

Diplomarbeit

**Infant Respiratory Distress Syndrome –
einst und jetzt**

eingereicht von

Jasmin Tahhan

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Landeskrankenhaus Leoben

Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Prim. Dr. med. univ. Reinhold Kerbl

Graz, am 21.06.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.06.2023

Jasmin Tahhan eh.

Danksagungen

Mein allergrößter und unbeschreiblicher Dank gebührt Allah, dem Allerbarmer, dem Barmherzigen!

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Prim. Dr. med. univ. Reinhold Kerbl für die kompetente Unterstützung und Geduld bei der Auswahl des Themas und während der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Er hatte stets ein offenes Ohr und war immer erreichbar.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem geliebten Ehemann, der mir immer mit hilfreichen Ratschlägen und aufmunternden Worten zur Seite stand.

Mein größter Dank gebührt meinen liebevollen Eltern, die immer an mich geglaubt haben, mich das gesamte Studium unermüdlich stets mit motivierenden Worten durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben und es mir überhaupt ermöglicht haben, das Studium gut zu absolvieren. Ihr habt mir all das hier ermöglicht, vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung	10
Abstract.....	12
1. Einleitung.....	13
1.1. Aufbau und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	13
1.2. Lungenentwicklung.....	13
1.2.1. Pränatale Lungenentwicklung	13
1.2.2. Postnatale Lungenentwicklung und Adaption.....	15
1.3. Neonatales Atemnotsyndrom.....	16
1.4. Infant Respiratory Distress Syndrome	17
1.4.1. Definition	17
1.4.2. Klinik.....	17
1.5. Pathogenese und Pathophysiologie.....	18
1.6. Bestandteile und Funktion von Surfactant	19
1.7. Risikofaktoren.....	20
1.7.1. Frühgeburtlichkeit	20
1.7.2. Gestationsdiabetes und Prägestations-Diabetes	22
1.7.3. Mekonium-Aspirationssyndrom.....	23
1.7.4. Genetik	23
1.7.5. Kaiserschnitt.....	25
2. Material und Methoden.....	27
3. Inzidenz und Mortalität.....	28
4. Diagnostik.....	30
4.1. Diagnostik früher	30
4.2. Diagnostik heute	32
4.2.1. Anamnese	32
4.2.2. Klinische Untersuchung	33
4.2.3. Laborauswertungen	34
4.2.4. Echokardiographie	35

4.2.5.	Röntgen	35
4.2.6.	Lungultraschall	37
4.2.7.	Vorteile des Lungultraschalls	40
5.	Komplikationen	43
5.1.	Bronchopulmonale Dysplasie	43
5.2.	Pathogenese.....	44
5.3.	„New“ BPD.....	44
5.4.	Prävention und Therapie	45
5.4.1.	Koffein	45
5.4.2.	Vitamin A	46
5.4.3.	Azithromycin.....	47
5.4.4.	Glukokortikoide	47
5.4.5.	Surfactant	49
6.	Therapie	51
6.1.	Einführung von Surfactant vor 30 Jahren	51
6.2.	Therapie früher.....	53
6.3.	Aktuelles Management des IRDS	58
6.3.1.	Pränatale Versorgung und aktuelle Empfehlungen zur Lungenreifung	58
6.3.2.	Versorgung im Kreißsaal	59
6.3.3.	Analgetika und Sedativa.....	60
6.3.4.	Surfactant-Therapie	60
6.3.5.	Neue Methoden der Surfactant-Applikation	62
6.3.5.1.	INSURE	63
6.3.5.2.	LISA	64
6.3.5.3.	Methoden im Vergleich.....	67
6.3.5.4.	Aerosolinhalation	69
6.3.6.	Sauerstoff-Supplementierung.....	70
6.3.7.	Nichtinvasive Beatmungsformen	71
6.3.8.	Mechanische Beatmung	72
6.3.9.	Maßnahmen zur Unterstützung von Weaning.....	74
6.3.10.	Supportive Maßnahmen	74
7.	Diskussion.....	76
8.	Conclusio	81
9.	Literaturverzeichnis	82

Abkürzungen und deren Erklärung

ACS	antenatal corticosteroids / pränatale Kortikosteroide
AMP	Adenosinmonophosphat
APGAR ¹	Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration
AUC	area under the curve
BiPAP	Biphasischer Positiver Atemwegsdruck
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
CDP	continuous distending pressure / kontinuierlicher Distentionsdruck
Ch	Einheit Charrière
cm H ₂ O	Zentimeter-Wassersäule
(C)PAP	(continuous) positive airway pressure / (kontinuierlicher) positiver Atemwegsdruck
CRIB	clinical risk index for babies
DLP	double lung point
ELBWI	extremely low birth weight infants
ELGAN	extremely low gestational age newborns
EPT	early preterm
et al.	et alii / und andere
etc.	et cetera, und so weiter
FEV1	forced expiratory pressure in 1 second / Einsekundenkapazität
FiO ₂	fraction of inspired oxygen / inspiratorische Sauerstofffraktion
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCS	glucocorticosteroids / Glukokortikoide
HNFC	high flow nasal cannula / High-Flow Sauerstofftherapie
IL-6	Interleukin-6
(I)MV	(invasive) mechanical ventilation / invasive Beatmung
INSURE	Intubate, Surfactant, Extubate
(I)RDS	(infant) respiratory distress syndrome
IVH	Intraventrikuläre Blutung
LISA	less invasive surfactant administration

¹ eigentlich ist dieser Begriff nach Virginia Apgar (Anästhesistin) benannt

LUS	lung ultrasound / Lungenultraschall
MIST	minimally invasive surfactant therapy
MSAF	meconium-stained amniotic fluid / Mekonium-gefärbtes Fruchtwasser
NAVA	neurally adjusted ventilator assist
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit
NIPPV	nasal intermittend positive pressure ventilation
nLUS	neonatal lung ultrasonography
nXR	neonatal X-ray
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PAP	positive Airway Pressure / positiver Atemwegsdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH-Wert	lat. pondus hydrogenii / potentia hydrogenii
post conceptionem	nach der Befruchtung
post menstrationem	nach der Menstruation
post partum	nach der Geburt
PPROM	preterm premature rupture of the membranes
RCT	randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
SP	Surfactant-Protein
SPO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
sub partu	während der Geburt
TcPO ₂	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TTN	Transiente Tachypnoe des Neugeborenen
VEPT	very early preterm
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildung von Lungenknospen in der Embryonalperiode	14
Abbildung 2: Lungenentwicklung: Embryonale bis pseudoglanduläre Phase.....	15
Abbildung 3: Lungenentwicklung: Kanalikuläre bis sakkuläre Phase.....	15
Abbildung 4: feingranuläres Erscheinungsbild im Thorax-Röntgen (links), "weiße Lunge" im Thorax-Röntgen (rechts)	37
Abbildung 5: Transthorakale Erscheinungsmuster im Ultraschall bei RDS.....	40
Abbildung 6: Sternale Zugkraft	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung nach dem Gestationsalter	20
Tabelle 2: Einteilung nach dem Geburtsgewicht.....	21
Tabelle 3: Klinisches RDS Scoring System	31
Tabelle 4: Einteilung des Schweregrades bei RDS	33
Tabelle 5: Radiologische Stadieneinteilung nach Couchard und Giedion	36
Tabelle 6: Ultraschall-Muster bei normaler Lunge	39
Tabelle 7: Ultraschall-Muster bei pathologischer Lunge	39
Tabelle 8: In klinischen Studien verwendete Surfactants.....	52
Tabelle 9: Fortschritte in der RDS-Therapie	57
Tabelle 10: In 2018 zugelassene tierische Surfactantpräparate in Europa	61

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Rate an Frühgeburten ist in den letzten Jahren gestiegen. Eine häufige und ernste Komplikation der Frühgeborenen stellt das Infant Respiratory Distress Syndrome dar, das ein Atemversagen als Folge eines Surfactant-Mangels beschreibt. Prävention, Diagnostik und Therapie sind daher für das Outcome sehr entscheidend und lebensrettend. Nach wie vor wurde kein anderes Medikament dermaßen gezielt und speziell für eine Erkrankung entwickelt wie Surfactant. Mit der Einführung des Surfactants begann ein großer Durchbruch in der Therapie des IRDS, welcher sich über die Jahrzehnte stetig deutlichen Verbesserungen unterzogen hat.

