändert, so dass die Kinder in Gruppe A häufiger angelegt wurden und dabei keine kalorische Anreicherung der Milch stattgefunden hat. Dies könnte erklären, warum der Unterschied v.a. nach korrigiert 34+0 SSW aufgetreten ist, da längere Stillversuche in der Regel erst nach der Beatmungsentwöhnung und bei stabiler respiratorischer Situation durchgeführt werden und somit gegen Ende des Krankenhausaufenthaltes erfolgen.

Der Gewichtsverlauf der Patienten ist hinsichtlich der Entwicklung in späteren Jahren insofern von Bedeutung, als dass es Hinweise für eine direkte Auswirkung einer Mangelernährung auf Gesundheit, Leistungsfähigkeit und das Krankheitsrisiko im Alter gibt [114, 115]. Eine übermäßige Zufuhr an Nahrung führt im Umkehrschluss zu einem erhöhten Risiko später an Adipositas und deren Langzeitfolgen zu erkranken [116, 117]. Da der Unterschied in der Gewichtsentwicklung knapp nicht signifikant war, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt. Inwiefern sich eine konsequentere Nutzung eines adaptierten Beatmungsscores und ggf. eine Verkürzung der Beatmungsdauer negativ auf die Gewichtsentwicklung auswirken, müsste durch eine entsprechend geplante Studie untersucht werden.

4.2.5. Auswirkungen des Silverman-Andersen Scores auf die Komplikationsrate

Als weiteren wichtigen Punkt haben wir in unserer Studie die Komplikationsraten in der prospektiven Fallgruppe und der retrospektiven Kontrollgruppe untersucht. Dabei zeigten sich für die meisten Komplikationen ähnliche Raten in den beiden Gruppen. Bei der intraventrikulären Blutung zeigte sich ein tendenziell häufigeres Vorkommen in der retrospektiven Gruppe, auch der meist daraus resultierende posthämorrhagische Hydrocephalus zeigte sogar einen signifikanten Unterschied mit häufigerem Auftreten. Prinzipiell könnte eine Erklärung hierfür in der unterschiedlichen Surfactant Applikation in den beiden Gruppen liegen, da beispielsweise Klebermass-Schrehof et al. zeigten, dass durch die LISA Technik die Inzidenz von intraventrikulären Blutungen deutlich gesenkt werden konnte im Vergleich mit anderen Applikationsmöglichkeiten von Surfactant [85, 118]. In unserer Studie hat dies jedoch keine Bedeutung, da in beiden Gruppen bereits die LISA Technik verwendet wurde. Auch die etwas geringere Anwendung von Surfactant in der retrospektiven Gruppe spielt vermutlich eine untergeordnete Rolle, da sich beispielweise in

Gruppe B auch kein erhöhtes Vorkommen eines schweren Atemnotsyndroms zeigte. Weitere Faktoren, welche die IVH und Hydrocephalus beeinflussen können, sind beispielsweise die Lungenreife, die jedoch in unserer Studie in beiden Gruppen annähernd gleich war (Gruppe A 64 % vs. Gruppe B 70%), oder ein verzögertes Abklemmen der Nabelschnur, welches mit einem verringerten Risiko für das Auftreten einer IVH einhergeht [119-121]. Dabei wurde jedoch sowohl in Gruppe A als auch B, sofern möglich, ein verzögertes Abklemmen der Nabelschnur praktiziert, weshalb das Verfahren als Ursache für den Unterschied unwahrscheinlich erscheint. Rastogi et al zeigten zudem, dass das Auftreten von IVH unabhängig vom Weaningverfahren des Patienten ist [76]. Deshalb scheint hier eine zufällig hohe Zahl an intraventrikulären Blutungen und posthämorrhagischem Hydrocephalus in Gruppe B im Vergleich mit einer lediglich niedrigen Inzidenz in Gruppe A den Unterschied zu erklären.

Auch die ROP trat in der retrospektiven Gruppe tendenziell häufiger auf als in der Fallgruppe. Betrachtet man die Sauerstoffsupplementierung als bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP [61], fällt in der retrospektiven Gruppe auf, dass bei annähernd gleichem und insgesamt niedrigem Median der Sauerstoffgabe in beiden Gruppen, der Mittelwert deutlich in Richtung retrospektive Gruppe verlängert ist (11 vs. 19 Tage). Somit gibt es in der retrospektiven Gruppe einige Studienteilnehmer, die insgesamt deutlich länger Sauerstoff erhalten haben. Betrachtet man nur die Patienten, die im Verlauf ein ROP entwickelt haben, so liegt die Sauerstoffsupplementierung im Median bei 12 Tagen in Gruppe A vs. 22 Tagen in Gruppe B (Mittelwerte 33 vs. 12 Tage) und somit deutlich höher als bei Kindern ohne Entwicklung einer ROP. Hierbei lässt sich jedoch nicht ermitteln, ob die Patienten aufgrund der Sauerstoffsupplementation eine ROP entwickelt haben, oder ob es aufgrund der ROP mit erhöhten SpO₂ Grenzen zu einer längeren Sauerstoffgabe kam.

Prinzipiell führt ein vermehrter und länger andauernder Sauerstoffbedarf bei Frühgeborenen zu einem erhöhten Risiko eine ROP zu erleiden [61]. Insofern könnte dieser Faktor zu der höheren Rate an ROP in der retrospektiven Gruppe beigetragen haben. Umgekehrt führt die Diagnose einer hochgradigen ROP dazu, dass die Sättigungsgrenzen angehoben werden und somit ggf. auch ein längerer und/oder höherer Sauerstoffbedarf besteht. Zudem wird häufig zurückhaltender gewant, da vermehrte Sättigungsschwankungen zu einer weiteren Progression der ROP führen können [122]. Aus diesem Grund wurden Pat mit ROP \geq Stadium 3 von der Studie ausgeschlossen.

Die Sorge, dass ein Score-basiertes Weaning möglicherweise infolge der zügigeren Reduktion der Beatmung zu vermehrten Sättigungsschwankungen und damit einer höheren Rate an ROP

führen könnte, wurde in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Dies beruht aber vermutlich vor allem auf der Tatsache, dass das Weaning durch den Silverman-Anderson Score nicht wesentlich verändert wurde.