Zielsetzung: Ziel dieser Diplomarbeit ist es diese Fortschritte von der Vergangenheit bis heute in den Diagnostikmethoden sowie Therapieverfahren darzustellen und auch auf präventive Maßnahmen einzugehen. Die heutigen Therapieverfahren (INSURE, LISA) werden einander gegenübergestellt, vergleichend analysiert und die unterschiedlichen Standpunkte der Autor*innen diskutiert. Die Fragestellung setzt sich damit auseinander, welche Methode der Diagnostik zu einer genauen, schnellen Diagnose und welche Therapiemethoden zu einer besseren Prognose führt.

Material und Methoden: Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um einen Literaturreview. Die spezifische Literaturrecherche basiert zum größten Teil aus wissenschaftlichen Studien, Metaanalysen und Reviews der Meta-Datenbank der US National Library for Medicine über die Internetplattform PubMed.gov und der Suchmaschine Google Scholar. Weiters wurden Leitlinien sowie Fachbücher herangezogen. Anhand der Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der European Consensus Guidelines werden die derzeitige Vorgehensweise sowie Empfehlungen bei drohender Frühgeburt und Atemnotsyndrom geschildert.

Resultate: In den 1970er Jahren umfasste das Therapiekonzept aufgrund noch nicht bekannter gezielter Therapie die Sauerstoffgabe, die Korrektur des Säure-Basen-Haushalts, und Allgemeinmaßnahmen wie ausreichende Wärme, Ernährung und Asepsis. Mit der Entdeckung des Surfactants entstanden vorerst aus der Standardmethode (Intubation, Surfactant-Gabe und mechanische Beatmung) zwei dominierende Methoden (INSURE und LISA) mit dem Ziel die Invasivität zu minimieren. Beide Methoden erwiesen sich in Studien

als sicher und effektiv, wobei die Wahl der Methode abhängig vom Zentrum und von der Erfahrung des*der jeweiligen Arztes*Ärztin erfolgt.

Schlussfolgerung: Nach Surfactant-Einführung und mit neuen Methoden der Verabreichung (LISA) konnte die Mortalität von 50 % – 70 % in den 1970er Jahren auf unter 10 % gesenkt werden. Die Häufigkeit der BPD blieb aufgrund einer verbesserten Überlebensrate extrem Frühgeborener über die letzten 20 Jahre nahezu unverändert mit einer Inzidenz zwischen 32 % und 45%.

Abstract

Background: The rate of premature births has increased in recent years. Infant Respiratory Distress Syndrome is a frequent and serious complication of premature babies. Prevention, diagnostic and therapy are therefore very crucial and lifesaving for the outcome. No other drug has been developed specifically for a disease like Surfactant. The introduction of surfactant marked a major breakthrough in the treatment of IRDS, which has undergone continuous improvement over the decades.

Objective: The aim of this diploma thesis is to present these advances from the past to the present in the diagnostic methods and therapeutic procedures and to discuss preventive measures. The current treatment methods (INSURE, LISA) are compared and the different points of view of the authors are discussed. The research question is which diagnostic method leads to an exact diagnosis and which therapeutic method leads to a better prognosis.

Material and Methods: This diploma thesis is a literature review. The specific literature search is mostly based on scientific studies, meta-analyses and reviews of the meta-database of the US National Library for Medicine via the website PubMed.gov and the search engine Google Scholar. Guidelines and specialist books were also used. Based on the guidelines of the Austrian Society for Gynaecology and Obstetrics and the European Consensus Guidelines, the current procedure and recommendations for imminent premature birth and respiratory distress syndrome are described.

Results: In the 1970s, the therapeutic concept included oxygenation, correction of the acid-base balance and general measures such as adequate heat, nutrition and asepsis due to unknown targeted therapy. With the discovery of surfactant, two dominant methods (INSURE and LISA) emerged from the standard method (intubation, surfactant administration and mechanical ventilation) with the aim of minimizing invasiveness. Both methods have been shown to be safe and effective in studies and the choice of method depends on the centre and the experience of the respective doctor.

Conclusion: Following the introduction of surfactant and new methods of administration (LISA), mortality was reduced from 50 % to 70 % in the 1970s to less than 10 %. The incidence of BPD remained virtually unchanged over the past 20 years, with an incidence ranging from 32 % to 45 %, due to improved survival of extremely premature babies.

1. Einleitung

Atemnot ist eine weit verbreitete Komplikation der Neugeborenen, betrifft bis zu 7 % aller termingerecht geborenen Säuglingen und tritt bereits bei mäßiger Frühgeburtlichkeit zunehmend häufiger auf. Präventive und therapeutische Maßnahmen für einige der häufigsten zugrundeliegenden Ursachen sind gut untersucht und können, wenn sie umgesetzt werden, die Komplikationen der Erkrankung verringern. Das Versagen, Symptome zu erkennen und die jeweilige Ursache der Atemnot zu behandeln, kann bei Neugeborenen zu kurz- und langfristigen Folgen einschließlich chronischer Lungenerkrankungen, Atemstillstand und sogar Tod führen. (1) Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben erfordert schnelle, komplexe und gut koordinierte Schritte, um das Überleben der Neugeborenen zu gewährleisten. (2)

1.1. Aufbau und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In einem vorangestellten Teil dieser Arbeit erfolgt eine Auseinandersetzung mit diversen Risikofaktoren und der Entstehung des Surfactant-Mangel-Syndroms. Die Mechanismen der Entstehung verdeutlichen in weiterer Folge die präventiven und therapeutischen Maßnahmen dieser Erkrankung. Der Kern dieser Arbeit besteht darin, die Fragestellung, welche Methoden der Diagnostik und Therapie zu einer besseren Prognose führen, zu analysieren und dadurch die Komplikationen zu minimieren. Neue Methoden in der Diagnostik und Therapie werden den vorangegangenen gegenübergestellt und deren Herausforderungen aufgezeigt.

1.2. Lungenentwicklung

1.2.1. Pränatale Lungenentwicklung

Die pränatale Lungenentwicklung läuft in fünf Phasen ab, wobei sich die jeweiligen Zeiträume miteinander überschneiden. Diese können in Wachstum und anschließende Reifung gegliedert werden. (2,3) Aus embryologischer Sicht entsteht die Lunge aus dem den Vorderdarm bildenden Entoderm sowie dem Mesoderm und beginnt sich am 22. – 25. Tag post conceptionem zu entwickeln. Im Rahmen der Entwicklung formt sich die Lunge in der

ersten Phase – der embryonalen Phase – als ventrale Protrusion aus dem fetalen Ösophagus, teilt sich und bildet anfangs die Hauptbronchien (siehe Abbildung 1), später die subsegmentalen Bronchien und schließt mit der Entwicklung der pulmonalen Vaskularisation ab. Es folgen darauf die pseudoglanduläre Phase für die Anlage aller präaziniären Atemwege (siehe Abbildung 2), die kanalikuläre Phase für die Bildung der Lungenazini und Blut-Gas-Schranke und letztlich die sakkuläre und alveoläre Phase für die Entwicklung der respiratorischen Bronchiolen und Alveolen (siehe Abbildung 3). Im Zuge der kanalikulären Phase beginnt ab der 22. – 24. Schwangerschaftswoche (SSW) die Differenzierung der Typ II Pneumozyten, welche Surfactant im endoplasmatischen Retikulum bilden und vor der Freisetzung in die Alveolen in den Lamellarkörpern speichern. Ab der 35. SSW liegen ausreichende Mengen an Surfactant vor. (4) Neugeborene weisen bei der Geburt während oder am Ende dieser Phase deswegen sowohl noch eine unreife Struktur der Atemwege als auch einen Mangel an Surfactant auf. (3) Während der Entwicklung sezernieren distale pulmonale Epithelzellen aktiv eine Chlorid-reiche Flüssigkeit in den Bronchialbaum, wodurch die fetalen Lungen im Vergleich zu postnatal hyperexpandiert sind. Die Anwesenheit dieser Flüssigkeit, welche kurz vor der Geburt aufgrund der vermehrten Surfactant-Produktion als Antwort auf die hohen Kortisol-Werte am Ende des dritten Trimesters in hoher Menge vorhanden ist, stimuliert die Lungenentwicklung. (2)

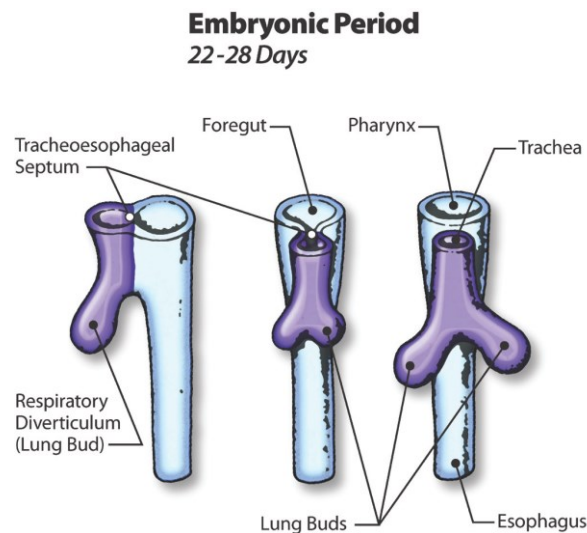


Abbildung 1: *Bildung von Lungenknospen in der Embryonalperiode (3)*
(Mit freundlicher Genehmigung von Lori Baas Rubarth, PhD, NNP-BC)

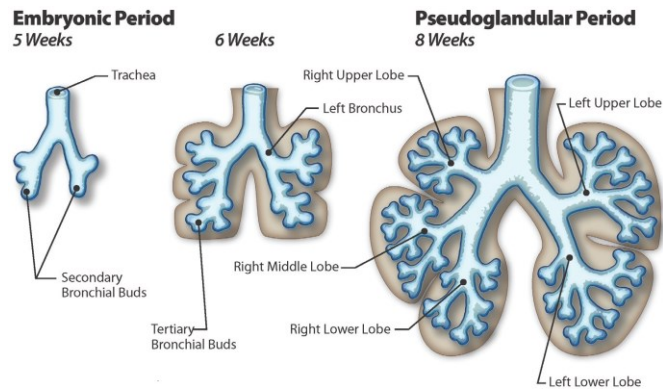


Abbildung 2: Lungenentwicklung: Embryonale bis pseudoglanduläre Phase (3)
 (Mit freundlicher Genehmigung von Lori Baas Rubarth, PhD, NNP-BC)

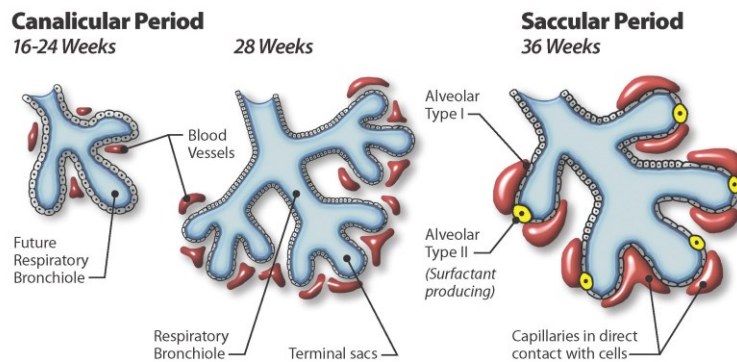


Abbildung 3: Lungenentwicklung: Kanalikuläre bis sakkuläre Phase (3)
 (Mit freundlicher Genehmigung von Lori Baas Rubarth, PhD, NNP-BC)

1.2.2. Postnatale Lungenentwicklung und Adaption

Nach der Geburt muss sich die intrauterin flüssigkeitsgefüllte Lunge innerhalb weniger Atemzüge mit Luft füllen und der intrauterin hohe pulmonale Gefäßwiderstand für eine ausreichende pulmonale Perfusion gesenkt werden. Die Flüssigkeitsresorption in den Alveolen beginnt schon einige Tage vor der Geburt, vermutlich durch erhöhte Kortisol- und Schilddrüsenhormonwerte gesteuert und durch die Wehen verstärkt. Mit dem ersten Atemzug wird die Lunge großteils mit Luft gefüllt, wodurch der übrige Flüssigkeitsfilm an der Alveolarwand resorbiert und der pulmonale vaskuläre Widerstand gesenkt wird. Die

Folge einer späten Flüssigkeitsresorption ist die transiente Tachypnoe bei Neugeborenen (TTN) oder ein Surfactant-Mangel, der zu einem Kollaps der Alveolen führt. Eine notwendige mechanische Beatmung, hohe Sauerstoffkonzentrationen, aber auch nosokomiale pulmonale Infektionen stellen für das unreife Lungengewebe schädigende Einflüsse dar und bedingen einen postnatalen Stillstand der Lungenentwicklung. (2,5)
Frühgeborene haben im Verhältnis zum Körpergewicht ein geringeres Lungenvolumen und eine verzögerte Flüssigkeitsresorption in der Lunge. (2)

1.3. Neonatales Atemnotsyndrom

Zwar setzt sich diese Arbeit ausschließlich mit dem Infant Respiratory Distress Syndrome, auch bekannt als Surfactant-Mangel-Syndrom, auseinander, jedoch sollen einleitend zum besseren Verständnis einige Ursachen des Lungenversagens beim Neu- und Frühgeborenen beleuchtet werden. Diese werden unter dem Überbegriff „neonatales Atemnotsyndrom“ oder „Respiratory Distress“ zusammengefasst und zeigen als Leitsymptom eine erhöhte Atemarbeit, die sich unter anderem in Form von Tachypnoe, Nasenflügeln, interkostalen sowie sternalen Einziehungen oder expiratorischem Stöhnen präsentiert. Von einer Tachypnoe spricht man bei Neugeborenen (deren physiologische Atemfrequenz bei 30 bis 60 liegt) bei mehr als 60 Atemzügen pro Minute. (1,6)

Weitere klinische Manifestationen sind Apnoe, Zyanose, mangelnde Nahrungsaufnahme und inspiratorischer Stridor. Als häufigste Ursachen dieser Atemstörungen sind die TTN, das Respiratory Distress Syndrome und das Mekonium Aspirationssyndrom zu nennen. Zu den seltenen, aber bedeutenden Differentialdiagnosen zählen Pneumonie, Pneumothorax, persistierende pulmonale Hypertension, ebenso wie extrapulmonale Ursachen wie kongenitale Herzerkrankungen oder neurologische Abnormalitäten. Das neonatale Atemnotsyndrom tritt bei ca. 7 % aller Neugeborenen auf und führt bei schwerer Verlaufsform, unabhängig von der Ursache, unerkannt oder unbehandelt zu Lungenversagen und Herzstillstand. (7)