Bei einigen weiteren Komplikationen zeigten sich ebenfalls Tendenzen. So fand sich z.B. ein persistierendes Formen ovale in der retrospektiven Gruppe deutlich häufiger, während hingegen ein persistierender Ductus arteriosus Botalli in der prospektiven Gruppe häufiger vorkam. Ebenso war die Rate an Pneumothoraces in der prospektiven Gruppe etwas höher. Aus dem COIN trial ist bekannt, dass eine primäre nicht-invasive Beatmungsstrategie im Vergleich zur Intubation und invasiven Beatmung mit einer höheren Rate an Pneumothoraces assoziiert ist [123-125]. Da die Intubationsrate in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen aber vergleichbar war, scheinen andere Faktoren eine Rolle zu spielen. Denkbar wäre auch, dass ein Score-basiertes Weaning zu einer rascheren Reduktion der Beatmungsparameter führt und hierdurch die Entstehung von Pneumothoraces begünstigt. Da aber v.a. im PEEP-relevanten Bereich keine wesentlichen Unterschiede in der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen nachgewiesen werden konnten, scheint die Berücksichtigung des Silverman-Anderson Scores hier keine Rolle zu spielen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die meisten Unterschiede nicht signifikant waren, sodass es sich möglicherweise um zufällige Tendenzen handelt. Eine klare Auswirkung des Silverman-Andersen Scores kann nicht dargestellt werden.

4.3. Ausblick

Die Erhebung des Silverman-Andersen Scores ist schnell, einfach und kostengünstig durchzuführen. Da unsere Untersuchung jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe nachweisen konnte, bietet der Score in der Form, in welcher er aktuell in der klinischen Routine auf Station angewandt wird, keine Vorteile beim Weaning. Problematisch bei der alleinigen Verwendung des Silverman-Andersen Scores zur Beurteilung der Atemarbeit des Patienten ist dabei sicherlich die fehlende Berücksichtigung von Veränderungen der Vitalparameter, wie Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Insbesondere Bradykardien und Apnoen/Desaturationen waren maßgeblich dafür verantwortlich, dass die Beatmung nicht reduziert wurde, obwohl der Silverman-Andersen Score niedrig war. Daher muss überlegt werden, ob diese Faktoren in einem modifizierten Score einberechnet werden, um so eine weitere Objektivierung zu erreichen. Dabei haben Poets et al gezeigt, dass lange Hypoxiephasen (Dauer > 1 Minute) mit einer signifikant

höheren Mortalität der Frühgeborenen und erhöhtem Risiko einer entwicklungsneurologischen Beeinträchtigung einhergehen. Isolierte Bradykardien zeigten hierbei keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten [81, 126]. Daher sollte der Fokus bei der Behandlung und der Evaluation am ehesten auf Hypoxiephasen liegen.

In unserer Studie war zudem die Übereinstimmung zwischen mehreren Untersuchern nicht ausreichend gegeben, was ebenfalls gegen die alleinige Verwendung des Silverman-Andersen-Scores zur Steuerung des Weaningprozesses spricht, da die Punktzahl stark von der den Score erhebenden Person abhängt. Dies bedeutet aber nicht, dass der Score grundsätzlich nicht hilfreich in der klinischen Beurteilung der Kinder sein kann, sondern verdeutlicht die Notwendigkeit von regelmäßigen Teamschulungen, um eine höhere interindividuelle Übereinstimmung in der Scoererhebung zu erreichen. Aktuell wird in einer multizentrischen randomisierten Studie die Reliabilität des Silverman-Andersen Scores evaluiert (Reliability Testing of Silverman-Andersen Retraction Score in preterm infants, ClinicalTrial Identifier: NCT03199898), welche mehr Informationen zu dieser Fragestellung liefern soll.

Zudem sollte geklärt werden, ob der Gewichtsunterschied in den beiden Gruppen lediglich ein Zufall oder doch ein messbarer signifikanter Effekt und damit eine mögliche Einschränkung für die Verwendung des Scores ist. Dies erscheint anhand der vorliegenden Ergebnisse eher unwahrscheinlich, dennoch liefert die Studie auch keine andere plausible Erklärung für die Unterschiede in der Gewichtszunahme.

Da die Studienpopulation insgesamt klein war, könnte in diesem Zusammenhang eine prospektive, randomisierte Studie mit mehr Studienteilnehmern weitere Einblicke geben, um einen möglichen Effekt eines modifizierten Beatmungsscores zu analysieren.

5. Zusammenfassung

Durch die Geburt kommt es bei gesunden, reifen Neugeborenen physiologisch zu einer kardiorespiratorischen Adaptation von der Fetalperiode auf die Neonatalperiode. Hierbei wird das Kreislaufsystem umgestellt, die Lunge entfaltet sich und das Neugeborene atmet selbstständig. Diese Prozesse laufen bei Frühgeborenen häufig aufgrund der Unreife ihrer Lunge, unzureichender Surfactant Produktion, hämodynamischer Instabilität und anderer Faktoren gestört ab. Daher benötigen sie in ihren ersten Lebenstagen oftmals eine nicht-invasive Atemunterstützung oder bei schwerer respiratorischer Insuffizienz eine maschinelle invasive Beatmung. In den letzten Jahren kommen zunehmend primär nicht-invasive Atemhilfen zum Einsatz, da sie hinsichtlich der Langzeitkomplikationen den invasiven

Formen überlegen sind. Da diese Atemhilfen jedoch trotzdem mit einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen wie beispielsweise einer Bronchopulmonalen Dysplasie oder einer ROP einhergehen, stellt der Weaning Prozess auf den neonatologischen Intensivstationen einen wichtigen Aspekt dar. Derzeit unterscheidet sich das Vorgehen bei der Entwöhnung von einer Atemhilfe zwischen verschiedenen Ländern, Zentren und sogar innerhalb einer Klinik zwischen verschiedenen Personen zum Teil erheblich, da es aktuell keinen klar definierten Standard für das Weaning gibt. Vielmehr wird der Prozess häufig individuell und nach Meinung der aktuellen Besetzung der Station durchgeführt. Um das Weaning zu standardisieren, ist es notwendig den Vorgang zu objektivieren und klare Kriterien zu schaffen, wie dies erfolgen soll. Wir haben in unserer Studie die Auswirkungen bzw. den Nutzen einer routinemäßigen Erhebung des Silverman-Andersen Scores zur Beurteilung der Atemarbeit der Patienten und eine darauf basierende Weaningstrategie evaluiert. Der Score umfasst fünf klinische Parameter, welche herangezogen werden, um die Atemanstrengung des Patienten einzuschätzen. Anhand der vergebenen Punktwerte soll eine Entscheidung bezüglich der aktuellen Beatmungssituation und des Weanings getroffen werden. Es wurden in 18 Monaten insgesamt 33 Patienten mit einem Geburtsalter von $\leq 32+0$ Gestationswochen prospektiv untersucht und mit 33 Patienten aus einem retrospektiven Patientenkollektiv nach Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht gematcht. Dabei wurden ab einem korrigierten Gestationsalter von $30+0$ Wochen täglich klinische, beatmungsrelevante und laborchemische Parameter sowie Vitalparameter erhoben. Auch Komplikationen und Medikamenteneinnahme der Patienten, sowie Daten zur Geburt sowohl von der Mutter als auch des Kindes wurden erhoben. Anschließend wurden die beiden Gruppen hinsichtlich Unterschiede in der Beatmungsdauer, des Sauerstoffbedarfes in Tagen oder der Verweildauer in der stationären Versorgung verglichen. Zudem wurde die Gewichtsentwicklung der beiden Gruppen evaluiert, um mögliche Auswirkungen des Scores hierauf zu erfassen. Um auch die Aussagekraft des Scores selbst zu überprüfen, wurde anhand von Videosequenzen die Interrater Reliabilität untersucht.

Insgesamt zeigte sich nur eine geringe bis mäßige Interrater Reliabilität in der Scoreerhebung. Zudem konnte gezeigt werden, dass in der Mehrzahl der Fälle hauptsächlich aufgrund von Bradykardien in Kombination mit Apnoen und/oder Sättigungsabfällen vom vorgegebenen Schema abgewichen und die Beatmung trotz niedriger Scorewerte nicht reduziert wurde. Die Variabilität des Scores zwischen verschiedenen Anwendern, sowie die Beeinflussung des Weanings durch Faktoren, welche im Score nicht berücksichtigt werden, bedingen vermutlich, dass dessen Einsatz zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der nicht-invasiven

Beatmung der retrospektiven Kontrollgruppe und der prospektiven Fallgruppe führten. Es konnte lediglich eine Tendenz bei der prospektiven Gruppe hinsichtlich einer Verkürzung der Beatmungsdauer nachgewiesen werden, welche sich v.a. auf die Beatmung im niedrigen PEEP Bereich gegen Ende des Weaningprozesses bezog. Diese Tendenz bedarf weiterer Studien und Untersuchungen, um hier einen möglichen Nutzen des Silverman-Andersen Scores nachzuweisen. Bei der Gewichtsentwicklung konnte in der prospektiven Gruppe ein Gewichtsunterschied von 200 Gramm weniger im Vergleich mit der retrospektiven Gruppe bei Entlassung festgestellt werden bei vergleichbarem Geburtsgewicht und Alter bei Entlassung. Dieser Trend zeigte sich auch mit korrigiert 34 + 0 SSW, wobei der Unterschied mit 50 Gramm gering war. Der größere Unterschied liegt daher gegen Ende des stationären Aufenthaltes, bei dem ein Großteil der Patienten keine Atemhilfe mehr benötigte. Diese Beobachtung sollte dennoch bei Verwendung des Silverman-Andersen Scores berücksichtigt und der Gewichtsverlauf bei Verwendung des Scores regelmäßig kontrolliert werden.

Im Hinblick auf die Rate an Komplikationen konnte lediglich ein signifikanter Unterschied bei der Entstehung eines Hydrozephalus mit höheren Fallzahlen in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, wobei hier nicht von einem Zusammenhang mit der Verwendung des Silverman-Andersen Scores ausgegangen werden kann. Da sich keine signifikanten Vorteile durch die Verwendung des Silverman-Andersen Scores in seiner derzeitigen Form ergaben und auch die Interrater Reliabilität nur gering war, kann anhand der Studienergebnisse insgesamt keine Empfehlung zur Verwendung des Scores gegeben werden. Inwiefern die Reproduzierbarkeit und Validität des Scores durch Maßnahmen wie Teamschulungen erhöht werden kann und eine Erweiterung des Scores um Parameter wie Bradykardien, Apnoen und Hypoxämien muss anhand weiterer Studien geprüft werden. Es ist denkbar, dass ein modifizierter Score durch eine standardisiertere und objektivere Beurteilung der klinischen und vor allem respiratorischen Situation eine Erleichterung in der Entscheidungsfindung der Beatmungsentwöhnung darstellen könnte.

6. Abstract der Publikation

Background: Noninvasive ventilation (NIV) is used worldwide for respiratory support of preterm neonates; however, no guidelines exist for weaning. Here, we evaluated whether routine assessment of the Silverman-Andersen Score (SAS), a simple tool to rate respiratory distress, helps to guide NIV weaning.

Methods: All infants with NIV were scored during nursing rounds. According to the SAS, NIV should be reduced (≤ 2 points), kept constant (3 points), or increased (≥ 4 points). Deviations from the weaning scheme were possible upon team discussion. We prospectively evaluated NIV duration, gestational age at the end of NIV, and length of oxygen supplementation and hospital stay in 33 neonates born $\leq 32+0$ weeks gestational age in comparison to 33 matched retrospective controls. To test interrater reliability, two blinded raters scored video recordings of infants in comparison to the nurse's SAS.

Results: NIV duration did not differ significantly between study groups or any other outcome measure. There was only a trend towards shorter times on high flow nasal cannula (median 12 vs. 15.5 d), especially at low PEEP. NIV was not reduced in 30% of days despite a low SAS, mostly due to bradycardias, apneas and desaturations. Interrater reliability of the SAS was low irrespective of the rater's clinical experience.

Conclusion: Routine SAS assessment has little impact on NIV weaning. Further measures such as regular team training to improve interrater reliability and modification of the SAS to account for factors not included in the score might enhance its performance in the context of weaning.

7. Anhang

7.1. Einverständniserklärung



Klinikum der Universität München · Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe ·
Neonatologie · Innenstadt · Maistraße 11 · 80337 München

Prof. Dr. med. Orsolya Gencel-Borovicszky
Telefon: +49 (0)89 4400 – 5 4535
Telefax: +49 (0)89 4400 – 5 4689
gencel@med.uni-muenchen.de

Sekretariat der Neonatologie
Rebecca Kasel-Fleischer
Telefon: +49 (0)89 4400 – 5 4656
Telefax: +49 (0)89 4400 – 5 4150
Rebecca.kasel@klinikum.med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Maistraße 11
80337 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 15.01.2018

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Liebe Eltern, Liebe Erziehungsberechtigte,

Wir führen derzeit eine Beobachtungsstudie durch mit dem Titel: **„Nicht-invasive Beatmung bei Frühgeborenen – Evaluation einer Score-basierten Weaningstrategie“**. Im Rahmen dieser Studie möchten wir evaluieren, ob die systematische Erhebung und Berücksichtigung eines Beatmungsscores hilfreich ist bei der Entwöhnung frühgeborener Kinder von einer nicht-invasiven Atemhilfe.