Die Risikofaktoren für ein Lungenversagen der Neugeborenen umfassen Frühgeburt, primäre Sectio, Gestationsdiabetes, mekoniumhaltiges Fruchtwasser, mütterliche Chorioamnionitis sowie pränatale sonographische Auffälligkeiten wie Oligohydramnion oder strukturelle Anomalien der Lunge. Gestationsdiabetes stellt insofern einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms dar, da es aufgrund der Makrosomie des Fetus

zu einer verzögerten Lungenreifung kommt. Im Rahmen einer Sectio entfällt der erhöhte Glukokortikoid-Spiegel, welcher als Reaktion auf die Wehen und den Stress bei vaginalem Geburtsweg vorkommt. Dieser trägt im Normalfall zu einer verbesserten Lungenreife und Surfactant-Verteilung bei. (1,7)

1.4. Infant Respiratory Distress Syndrome

1.4.1. Definition

Eine der häufigsten Ursache der neonatalen Atemstörung ist das Infant Respiratory Distress Syndrome, kurz IRDS, früher als hyaline Membrankrankheit bekannt. Charakteristisch für diese Erkrankung ist der primäre Surfactant-Mangel in einer anatomisch unreifen Lunge, der sich beim Frühgeborenen mit dem klinischen Bild einer neonatalen Atemstörung präsentiert.(6)

Bei termingerechten Neugeborenen kann das RDS in drei Typen eingeteilt werden. Der erste Typ beschreibt ein akutes Lungenversagen als Folge eines pulmonalen oder nicht-pulmonalen Ereignisses, darunter hypoxisch-ischämische Ereignisse, Mekoniumaspiration, Schock, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung und pulmonale Hypertonie. Infolgedessen kommt es zu einer Lungenschädigung, Beeinträchtigung der Surfactantproduktion bis zu einer Erhöhung des Totraumvolumens. Das „Infant Respiratory Distress Syndrome“ als zweiter Typ tritt häufig nach elektiven Kaiserschnittgeburten auf. Der dritte Typ von RDS bei Säuglingen steht im Zusammenhang mit erblichen Störungen des Surfactant-Stoffwechsels, die selten sind und mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden sind. (8)

1.4.2. Klinik

Das IRDS, wie auch alle anderen neonatalen Atemwegsstörungen, geht mit einer verminderten Lungencompliance und folglich einer Abnahme im Atemzugvolumen einher. Um ein normales Atemzeitvolumen aufrechtzuerhalten, muss die Atemfrequenz steigen, welches das Symptom Tachypnoe erklärt. Meistens verschlechtert sich die Tachypnoe innerhalb der ersten beiden bis zu 48 Stunden, und die Symptomatik beginnt sich mit der Bildung von endogenem Surfactant nach 72 Stunden zu verbessern. Inspiratorische

Retraktionen, erkennbar an der Verwendung der Atemhilfsmuskulatur im Nacken oder Abdomen, sind ebenso Ausdruck einer pathologisch verminderten Compliance der Lunge in Verbindung mit dem weichen Thoraxskelett. Mit diesem Mechanismus versucht das Neugeborene einen hohen negativen intrathorakalen Druck herzustellen, um die Lunge zu öffnen. Nasenflügeln stellt einen Kompensationsmechanismus dar, der durch einen vergrößerten Durchmesser der oberen Atemwege zu einer Verringerung des Atemwiderstands führt. (1,3,6)

Im Bemühen, eine adäquate funktionelle Residualkapazität, welche die Alveolen vor dem Kollabieren schützen soll, aufrechtzuerhalten, entsteht bei gleichzeitig verminderter Lungencompliance und partiellem Glottisverschluss ein expiratorisches Stöhnen. Da der Säugling die Expirationsphase gegen die partiell verschlossene Glottis verlängert, kommt es zu einem erhöhten Residualvolumen und folglich bleiben die Atemwege offen. Frühgeborene mit RDS zeigen bei der Auskultation ein abgeschwächtes Atemgeräusch als Folge der Atelektase der Alveolen und Rasselgeräusche sowie Knistern, wenn sich die Lungenbläschen bei der Inspiration öffnen. (3)

Infolge der Mikrozirkulationsstörungen kommt es zu einem blass-grauen Hautkolorit, Temperaturinstabilität und Zyanose bei insuffizienter Behandlung. All diese Symptome setzen typischerweise unmittelbar nach der Geburt oder innerhalb der ersten 3 – 4 Stunden post partum ein. (5)

1.5. Pathogenese und Pathophysiologie

Surfactant, ein Lipoproteinmolekül aus Phospholipiden, Cholesterol und Surfactant-Proteinen, hat die Aufgabe die Oberflächenspannung innerhalb der Alveolen zu reduzieren, mit dem Ziel einen optimalen Gasaustausch zu gewährleisten. Einhergehend mit der reduzierten Oberflächenspannung sinkt die notwendige Menge an Druck für die Öffnung der Alveolen. Dadurch wird die Belüftung der Alveolen erleichtert, ein Alveolarkollaps in der Expiration verhindert und die Lunge am Ende der Expiration offengehalten. Somit spielt Surfactant eine Rolle im Erhalt der funktionalen Residualkapazität (FRC). Ein Mangel an Surfactant vermindert die Lungencompliance, wodurch die Inzidenz für Atelektasen in den Alveolen steigt. Im Normalfall ist das Verhältnis zwischen Perfusion und Ventilation an den Alveolen ausgeglichen. Bei einem Alveolarkollaps passiert das Blut die Alveole ohne

erfolgreichen Gasaustausch. Surfactant-Mangel bewirkt dadurch ein intrapulmonales Shunting, das zu Hypoxämie, Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führt. Bei weiterer Progression der Erkrankung kann eine pulmonale Vasokonstriktion, der sogenannte Euler-Liljestrand-Reflex, provoziert werden. Dieser bedingt einen erhöhten pulmonalen Widerstand und einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene (Foramen ovale) und über den Ductus arteriosus. Diese Reaktionskaskade verstärkt wiederum das Missverhältnis zwischen Perfusion und Ventilation in den Lungen, und das Neugeborene wird zyanotisch und hypotensiv. In diesem Circulus vitiosus treten aufgrund der erhöhten alveokapillären Permeabilität eiweißreiche Serumbestandteile in die Gasaustauschräume und bilden hyaline Membranen. (3,6)

1.6. Bestandteile und Funktion von Surfactant

Surfactant setzt sich biochemisch ungefähr zu 90 % aus Lipiden (Phospholipiden und Cholesterol) und zu 10 % aus Proteinen, den vier Apoproteinen SP-A, SP-B, SP-C, SP-D, eingeteilt in zwei Gruppen nach Molekulargewicht und weiteren vom Serum stammenden Proteinen, zusammen. Speziell die Hauptkomponente, Dipalmitoylphosphatidylcholin (Lecithin), hat die Eigenschaft die Oberflächenspannung zu reduzieren. (9) Bei Säuglingen mit RDS zeigt sich quantitativ eine verminderte Menge an Lecithin und ein vollständiges Fehlen von Phosphatidylcholin. Zur Identifizierung eines ausgereiften Surfactantsystems und Lungenreife von Frühgeborenen wird der Lecithin-Sphingomyelin Quotient bestimmt. Während Surfactant ständig in das Fruchtwasser sezerniert wird, bleibt der Sphingomyelingehalt im Verlauf der Schwangerschaft konstant. Ein Wert von $> 2:1$ deutet auf ein ausgereiftes Surfactantsystem hin. Dem Surfactant kommen auch immunologische Funktionen zu, um die Lunge vor Verletzungen und Infektionen, die durch inhalierte Partikel und Mikroorganismen ausgelöst werden, zu schützen. Diese Aufgabe übernehmen vor allem die hydrophilen hochmolekularen Apoproteine SP-A und SP-D, während die hydrophoben niedermolekularen SP-B und SP-C für die Verbesserung der Absorption und Ausbreitung der Surfactantphospholipide zuständig sind. (5) Zudem ist SP-A an der Regulation von Synthese, Sekretion und Recycling der Surfactantphospholipide beteiligt. (10)