Hintergrund und Zielsetzung der Studie

Viele Frühgeborene entwickeln aufgrund der Unreife der Lunge ein sog. Atemnotsyndrom und benötigen daher zur Unterstützung der Atmung eine Atemhilfe. Hierbei wird grundsätzlich zwischen einer invasiven Beatmung (d.h. die Atemhilfe reicht bis in die Luftröhre) und nicht-invasiven Beatmungsformen (d.h. die Atemhilfe befindet sich im Nasen-/Rachenraum) unterschieden.

In den letzten Jahren werden bevorzugt nicht-invasive Beatmungsformen eingesetzt, da hierdurch eine Schädigung der Lunge, welche v.a. unter länger anhaltender, invasiver Beatmung auftritt, vermieden werden soll. Allerdings zeigen neuere Studien, dass unter Verwendung nicht-invasiver Atemhilfen die Beatmungsdauer und/oder Sauerstoffgabe möglicherweise verlängert ist, was ebenfalls negativen Folgen für die Struktur und Funktion der Lunge haben kann. Mögliche Ursache für die längere Beatmungsdauer könnte eine fehlende systematische Herangehensweise zur Entwöhnung („Weaning“) von einer nicht-invasiven Beatmung sein. Aus diesem Grund möchten wir in der vorliegenden Studie prüfen, ob die regelmäßige Erhebung eines Beatmungsscores und eine hierauf basierende Weaning-Strategie den Entwöhnungsprozess von der Atemhilfe beschleunigen.

Ablauf der Studie

Bei allen Kindern mit nicht-invasiver Beatmung wird auf unserer Station unabhängig von einer Studienteilnahme der Beatmungsscore durch die betreuende Pflegekraft 3-mal täglich erhoben. Hierbei werden verschiedene Symptome wie Einziehungen der Brustwand oder Nasenflügeln berücksichtigt um die Atemanstrengungen des Kindes zu quantifizieren. Ein Score von 0 Punkten zeigt dabei eine vollkommen unangestregte, normale Atmung an, ein Score von 10 Punkten steht für schwere Atemnot.

Bei einer Studienteilnahme Ihres Kindes werden ab einem korrigierten Gestationsalter von $\geq 30+0$ Gestationswochen bis zur Beendigung der Atemhilfe die von der Pflegekraft erhobenen

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:
Öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. med. Christoph Klein (Kinderklinik) Prof. Dr. med. Sven Mahner (Frauenklinik)
Verkehrswahl: U1, U2, U3, U6, U7, U8, U9, U10, U11, U12, U13, U14, U15, U16, U17, U18, U19, U20, U21 o. 56 bis Haltestelle Sendlinger Tor
Verkehrswahl: U2, U6 oder 55 bis Haltestelle Goetheplatz

Scorewerte durch einen Doktoranden erfasst. Die Pflegekraft zeichnet parallel zur Scoreerhebung ein kurzes Video des Kindes (ca. 60 s) auf, um eine zusätzliche Beurteilung der Atmung durch einen „geblindeten“ Untersucher (d.h. einer Person, die nicht unmittelbar in der Versorgung Ihres Kindes involviert ist und keine Informationen über den klinischen Verlauf hat) zu ermöglichen. Hierdurch soll überprüft werden, wie gut der Score zwischen verschiedenen Personen, welche diesen erheben, übereinstimmt. Die Videosequenzen werden in pseudonymisierter Form (d.h. unter einer Nummer) gespeichert und ausschließlich für den genannten Studienzweck verwendet.

Zudem werden routinemäßig die Vitalparameter und Körpermaße des Kindes sowie der Sauerstoffbedarf, die Beatmungsparameter und zur Verfügung stehende Laborparameter dokumentiert.

Die Befunde Ihres Kindes werden mit denen eines Kindes mit vergleichbarem Gestationsalter, Geschlecht und Gewicht, welches vor Einführung des Beatmungsscores auf unserer Station betreut wurde, abgeglichen. Hierdurch sollen Vor- oder ggf. auch Nachteile eines Score-basierten Weaningverfahrens sichtbar gemacht werden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Behandlung Ihres Kindes erfolgt unabhängig von der Studienteilnahme. Ihr Kind zieht aus der Teilnahme an der Studie keinen individuellen Nutzen. Falls Sie die Studienteilnahme jetzt oder zu einem späteren Zeitpunkt ablehnen, entstehen Ihrem Kind dadurch keine Nachteile.

Datenspeicherung und Datenschutz

Nur direkt mit der Studie betraute Personen haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Probanden namentlich genannt werden. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen. Die Daten und Videosequenzen werden verschlüsselt (pseudonymisiert) erhoben. Hierzu erhält jedes Kind eine fortlaufende Studiennummer (z.B. 001, 002, 003 usw.), welche weder Initialen noch Geburtsdatum oder sonstige personenbezogene Merkmale enthält. Alle Daten und Befunde eines Probanden werden unter dieser Studiennummer geführt und gespeichert. Eine Entschlüsselung ist nicht planmäßig vorgesehen. Unter Umständen ist es für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse jedoch notwendig, dass nachträglich eine Zuordnung von Befunden zu den Probanden erfolgt, um beispielsweise eine Korrelation mit weiteren klinischen und/oder laborchemischen Daten vornehmen zu können, welche zum Messzeitpunkt noch nicht vorlagen. In diesem Falle findet eine Entschlüsselung der Daten nur durch unmittelbar mit der Studie betraute Personen statt. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Die Weitergabe der Daten zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken sowie die etwaige Veröffentlichung der Daten in Fachjournalen findet ausschließlich in anonymisierter Form statt.

Gerne können Sie sich bei weiteren Fragen an einen der verantwortlichen Ärzte wenden.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie der Studienteilnahme Ihres Kindes zustimmen würden.

Einverständniserklärung:

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme meines Kindes
an der Studie „Nicht-invasive Beatmung bei Frühgeborenen – Evaluation einer Score-
basierten Weaningstrategie“ einverstanden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und aus
einer Nichtteilnahme meinem Kind keinerlei Nachteile entstehen. Ich bin darüber informiert,
dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der
Studie widerrufen kann. In diesem Falle werden bereits erhobene Daten und
Untersuchungsmaterial vernichtet. Mir wurde erklärt, dass die Behandlung meines Kindes
unabhängig von der Studie ist und mein Kind aus der Studienteilnahme keinen unmittelbaren
individuellen Nutzen zieht.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen der Studie gewonnenen Befunde und
Daten in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert und ausgewertet werden. Für
die Verschlüsselung wird jedem Studienteilnehmer eine fortlaufende Nummer zugeordnet
ohne jeglichen Hinweis auf die Person wie Geburtsdatum oder Initialen. Nur unmittelbar mit
der Studie betraute Personen haben Zugang zu den patientenbezogenen Daten und
unterliegen der Schweigepflicht. Ich bin mit der Weitergabe der Daten zu statistischen und
wissenschaftlichen Zwecken und einer etwaigen Veröffentlichung in Fachjournals in
anonymisierter Form einverstanden.

Die Studie wurde mir von in einem persönlichen Gespräch
ausführlich und verständlich erklärt und ich habe keine weiteren Fragen bezüglich der
Durchführung. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Ort, Datum Name und Unterschrift der Eltern/Erziehungsberechtigten

Ort, Datum Name und Unterschrift des Arztes

Alternative Einverständniserklärung ohne Videodokumentation

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme meines Kindes
an der o.g. Studie unter der Voraussetzung, dass auf eine Videodokumentation verzichtet
wird, einverstanden.

Ort, Datum Name und Unterschrift der Eltern/Erziehungsberechtigten

Ort, Datum Name und Unterschrift des Arztes

Datenschutzrechtliche Einwilligung:

Ich bin einverstanden, dass im Rahmen der o.g. Studie Daten meines Kindes in
verschlüsselter Form erhoben und nach Maßgabe der Patienteninformation für Studienzwecke
verwendet werden.

Ort, Datum Name und Unterschrift der Eltern/Erziehungsberechtigten

Ort, Datum Name und Unterschrift des Arztes

7.2. Tabelle für die Erhebung der täglichen Parameter

Prospektive Datenerhebung für

(Datum

+

Code)

Klinische Parameter:

Temperatur				Apnoen			
AF				Bradys			
HF				Stimulation			
SpO2							

Beatmungsparameter:

Silverman Früh				PEEP			
Silverman Spät				NAVA Pegel			
Silverman Nacht				NAVA Edi Peak			
Weaning				NAVA Edi min			
PIP				FiO2			
Flow				FiO2 max.			
Pausen Anzahl / h							

Ernährung:

Einfuhr				Eiweiß			
Ausfuhr				Glucose			
Energie							

Laborparameter:

BGA Entnahmearart _____

CRP				PH (BGA)			
IL 6				BE (BGA)			
pCO2 (BGA)				Hämatokrit (BGA)			
pCO2 max. (BGA)							

Komplikationen:

Medikamente:

Wirkstoff	Dosierung	Wirkstoff	Dosierung

7.3. Tabelle für die Erhebung einmaliger Parameter

Einmalige Datenerhebung für

_____ | _____
 (Datum + Code)

Bei Aufnahme:

Geburt Kind:

- Geburtsdatum _____
- Geburtsgewicht _____
- Geburtsgröße _____
- Kopfumfang _____
- Schwangerschaftswoche _____
- Geburtsmodus _____
- Lungenreife _____
- Surfactant Kreissaal _____
- Apgar 1/5/10 _____
- NS ph / NS BE _____
- _____
- Beatmung Kreissaal _____

Geburt Mutter:

Chorioam.		Toko Medi		PROM h	
Antibiose		HELLP		Zwillinge	
AB		Gravidität		Welcher Zw	
Tokolyse		Parität			

Bei Entlassung:

- Gewicht _____
- Größe _____
- Kopfumfang _____
- Lebenstag _____
- Schwangerschaftswoche _____
- Dauer Aufenthalt _____
- Dauer O2 Therapie _____

8. Literaturverzeichnis

1. Ludwig Gortner, S.M., Friedrich Carl Sitzmann, *Duale Reihe Pädiatrie*. 2012.
2. Gerhard Jorch, A.H., *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 2010.
3. Jens Huppelsberg, K.W., *Kurzlehrbuch Physiologie*. Vol. 4. 2013, Germany: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 94-95.
4. Halliday, H., *Surfactants- past, present and future*. Journal of Perinatology, 2008.
5. Owen, L.S., et al., *The evolution of modern respiratory care for preterm infants*. Lancet, 2017. 389(10079): p. 1649-1659.
6. Wauer, R.R., *Surfactanttherapie*. 1997.
7. Steven M. Donn, S.K.S., *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 2012. 787.
8. Thome, U.H., *Schonende Beatmung in der Neonatologie*, in *Kinder und Jugendmedizin online*. 2010, Schattauer.
9. Mullassery, D. and N.P. Smith, *Lung development*. Semin Pediatr Surg, 2015. 24(4): p. 152-5.
10. Avery, M.E. and J. Mead, *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease*. AMA J Dis Child, 1959. 97(5, Part 1): p. 517-23.
11. *Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency--the role of surfactant*. Lancet, 1992. 340(8832): p. 1363-9.
12. Herting, E., *Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants*. Early Hum Dev, 2013. 89(11): p. 875-80.
13. Ehrenkranz, R.A., et al., *Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia*. Pediatrics, 2005. 116(6): p. 1353-60.
14. Sahni, M. and A.K. Mowes, *Bronchopulmonary Dysplasia*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
15. Jobe, A.J., *The new BPD: an arrest of lung development*. Pediatr Res, 1999. 46(6): p. 641-3.
16. Day, C.L. and R.M. Ryan, *Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again!* Pediatr Res, 2017. 81(1-2): p. 210-213.
17. Thibeault, D.W., et al., *Lung microvascular adaptation in infants with chronic lung disease*. Biol Neonate, 2004. 85(4): p. 273-82.
18. Davidson, L.M. and S.K. Berkelhamer, *Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes*. J Clin Med, 2017. 6(1).
19. McEvoy, C.T. and J.L. Aschner, *The Natural History of Bronchopulmonary Dysplasia: The Case for Primary Prevention*. Clin Perinatol, 2015. 42(4): p. 911-31.
20. Thebaud, B., et al., *Bronchopulmonary dysplasia*. Nat Rev Dis Primers, 2019. 5(1): p. 78.
21. Reinhard Larsen, T.Z., Alexander Mathes, *Beatmung - Indikation, Techniken, Krankheitsbilder*. Vol. 6. 2017: Springer.
22. Alexander Humberg, E.H., Wolfgang Göpel, Christoph Härtel, *Beatmung von Kindern, Neugeborenen und Frühgeborenen*. 2017, Germany: Georg Thieme Verlag KG.
23. Keszler, J.G.E.K.G.S.M., *Assisted ventilation of the neonate*. 2016: Elsevier.
24. Jens Huppelsberg, K.W., *Kurzlehrbuch Physiologie*. Vol. 4. 2013, Germany: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 105-122.
25. Silverman, W.A. and D.H. Andersen, *A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants*. Pediatrics, 1956. 17(1): p. 1-10.
26. Hedstrom, A.B., et al., *Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO2 and respiratory support in newborns: a prospective cohort study*. J Perinatol, 2018. 38(5): p. 505-511.
27. Chatburn, R.L., *Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation*. Respir Care, 2007. 52(3): p. 301-23.
28. Sinha, S.K., et al., *Randomised trial of volume controlled versus time cycled, pressure limited ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. 77(3): p. F202-5.
29. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?* Intensive Care Med, 1992. 18(3): p. 139-41.