Abnormitäten im SP-A Level wurden bei einigen Erkrankungen, darunter auch bei RDS, festgestellt. Bei diabetischen Müttern konnte im Fruchtwasser eine reduzierte Menge an

SP-A nachgewiesen werden, wodurch das Risiko für ein RDS steigt. Bei Patient*innen mit RDS zeigte sich auch ein vermindertes SP-A im Trachealsekret. (10)

1.7. Risikofaktoren

Nicht nur ein Mangel an Surfactant bei der Geburt bzw. die Unfähigkeit Surfactant zu regenerieren bedingen ein RDS, sondern auch bestimmte andere Erkrankungen wie Gestationsdiabetes oder das Mekonium-Aspirationssyndrom können dazu beitragen. (3)

1.7.1. Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeborene bezeichnet man jene Neugeborenen, die vor der vollendeten 37. SSW geboren werden. Die Rate an Frühgeburten in Europa liegt bei 5 – 9 % und in den USA bei 12 – 13%. Trotz zunehmender Kenntnisse über Risikofaktoren und Mechanismen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und der Einführung zahlreicher öffentlicher und medizinischer Maßnahmen zur Verringerung, ist die Frühgeburtenrate in den letzten Jahren gestiegen. Frühgeburtlichkeit bedingt 75 % der perinatalen Mortalität und mehr als die Hälfte der Langzeitmorbidity. Zu den Ursachen der Frühgeburtlichkeit gehören vorzeitige Wehen mit intakter Membran, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom und Mehrlingsschwangerschaften. In 35 – 40 % der Fälle ist eine Frühgeburt aufgrund mütterlicher und fetaler Indikationen indiziert und wird dementsprechend eingeleitet. (5,11) Die Einteilung der Frühgeburt erfolgt sowohl nach dem Gestationsalter als auch nach dem Geburtsgewicht, wie in den folgenden Tabellen 1 und 2 beschrieben wird. (12)

Schwangerschaftswoche	Bezeichnung
< 28. SSW	Extreme Frühgeburt
< 32. SSW	Schwere Frühgeburt
< 34. SSW	Moderate Frühgeburt
< 36. SSW	Späte Frühgeburt

Tabelle 1: Einteilung nach dem Gestationsalter (12)

Gewicht in Gramm (g)	Bezeichnung
< 1000 g	Extremely low birth weight (ELBW)
< 1500 g	Very low birth weight (VLBW)
< 2500 g	Low birth weight (LBW)
10. – 90. Perzentile	Eutrophes Frühgeborenes
< 10. Perzentile	Hypotrophes Frühgeborenes
> 90. Perzentile	Hypertrophes Frühgeborenes

Tabelle 2: Einteilung nach dem Geburtsgewicht (12)

Sehr kleine Frühgeborene haben meist ein Geburtsgewicht unter 1500 g und ein Gestationsalter von weniger als 32 Wochen. Trotz hoher Überlebenschance bei den meisten Frühgeborenen haben diese aufgrund ihrer unreifen Organsysteme und -funktionen ein erhöhtes Risiko für entwicklungsbedingte neurologische Störungen sowie für respiratorische und gastrointestinale Komplikationen. (5,11)

Das RDS betrifft in ca. 60 % Neugeborene vor der 28. SSW und in etwa ein Drittel der Fälle (ca. 30 %) Neugeborene zwischen der 28. und 34. SSW. RDS tritt in weniger als 5 % bei denjenigen mit einem Gestationsalter über der 34. SSW auf. Somit sinkt die Inzidenz mit zunehmenden Gestationsalter. Neben weiteren Risikofaktoren zeigt das männliche Geschlecht ein höheres Risiko und zudem lässt sich erkennen, dass in der afrikanischen Bevölkerung weniger RDS-Fälle dokumentiert wurden. (4,7)

Die Studie von *Condò et al.* beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob sich die Risikofaktoren für RDS bei frühgeborenen und termingerecht geborenen Säuglingen unterscheiden. Nach Analyse war eine Abnahme der Häufigkeit von RDS mit zunehmendem Gestationsalter zu finden, ungeachtet der Betrachtung der gesamten Stichprobe oder unter Berücksichtigung des Geburtsmodus. Die Hauptrisikofaktoren für RDS in den Gruppen der frühen, moderaten und späten Frühgeburt waren niedriges Geburtsgewicht und sowohl elektive als auch akute Kaiserschnitte. Die geschätzten Werte unterschieden sich jedoch in den verschiedenen Altersgruppen. In der Gruppe der späten Frühgeborenen betrug das RDS-Risiko 9,9 % in der 34. SSW, 4,6 % in der 35. SSW und 1,6 % in der 36. SSW. (13)

1.7.2. Gestationsdiabetes und Prägestations-Diabetes

Der zugrundeliegende Mechanismus zwischen mütterlichem Diabetes und einem erhöhten Risiko für das neonatale RDS ist mit der Integrität und Zusammensetzung von fetalem Surfactant verbunden. Diabetes bedingt eine verspätete Sekretion von Phosphatidylglycerol, welches eine essenzielle Lipidkomponente des Surfactants darstellt. Zusätzlich hemmt die fetale Hyperinsulinämie, welche normalerweise bei Neugeborenen zu finden ist, die während der Schwangerschaft einer Hyperglykämie ausgesetzt sind, die Genexpression für Surfactant-Proteinen A und B in den Lungenepithelzellen. (14) Schwangerschaften, die durch Gestationsdiabetes oder bereits bekannten Diabetes geprägt sind, sind mit einem höheren Risiko für Frühgeburten und Kaiserschnitte verbunden, wobei beide auch Risikofaktoren für die respiratorische Morbidität bei Neugeborenen darstellen. (15) Jedoch ist unklar, ob das RDS auf Diabetes oder die mit der Frühgeburtlichkeit verbundene physiologische Unreife zurückzuführen ist. Laut *Kawakita T. et al.* wurden stärkere Assoziationen zwischen Diabetes und RDS bei Frauen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine termingerechte Entbindung gefunden. Dies unterstützt das Konzept, dass Diabetes selbst ein Risikofaktor und RDS nicht nur als Folge der Frühgeburtlichkeit zu sehen ist. (15)

Es zeigte sich auch eine höhere neonatale respiratorische Morbidität im Zusammenhang mit Diabetes vor der Schwangerschaft im Vergleich zu Gestationsdiabetes. Die Ursache für ein höheres Risiko ist unklar, aber die Autor*innen postulieren, dass Hyperglykämie in einem früheren Gestationsalter gemeinsam mit erhöhten Risiken für andere Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und Infektionen für die respiratorische Morbidität der Neugeborenen bei Frauen mit Prägestations-Diabetes zugrunde liegen. (15)

In einem 2022 publizierten systemischen Review wurden die Folgen eines Gestationsdiabetes mit und ohne Insulintherapie näher beleuchtet. Im Vergleich zu Patient*innen mit Normoglykämie während der Schwangerschaft hatten Patient*innen mit Gestationsdiabetes in Studien, in denen kein Insulin angewendet wurde, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Kaiserschnitt, Frühgeburt, niedrigem 1-Minuten-APGAR-Score und Makrosomie. In Studien mit durchgeführter Insulintherapie der Mutter hatten Neugeborene neben einem erhöhten Risiko für RDS auch Makrosomie, Neugeborenenikterus, oder benötigten eine Aufnahme auf die neonatale Intensivstation. (16)