30. Kitsommart, R., et al., *Positive end-expiratory pressure during resuscitation at birth in very-low birth weight infants: A randomized-controlled pilot trial*. *Pediatr Neonatol*, 2018. 59(5): p. 448-454.
31. Oda, A., et al., *Neurally adjusted ventilatory assist in extremely low-birthweight infants*. *Pediatr Int*, 2018. 60(9): p. 844-848.
32. Yagui, A.C.Z., et al., *Is noninvasive neurally adjusted ventilatory assistance (NIV-NAVA) an alternative to NCPAP in preventing extubation failure in preterm infants?* *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019: p. 1-151.
33. He, M.Y. and X.Z. Lin, *[Research advances in the methods for weaning from high-frequency oscillatory ventilation in neonates]*. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2019. 21(12): p. 1234-1238.
34. Cools, F., M. Offringa, and L.M. Askie, *Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): p. CD000104.
35. Klotz, D., et al., *Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018. 103(4): p. F1-F5.
36. Lee, S.M., et al., *Effective Tidal Volume for Normocapnia in Very-Low-Birth-Weight Infants Using High-Frequency Oscillatory Ventilation*. *Yonsei Med J*, 2018. 59(1): p. 101-106.
37. Wang, C.H., et al., *[Use of noninvasive high-frequency oscillatory ventilation in very low birth weight infants]*. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017. 55(3): p. 177-181.
38. Davis, P.G., C.J. Morley, and L.S. Owen, *Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009. 14(1): p. 14-20.
39. Salvo, V., et al., *Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT*. *Pediatrics*, 2015. 135(3): p. 444-51.
40. Roberts, C.T., et al., *A multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial, comparing high flow therapy with nasal continuous positive airway pressure as primary support for preterm infants with respiratory distress (the HIPSTER trial): study protocol*. *BMJ Open*, 2015. 5(6): p. e008483.
41. Wilkinson, D., et al., *High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: p. CD006405.
42. Mardegan, V., et al., *Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannulae as a Form of Noninvasive Respiratory Support for Preterm Infants and Children with Acute Respiratory Failure*. *Am J Perinatol*, 2016. 33(11): p. 1058-61.
43. Roberts, C.T. and K.A. Hodgson, *Nasal high flow treatment in preterm infants*. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2017. 3: p. 15.
44. Demirel, G., B. Vatansever, and A. Tastekin, *High Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants: A Prospective Randomized Study*. *Am J Perinatol*, 2019.
45. Soonsawad, S., et al., *Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Prevention of Extubation Failure in Preterm Infants*. *Indian J Pediatr*, 2017. 84(4): p. 262-266.
46. De Luca, D. and V. Dell'Orto, *Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016. 101(6): p. F565-F570.
47. Möller, P.J., *Perinatalogie*. 2004.
48. Rennie, J.M., *Textbook of Neonatology*. 2012.
49. 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.
50. Moylan, F.M., et al., *The relationship of bronchopulmonary dysplasia to the occurrence of alveolar rupture during positive pressure ventilation*. *Crit Care Med*, 1978. 6(3): p. 140-2.
51. Rhodes, P.G., et al., *Minimizing pneumothorax and bronchopulmonary dysplasia in ventilated infants with hyaline membrane disease*. *J Pediatr*, 1983. 103(4): p. 634-7.
52. Orsolya Genzel-Boroviczeny, R.R., *Checkliste Neonatologie*. Vol. 5. 2015, Germany: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 214-217.