1.7.3. Mekonium-Aspirationssyndrom

Das Mekonium-Aspirationssyndrom ist eine häufig typische Ursache für das neonatale Atemnotsyndrom bei termin- und postreifen Neugeborenen. Säuglinge, die mit Mekoniumgefärbtem Fruchtwasser geboren wurden, entwickeln 100-mal häufiger neonatale Atemnot in der Neugeborenenperiode (auch bei Fehlen von vorgeburtlichen Abnormalitäten in der fetalen Herzfrequenz oder der Notwendigkeit einer Neugeborenen-Reanimation) als jene mit klarem Fruchtwasser. (17) Zwischen 3 % und 12 % der Säuglinge mit „meconium stained fluid“ (MSAF) entwickeln ein Mekonium-Aspirationssyndrom. Diese weit streuenden Ergebnisse waren abhängig von der Qualität der geburtshilflichen Versorgung, einschließlich der Rate an Kaiserschnitten. (18)

Als Mekonium bezeichnet man den Stuhl, der sich während des fetalen Lebens im sich entwickelnden Darm bildet, dick und viskös ist und aus abgestoßenen Darmepithelzellen, Mineralien, Lanugo, Speichel, Magen-, Pankreas- und Darmsekret besteht. Dieser fetale Darminhalt wird schon häufig früh in der Schwangerschaft frei in das Fruchtwasser abgegeben. Die Inzidenz von MSAF nimmt mit zunehmender fetaler Reife deutlich zu und betrifft nur 2 % der Säuglinge, die unter der 37. SSW geboren werden, aber bis zu 44 % derjenigen, die über der 42. SSW geboren werden. Im Normalfall bewegt sich die Lungenflüssigkeit während der fetalen Atembewegungen vorwiegend nach außen und fließt aus den Atemwegen in den Oropharynx. Wenn der Fötus aufgrund von fetalem Distress oder Asphyxie einatmet, kann es zur Aspiration von Fruchtwasser kommen, wodurch Mekonium-Partikel in die Bronchien angesaugt werden können. Durch die Aspiration von Mekonium kann die Lunge potenziell durch Atemwegsobstruktion, Entzündung und Surfactant-Dysfunktion beeinflusst werden und folglich zu erhöhtem Atemwegswiderstand, verminderter pulmonaler Compliance, akuter Hypoxämie, Hyperkapnie und respiratorische Azidose führen. (17) Surfactant wird durch die Gallensäure im Mekonium deaktiviert, was zu lokalisierten Atelektasen führt, die im Röntgen ein ähnliches Bild wie jenes des RDS mit niedrigem Lungenvolumen zeigen. (1)

1.7.4. Genetik

Etliche Studien haben gezeigt, dass RDS eine genetische Komponente aufweist. Es ist wahrscheinlich, dass mehrere genetische Komponenten beteiligt sind, von denen jede einen kleinen Beitrag zum RDS-Phänotyp leistet. (19) Die Hypothese, dass genetische

Mechanismen zu einem erhöhten Krankheitsrisiko beitragen, beruht auf dem Nachweis unterschiedlicher RDS-Raten bei unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit sowie Geschlecht. (20)

Frühere Studien von *Myrianthopoulos et al.* und *Van Sonderen et al.* (wobei letzte bei Frühgeborenen zwischen der 30. und 34. Woche durchgeführt wurde) zeigten eine erhöhte Konkordanz für RDS unter monozygote Zwillingen verglichen mit dizygoten Zwillingen. Ähnlich fand *Shen C. L. et al.* ein erhöhtes Risiko für monozygote Zwillinge bei mäßig Frühgeborenen, spät Frühgeborenen und termingeborenen Säuglingen zwischen der 32. und 39. Woche, bei denen ein geringeres Risiko für RDS als Folge eines Entwicklungsmangels zu erwarten ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass europäische Abstammung, männliches Geschlecht, ein Kaiserschnitt und ein niedriger 5-Minuten APGAR-Score jeweils das Risiko für RDS erhöhen. Nach Berücksichtigung dieser Kovarianzen machten genetische Effekte 58 % der RDS-Krankheitsrisikovarianz für Zwillingspaare aus. (20)

Durch ihre bedeutende Rolle aufgrund ihrer oberflächensenkenden Eigenschaft in der Lungengesundheit und ihre Funktion bei der angeborenen Immunität, haben einige Studien ausgewählte Polymorphismen in Surfactant-Protein assoziierten Genen auf ihren Einfluss auf den SP-Spiegel im Serum und das Risiko eines RDS bei Frühgeborenen untersucht. (21–23)

Da eine detaillierte Betrachtung dieser Thematik den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden nur einige Gene für RDS angeführt.

- **SP-A und SP-B:** Frühere Studien fanden heraus, dass sich ein SP-A Mangel auf die normale Lungenfunktion und den Surfactant-Stoffwechsel auswirkt und zu immunpathologischen Defekten führt. In Einklang mit früheren Studien zeigten *Chang H. et al.*, dass SP-A und SP-B Polymorphismen, speziell SP-A +186A/G und SP-B 1580C/T, das Risiko von RDS bei Frühgeborenen erhöhen und verringerte Serumspiegel von SP-A und SP-B mit erhöhtem RDS-Risiko assoziiert sind und diese daher als Biomarker für RDS dienen können. (21)

SP-B und SP-A Polymorphismen zeigten auch laut *Abuelhamed Walaa A. et al.* eine Assoziation mit einem erhöhten RDS-Risiko. Frühgeborene mit SP-A2 (AA und GA) Genotypen und SP-B (CC und GC) Genotypen waren anfälliger für RDS als Neugeborene mit dem Genotyp GG. (22)

- **SP-D:** Im Gegensatz dazu wurden SP-D Polymorphismen, SP-D Met11 ThrT/C, (neben SP-B -18A/C und Ala160 ThrG/A) nicht mit RDS-Risiko bei Frühgeborenen in Verbindung gebracht. (21)
- **IL-6:** Ein erhöhter Serumspiegel von IL-6 konnte laut *Chang H. et al.* bei RDS-Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden, was auf die mögliche Beteiligung von IL-6 an der Entwicklung von RDS hindeutet. Es wurde jedoch eine Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen und einer früheren Studie festgestellt, die zeigte, dass IL-6 die fetale Lungenreife beschleunigt, wodurch die Inzidenz von RDS verringert wird. Somit bedürfen die genaue Rolle und der Mechanismus von IL-6 bei RDS noch weitere Forschung. (21)

Mutationen in den SP-B Genen können zu einem schwergradigen RDS und Atemversagen in der Neugeborenenperiode führen, während sich SP-C Gen Mutationen mit interstitiellen Lungenerkrankungen nach dem ersten Lebensmonat präsentieren. (23)

1.7.5. Kaiserschnitt

Beim Vergleich zwischen vaginaler Geburt und Sectio waren die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Rate an Hospitalisierungen an Intensivstationen höher. Nach Sectio bestand ein erhöhtes Risiko für eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und intrakranielle Blutungen. Darüber hinaus erhöht der Kaiserschnitt das Risiko für Lungenerkrankungen, wie die TTN und die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen. Nichtsdestotrotz ist die Rate an Kaiserschnitten kontinuierlich gestiegen (in den Vereinigten Staaten von knapp über 20 % im Jahr 1996 auf 33 % im Jahr 2011). Schon seit Langem wird eine Assoziation zwischen RDS und Kaiserschnitt angenommen und in vielen Studien kontrovers diskutiert. (24) Bekannt ist, dass die vaginale Geburt nach intensiver Uterusaktivität mit einer höheren Produktion von Prostaglandinen (die die Produktion der Nebennierensteroiden erhöhen) einhergeht als jene durch Kaiserschnitt. Es scheint daher, dass die endogene Prostaglandinproduktion einen erheblichen Einfluss auf die fetale Cortisol-Konzentration haben könnte. Eine erhöhte Cortisolproduktion durch die fetalen Nebennieren kann ein Mechanismus sein, durch den die normale Reifung des pulmonalen Surfactants erfolgt. Eine Erhöhung der Adenosin-3,5-Monophosphat-Konzentration in der fetalen Lunge wurde mit einer beschleunigten Lungenreifung in

Verbindung gebracht. Prostaglandine erhöhen die zyklische AMP-Konzentration des Gewebes durch eine Verstärkung der Adenylatcyclase-Aktivität. Folglich kann angenommen werden, dass Prostaglandine zur Beschleunigung der fetalen Lungenreifung beitragen. (25) Eine im Jahr 2019 publizierte Metaanalyse von 26 Studien weist auf ein erhöhtes Risiko für RDS bei Entbindung durch Sectio (unabhängig ob primäre Sectio oder Notfallsectio) hin. Sogar bei termingerechten Neugeborenen kann eine elektive Sectio zu einem erhöhten Risiko von RDS beitragen. (24)

2. Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit stellt einen Literaturreview zum Thema Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) dar. Das Hauptelement dieser Arbeit besteht in der Darstellung und Bewertung der Methoden in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung, wobei der Fokus auf einen entsprechenden Vergleich zwischen früheren Praktiken und der Herangehensweise der heutigen Zeit liegt. Die Fragestellung, welche Therapie- und Diagnostikverfahren mit besserer Prognose und geringen Komplikationen verbunden sind, werden mithilfe ausführlicher Literaturrecherche beleuchtet. Zur Informationsbeschaffung wurden sowohl relevante Studien, Metaanalysen und Reviews der Metadatenbank der US National Library for Medicine über die Internetplattform Pubmed.gov und die Suchmaschine Google Scholar als auch Fachbücher und Fachzeitschriften herangezogen. Ergänzend wurden auch die Empfehlungen der European Consensus Guidelines von 2019 und der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) einbezogen und entsprechend thematisiert.

Folgende Schlüsselwörter wurden bei der Datenerhebung unter anderem verwendet: Respiratory Distress Syndrome, Bronchopulmonale Dysplasie, Lungensonographie, INSURE, LISA, Prävention, pränatale Glukokortikoide, Therapie

3. Inzidenz und Mortalität

1961 betrug die Inzidenz des RDS bei Frühgeborenen laut *Usher* 14 %, wobei die Rate bei kleineren Säuglingen (mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 1500 g) 50 % betrug und damit höher als in der Gruppe zwischen 2000 g und 2500 g Geburtsgewicht (5 %) lag. Mit dem besten konservativen Management verstarben damals 50 % der Neugeborene. (26)

RDS war von 1968 – 1973 die zugrunde liegende Todesursache bei etwa 20% aller Todesfälle bei Neugeborenen und bei 50 – 70 % der Todesfälle bei Frühgeborenen in den Vereinigten Staaten und stellte die häufigste Erkrankung dar, bei der eine Behandlung auf einer Intensivstation notwendig war. Nach Einführung der neonatologischen Intensivstation im Royal Victoria Hospital in Kanada konnte die Mortalitätsrate in der ersten Woche für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über 1000 g und RDS von 37 % auf 8,3 % gesenkt werden. Ein Rückgang der Mortalitätsrate wurde in den frühen 1960er auch nach der Initiierung von Intensivpflegemechanismen einschließlich mechanischer Beatmung beobachtet. *Wung et al.* berichteten über eine Reduktion der Mortalität von 50 % in den Jahren 1972 – 1973 auf 13 % im Zeitraum 1975 – 1976, die sie auf eine frühere Erkennung und verbesserte Behandlung von RDS durch Techniken der Beatmung mit kontinuierlicher Druckausdehnung (CDP) und mechanische Beatmung mit positivem End-Expirationsdruck (MVPEEP) bezogen. (27)

Mit der Einführung von CPAP, der konventionellen Beatmung, der Hochfrequenzbeatmung und dem Ersatz von Surfactant bei Neugeborenen ist die Inzidenz von RDS in den letzten 50 bis 60 Jahren zurückgegangen. In einem Review von 2015 wird erwähnt, dass die Zahl von RDS in den USA jährlich bei 40 000 Neugeborene liegt. (3) Demgegenüber tritt in Ländern mit geringen Ressourcen (wie in Indien) RDS bei 200 000 Neugeborenen auf. (28)

Die Inzidenz wird von verschiedenen Ländern unterschiedlich angegeben (bis zu 7 %), die auf Unterschiede in rassisch-ethnischen Gruppen, diagnostischen Kriterien, Zeiträumen und Gabe von ACS zurückzuführen ist. (29) Laut einem Review von 2018 tritt RDS bei fast allen Frühgeborenen zwischen der 22. und 28. SSW, bei etwa 3 % der Spätgeborenen (nach der 34. bis 36. SSW) und bei 0,12 % der späten Frühgeborenen (≥ 37 . SSW) auf. (30)

Auch die Mortalitätsrate variiert in verschiedenen Ländern. Bei adäquater Anwendung der heutigen Therapien, darunter Sauerstoff mit CPAP, Surfactant-Ersatz und verlängerter mechanischer Beatmung gehen die Autor*innen in einem nordamerikanischen Review von 2010 (ausgehend von 100 Frühgeborenen) davon aus, dass 95 % der Frühgeborenen mit einem Gewicht > 1500 g gerettet werden können. (28)

4. Diagnostik

4.1. Diagnostik früher

Usher hat 1961 die diagnostischen Zeichen des Atemnotsyndroms als „*Retraktionen des Brustkorbs, expiratorisches Stöhnen und verminderter Lufteintritt bei der Auskultation, die während und über die ersten drei Lebensstunden hinaus bestehen, wenn keine koexistierende Erkrankung vorliegt*“, beschrieben. Die vermehrte Atemarbeit und das pathognomonische Stöhnen werden meist aber erst eine Stunde nach der Geburt auffällig, nachdem der Säugling regelmäßig ohne Schreien zu atmen beginnt. Der Autor erwähnt zusätzlich, dass die Diagnose des RDS innerhalb von drei Stunden nach der Geburt, erforderlichenfalls durch wiederholte klinische Untersuchungen in kurzen Abständen und mit Hilfe von Röntgenaufnahmen, gestellt werden sollte. Andere mögliche Ursachen für die Atemnot bei Neugeborenen wie Pneumothorax und Zwerchfellhernie sollten ausgeschlossen werden. (26)

Darauf stellte *Miller* im Jahr 1962 die Objektivität der von *Usher* festgelegten Kriterien in Frage. Ziel seiner Studie war es, Kriterien auszuwählen, die objektiv, verlässlich, leicht zu erkennen waren und die früh im klinischen Verlauf des RDS auftraten. Folgende Kriterien wurden in absteigender Reihenfolge nach ihrer Objektivität, Zuverlässigkeit und einfacher Erkennbarkeit angeführt: 1. Expiratorisches Stöhnen, aufgetreten nach der ersten Lebensstunde, 2. öfters beobachtete Atemfrequenz im Ruhezustand über 65 pro Minute innerhalb der ersten 30 Stunden, 3. Erhöhung der Ruhe-Atemfrequenz im Alter von 1 bis 30 Stunden um mehr als 15 Atemzüge pro Minute gegenüber dem höchsten in der ersten Stunde nach der Geburt gemessenen Wert. Dabei genügte ein Kriterium, um die Diagnose RDS festzustellen. Im Hinblick auf den Schweregrad wurde RDS bei Auftreten von Zyanose als schwer klassifiziert, andernfalls als leichte Form. (31)

Nach diesen Kriterien schwankte die Inzidenz von RDS zwischen 80 % in der Gruppe mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (1001 g bis 1500 g) und 25 % in der Gruppe mit dem höchsten Geburtsgewicht (2001 g bis 2500 g) der Frühgeborenen. Dem Geburtsmodus nach lagen die Inzidenzraten bei vaginaler Geburt und Sectio bei 9 % im Vergleich zu 21 %. Dennoch sollten laut *Miller et al.* Labormessungen zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut und des pH-Werts im venösen Blut durchgeführt werden, um den Schweregrad des RDS genau zu erfassen. (31)