53. Roland Hentschel, G.J., *Fetoneonatale Lunge*. Vol. 1. 2016: Thieme Verlag Stuttgart.
54. Stocker, J.T., *Pathologic features of long-standing "healed" bronchopulmonary dysplasia: a study of 28 3- to 40-month-old infants*. Hum Pathol, 1986. 17(9): p. 943-61.
55. Mammel, M.C., et al., *Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia*. Lancet, 1983. 1(8338): p. 1356-8.
56. Avery, G.B., et al., *Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia*. Pediatrics, 1985. 75(1): p. 106-11.
57. Terry, T.L., *Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens: I. Preliminary report*. Am J Ophthalmol, 2018. 192: p. xxviii.
58. Orsolya Genzel-Boroviczeny, R.R., *Checkliste Neonatologie*. Vol. 5. 2015, Germany: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 403-407.
59. Hughes, S., H. Yang, and T. Chan-Ling, *Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. 41(5): p. 1217-28.
60. Kushner, B.J., et al., *Retrolental Fibroplasia. II. Pathologic correlation*. Arch Ophthalmol, 1977. 95(1): p. 29-38.
61. Flynn, J.T. and T. Chan-Ling, *Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease*. Am J Ophthalmol, 2006. 142(1): p. 46-59.
62. Flynn, J.T., et al., *Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history*. Ophthalmology, 1987. 94(6): p. 620-9.
63. Flynn, J.T., *The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics?* Eye (Lond), 1992. 6 (Pt 2): p. 161-5.
64. Penn, J.S., B.L. Tolman, and L.A. Lowery, *Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. 34(3): p. 576-85.
65. Hellstrom, A., et al., *Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(10): p. 5804-8.
66. Arnold, R.W., K. Kesler, and E. Avila, *Susceptibility to retinopathy of prematurity in Alaskan Natives*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1994. 31(3): p. 192-4.
67. Saunders, R.A., et al., *Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*. Arch Ophthalmol, 1997. 115(5): p. 604-8.
68. Jandek, C., U. Kellner, and M.H. Foerster, [*Retinopathy of prematurity*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2004. 221(3): p. 147-59.
69. Dogra, M.R., D. Katoch, and M. Dogra, *An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP)*. Indian J Pediatr, 2017. 84(12): p. 930-936.
70. Sanghi, G., et al., *Frequency-doubled Nd:YAG (532 nm green) versus diode laser (810 nm) in treatment of retinopathy of prematurity*. Br J Ophthalmol, 2010. 94(9): p. 1264-5.
71. Emery, J.L., *Interstitial emphysema, pneumothorax, and air-block in the newborn*. Lancet, 1956. 270(6920): p. 405-9.
72. Abdel-Hady, H., B. Shouman, and N. Nasef, *Weaning preterm infants from continuous positive airway pressure: evidence for best practice*. World J Pediatr, 2015. 11(3): p. 212-8.
73. Amatya, S., et al., *Weaning of nasal CPAP in preterm infants: who, when and how? a systematic review of the literature*. World J Pediatr, 2015. 11(1): p. 7-13.
74. Todd, D.A., et al., *Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012. 97(4): p. F236-40.
75. Abdel-Hady, H., et al., *Randomized controlled trial of discontinuation of nasal-CPAP in stable preterm infants breathing room air*. Acta Paediatr, 1998. 87(1): p. 82-7.
76. Rastogi, S., et al., *Factors Affecting the Weaning from Nasal CPAP in Preterm Neonates*. Int J Pediatr, 2012. 2012: p. 416073.
77. Wilkinson, D.J., et al., *Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants*. J Perinatol, 2008. 28(1): p. 42-7.
78. Pearce, N., *Analysis of matched case-control studies*. BMJ, 2016. 352: p. i969.
79. Liew, Z., et al., *Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020. 105(1): p. 87-93.
80. Zapf, A., et al., *Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate?* BMC Med Res Methodol, 2016. 16: p. 93.

81. C. Poets, B.B., B. Roth, *Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämie bei Frühgeborenen*. AWMF online, 2014.
82. Njom Nlend, A.E., et al., *[Trends in neonatal mortality of very-low-birth-weight infants between 1998 and 2013 in Essos Hospital, Yaounde, Cameroon]*. Arch Pediatr, 2016. 23(9): p. 895-8.
83. Gopel, W., et al., *Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial*. Lancet, 2011. 378(9803): p. 1627-34.
84. Cao, Z.L., et al., *Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis*. J Chin Med Assoc, 2019.
85. Klebermass-Schrehof, K., et al., *Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity*. Neonatology, 2013. 103(4): p. 252-8.
86. Hedstrom, A.B., A.V. Faino, and M. Batra, *The Silverman Andersen respiratory severity score in the delivery room predicts subsequent intubation in very preterm neonates*. Acta Paediatr, 2020.
87. Shehadeh, A.M.H., *Non-invasive respiratory support for preterm infants following extubation from mechanical ventilation. A narrative review and guideline suggestion*. Pediatr Neonatol, 2019.
88. Doyle, L.W., et al., *Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years*. N Engl J Med, 2017. 377(4): p. 329-337.
89. Taha, D.K., et al., *High Flow Nasal Cannula Use Is Associated with Increased Morbidity and Length of Hospitalization in Extremely Low Birth Weight Infants*. J Pediatr, 2016. 173: p. 50-55 e1.
90. Hoffman, S.B., et al., *Impact of High-Flow Nasal Cannula Use on Neonatal Respiratory Support Patterns and Length of Stay*. Respir Care, 2016. 61(10): p. 1299-304.
91. Heath Jeffery, R.C., et al., *Increased use of heated humidified high flow nasal cannula is associated with longer oxygen requirements*. J Paediatr Child Health, 2017. 53(12): p. 1215-1219.
92. Meny, R.G., et al., *Cardiorespiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home*. Pediatrics, 1994. 93(1): p. 44-9.
93. Burrus, D.R., et al., *The predictive value of intrapartum fetal heart rate abnormalities in the extremely premature infant*. Am J Obstet Gynecol, 1994. 171(4): p. 1128-32.
94. Ketch, T., et al., *Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia*. Circulation, 2002. 105(21): p. 2518-23.
95. Gee, A.H., et al., *Predicting Bradycardia in Preterm Infants Using Point Process Analysis of Heart Rate*. IEEE Trans Biomed Eng, 2017. 64(9): p. 2300-2308.
96. Schmid, M.B., et al., *Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants*. Neonatology, 2015. 107(2): p. 137-46.
97. Upton, C.J., A.D. Milner, and G.M. Stokes, *Episodic bradycardia in preterm infants*. Arch Dis Child, 1992. 67(7 Spec No): p. 831-4.
98. Henderson-Smart, D.J., M.C. Butcher-Puech, and D.A. Edwards, *Incidence and mechanism of bradycardia during apnoea in preterm infants*. Arch Dis Child, 1986. 61(3): p. 227-32.
99. Poets, C.F., *Intermittent hypoxia and long-term neurological outcome: How are they related?* Semin Fetal Neonatal Med, 2020. 25(2): p. 101072.
100. Gregory, G.A., et al., *Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure*. N Engl J Med, 1971. 284(24): p. 1333-40.
101. De Paoli, A.G., et al., *Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD002977.
102. Henderson-Smart, D.J., *The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies*. Aust Paediatr J, 1981. 17(4): p. 273-6.
103. Eichenwald, E.C., A. Aina, and A.R. Stark, *Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks*. Pediatrics, 1997. 100(3 Pt 1): p. 354-9.
104. Shetty, S., et al., *Changes in the use of humidified high flow nasal cannula oxygen*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016. 101(4): p. F371-2.

105. Behnke, J., et al., *Non-Invasive Ventilation in Neonatology*. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(11): p. 177-183.
106. Miyake, F., et al., *Management of bronchopulmonary dysplasia in Japan: A 10-year nationwide survey*. *Pediatr Neonatol*, 2019.
107. Glass, H.C., et al., *Outcomes for extremely premature infants*. *Anesth Analg*, 2015. 120(6): p. 1337-51.
108. Abdel-Hady, H., B. Shouman, and H. Aly, *Early weaning from CPAP to high flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: a randomized controlled trial*. *Early Hum Dev*, 2011. 87(3): p. 205-8.
109. Choi, Y.B., et al., *Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study*. *J Pediatr*, 2018. 194: p. 34-39 e3.
110. Deutschland, S.B. *Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung*. 2019; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html>.
111. Williams, E., et al., *Prolonged ventilation and postnatal growth of preterm infants*. *J Perinat Med*, 2019. 48(1): p. 82-86.
112. Cresi, F., et al., *Enteral Nutrition Tolerance And REspiratory Support (ENTARES) Study in preterm infants: study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 2019. 20(1): p. 67.
113. Rigo, J., et al., *Growth and Nutritional Biomarkers of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 65(4): p. e83-e93.
114. Lucas, A., *Programming by early nutrition in man*. *Ciba Found Symp*, 1991. 156: p. 38-50; discussion 50-5.
115. Koletzko, B., *Early nutrition and its later consequences: new opportunities*. *Adv Exp Med Biol*, 2005. 569: p. 1-12.
116. Su, B.H., *Optimizing nutrition in preterm infants*. *Pediatr Neonatol*, 2014. 55(1): p. 5-13.
117. Symonds, M.E., et al., *Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies*. *Ann Nutr Metab*, 2013. 62(2): p. 137-45.
118. McCord, F.B., et al., *Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome*. *Arch Dis Child*, 1988. 63(1): p. 10-6.
119. Kugelman, A., et al., *Less is More: Modern Neonatology*. *Rambam Maimonides Med J*, 2018. 9(3).
120. Fogarty, M., et al., *Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 218(1): p. 1-18.
121. *Committee Opinion No. 648 Summary: Umbilical Cord Blood Banking*. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(6): p. 1323-1324.
122. Kim, S.J., et al., *Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance*. *Surv Ophthalmol*, 2018. 63(5): p. 618-637.
123. Powers, W.F. and J.D. Clemens, *Prognostic implications of age at detection of air leak in very low birth weight infants requiring ventilatory support*. *J Pediatr*, 1993. 123(4): p. 611-7.
124. Klinger, G., et al., *Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants*. *Pediatr Crit Care Med*, 2008. 9(4): p. 398-402.
125. Bhat Yellanthoor, R. and V. Ramdas, *Frequency and intensive care related risk factors of pneumothorax in ventilated neonates*. *Pulm Med*, 2014. 2014: p. 727323.
126. Poets, C.F., et al., *Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants*. *JAMA*, 2015. 314(6): p. 595-603.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Silverman-Andersen Score.....	10
Abbildung 2: CICADA Kriterien	25
Abbildung 3: Patientenrekrutierung	32
Abbildung 4: Dauer insgesamt	34
Abbildung 5: Dauer NIV insgesamt	35
Abbildung 6: Dauer ab korrigiert 30+0 SSW	36
Abbildung 7: Gestationsalter bei Beendigung Beatmung	37
Abbildung 8: Dauer der PEEP relevanten Beatmung.....	38
Abbildung 9: Dauer NIPPV Beatmung	39
Abbildung 10: Dauer CPAP Beatmung.....	40
Abbildung 11: Dauer NAVA Beatmung	41
Abbildung 12: Dauer HFNC Beatmung	42
Abbildung 13: Dauer HFNC Beatmung ohne PEEP Relevanz	42
Abbildung 14: Dauer Sauerstoffbedarf	43
Abbildung 15: Dauer Krankenhausaufenthalt	44
Abbildung 16: Korrelation Krankenhausaufenthalt - Dauer der nicht-invasiven Beatmung Gruppe A	45
Abbildung 17: Korrelation Krankenhausaufenthalt - Dauer der nicht-invasiven Beatmung Gruppe B	45
Abbildung 18: Gewicht bei Entlassung	46
Abbildung 19: Gewicht mit korrigiert 34 + 0 SSW	47
Abbildung 20: Kalorienzufuhr mit korrigiert 34 + 0 SSW	48
Abbildung 21: Kalorienzufuhr mit korrigiert 34 + 0 SSW	48
Abbildung 22: Eiweißzufuhr mit 34 + 0 SSW	49
Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramm von Pflege – Doktorand	50
Abbildung 24: Bland-Altman-Diagramm von Doktorand – Oberärztin.....	50
Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramm von Pflege - Oberärztin	51
Abbildung 26: Komplikationsrate in der prospektiven und retrospektiven Gruppe.....	52
Abbildung 27: Weaning Anteile.....	53
Abbildung 28: Weaning nach Wochentag.....	54
Abbildung 29: Ursachen für ausbleibendes Weaning in der prospektiven Gruppe.....	56

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Komplikationen [2]	19
Tabelle 2: Potentielle Komplikationsbilder einer maschinellen Beatmung Frühgeborener [23]	23
Tabelle 3: Patientenkollektiv	33
Tabelle 4: Anwendung der Beatmungsformen.....	33
Tabelle 5: Übersicht Komplikationen in der prospektiven Gruppe.....	52
Tabelle 6: Absolute Häufigkeit der Ursachen für ausbleibendes Weaning.....	56

11. Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény für die Vergabe des interessanten Themas und die sehr gute und motivierende Betreuung. Zudem möchte ich besonders Frau PD Dr. Claudia Nussbaum danken für Ihre Geduld, Aufopferung für diese Studie und die großartige Unterstützung.

Ein großer Dank gilt auch dem Ärzte- und Pflorgeteam der Frühgeborenenintensivstation der Frauenklinik in der Maistraße, die mich bei der Patientengewinnung und bei der Erhebung der Daten immer unterstützten und mir die Zeit und Ruhe für Durchführung meiner Studie gegeben haben.

Ohne das Einverständnis der Eltern der Frühgeborenen wäre meine Studie nicht möglich gewesen. Ich danke Ihnen hiermit für Ihre Offenheit gegenüber meiner Studie trotz Ihrer häufig nicht einfachen persönlichen Situation. Ein besonderer Dank gilt den Eltern, welche in die Videodokumentation ihrer Kinder eingewilligt haben. Ohne dieses Einverständnis wäre eine Untersuchung der Interrater Reliabilität nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch noch bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Freundin, die mir während der Durchführung der Studie, der Auswertung und auch bei der Erstellung der Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen und Verständnis zeigten, wenn ich kurzfristig zur Erhebung eines neuen Patienten in die Klinik musste.

12. Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Lengauer, Maximilian Michael

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

Nicht-invasive Beatmung bei Frühgeborenen – Evaluation einer Score-basierten
Weaningstrategie

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.

Maximilian Lengauer
Unterschrift Doktorand/in

München, 15.02.2022
Ort, Datum