Zur Evaluierung und Einschätzung des Schweregrades für RDS entwickelten die Autor*innen *Downes et al.* im Jahr 1970 neben dem bekannten Silverman Score ein neues Scoring System, welches mit den arteriellen pH- und Blutgas-Messungen korreliert und somit für Ärzt*innen, die keine objektiven Befunde zur Verfügung stehen hatten, eine Hilfestellung zur groben Schätzung des Sauerstoffbedarfs und des intravenösen Puffers mit eventuell nachfolgender Transferierung auf die Intensivstation darstellt. Dieser Score besteht aus einigen klinischen Bewertungen, darunter Atemfrequenz, Zyanose der Lippen und der Mundschleimhäute, Retraktionen (interkostal, subkostal, suprasternal), expiratorisches Stöhnen, Lufteintritt bzw. die Qualität der inspiratorischen Atemgeräusche, wenn das Kind zum Schreien angeregt wird (siehe Tabelle 3). (32)

Score	0	1	2
Atemfrequenz (pro Minute)	60	60 – 80	> 80 oder Apnoe-Episoden
Zyanose	nicht vorhanden	bei Raumluft	bei 40 % O ₂
Retraktionen	nicht vorhanden	mild	moderat bis schwer
Expiratorisches Stöhnen	nicht vorhanden	hörbar mit Stethoskop	hörbar ohne Stethoskop
Lufteintritt (Weinen)	klar	verzögert oder vermindert	kaum hörbar

Tabelle 3: *Klinisches RDS Scoring System (32)*

Das charakteristische radiologische Bild wurde wie heute als generalisiertes retikulogranuläres Muster der Lungenfelder, Luftbronchogramm und einem verbreiterten Mediastinum beschrieben. Bei Neugeborenen, die klassische klinische Symptome zeigten, wurde im Royal Victoria Hospital in Kanada kein Thorax-Röntgen durchgeführt, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Die radiologische Untersuchung wurde hingegen am nützlichsten bei größeren Säuglingen, bei denen das Atemnotsyndrom oft atypisch mit wenig Stöhnen und guter Luftzufuhr aufgetreten war, empfunden. In solchen Fällen kann eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs andere Ursachen von Atemnot wie Aspirationspneumonie, Pneumothorax, Atelektase und Zwerchfellhernie feststellen oder ausschließen. (26)

Sowohl Messungen des O₂-Partialdrucks als auch des CO₂-Partialdrucks und des pH-Wertes wurden, wie im Artikel von *Reynolds* beschrieben, aus arteriellen Blutproben entnommen, die durch Punktion der peripheren Arterien einschließlich Radialarterien, Brachialarterien und Temporalarterien gewonnen wurden. Dadurch kann der Bedarf an Sauerstoff im verabreichten Gas erfasst und der Sauerstoffpartialdruck im Bereich zwischen 50 mmHg und 90 mmHg gehalten werden. (33)

4.2. Diagnostik heute

Das klinische Bild des IRDS präsentiert sich bei vielen anderen neonatalen Atemwegsstörungen. Aufgrund der vielfältigen Differenzialdiagnosen wird neben der klinischen Untersuchung zur Sicherstellung der Diagnose die radiologische Bildgebung mittels Thorax-Röntgen herangezogen und mittels Stadieneinteilung nach Giedion in vier Stadien klassifiziert. Durch verbesserte Technologien konnte die Strahlenexposition konventioneller Röntgenaufnahmen über die Jahre gesenkt und das Röntgen als Goldstandard in der Diagnose des IRDS beibehalten werden. Trotzdem streben Wissenschaftler*innen danach die Sonographie als strahlungsfreies Diagnostiktool zu etablieren, welche bei Vorliegen von bestimmter klinischer Fragestellung und zur Verlaufsbeurteilung in Erwägung gezogen werden soll. Um die Durchführbarkeit der Sonographie zu überprüfen sind zahlreiche Studien durchgeführt worden. (4,34)

4.2.1. Anamnese

Die Erhebung spezifischer Symptome, des Gestationsalters und die Klärung möglicher Risikofaktoren wie mütterlicher Diabetes, vaginale B-Streptokokken-Kolonisation der Mutter, mekoniumhaltiges Fruchtwasser und mütterliches Fieber sub partu stellen den Rahmen einer zielführenden Abklärung dar. Die Befragung auf eine pränatale Steroidtherapie, antibiotische Therapie der Mutter, Geburtsverlauf einschließlich Zeitpunkt des Blasensprungs, Geburtsmodus und postnatale kindliche Adaption charakterisieren weitere wichtige Punkte in der Anamnese. (4)

4.2.2. Klinische Untersuchung

Im Hinblick auf die Klinik sind die in Kapitel 1.4.2. genannten Symptome von Relevanz, wobei diese typischerweise bei der Geburt oder kurz danach auftreten. Im Mittelpunkt stehen die Symptome Tachypnoe, Hypoxie und Zyanose. (7) Durch Auskultation können bei Neugeborenen expiratorisches Stöhnen, ein vermindertes Atemgeräusch und Rasselgeräusche oder Knistern wahrgenommen werden. Auf die Beurteilung der Atemfrequenz, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, interkostale Einziehungen und Nasenflügeln ist zu achten. (3) Dabei kann je nach Ausprägung der klinischen Symptome gemeinsam mit den radiologischen Befunden und gemessenen Blutgaswerten eine Unterteilung nach Schweregrad erfolgen, die in Tabelle 4 veranschaulicht sind. (8)

Der „Clinical Risk Index for Babies“ (CRIB) ist ein validierter Score zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Frühgeborenen mit folgenden Bewertungskriterien: Geburtsgewicht, Gestationsalter, minimale und maximale inspiratorische Sauerstofffraktion, maximale Basenabweichung während der ersten 12 Lebensstunden und das Vorliegen angeborener Fehlbildungen. Bei Verdacht auf RDS kann der Score verwendet werden, um den Schweregrad von RDS abzuschätzen und eine mechanische Beatmung einzuleiten. (35)

Tabelle 4: Einteilung des Schweregrades bei RDS (8)

Milde Form

- **Klinisch:** Tachypnoe > 60 /Minute, expiratorisches Stöhnen durch Auskultation, leichte subkostale Einziehungen, verminderter Lufteintritt, FiO_2 30 – 40 % für mehr als 12 Stunden, um die Sauerstoffsättigung über 90 % bei CPAP 5 – 7 mm H₂O zu halten
 - **Radiologisch:** Feine Milchglastrübung mit klaren Herzgrenzen und Luftbronchogramm innerhalb des Herzschattens
 - **Blutgase:** Normal
-

Moderate Form

- **Klinisch:** Tachypnoe > 60 , hörbares Stöhnen, vermehrte subkostale Einziehungen, Einsatz anderer akzessorischer Muskeln, schlechter Lufteintritt, $FiO_2 > 40$ %, um die Sauerstoffsättigung über 90 % zu halten bei CPAP 5 – 7 mm H₂O

- **Radiologisch:** Feine Milchglstrübung mit nicht abgrenzbaren Herzrändern, Luftbronchogramm außerhalb des Herzschattens und kleines Lungenvolumen
 - **Blutgase:** erhöhter $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg
-

Schwere Form

- **Klinisch:** Tachypnoe > 60 , hörbares Stöhnen, vermehrte subkostale Einziehungen, Apnoeattacken, $\text{FiO}_2 \geq 40 - 100$ % bei Indikation für CPAP > 7 mm H_2O mit häufigen Entsättigungen, Zyanose, Apnoe Phasen und/oder Intubation für Surfactant-Verabreichung
- **Radiologisch:** Feine oder grobe Milchglstrübung homogen über das gesamte Lungenfeld verteilt mit Auslöschung der Herzgrenzen und Luftbronchogramm bis zur Peripherie der Lunge oder Ausbleichen des Lungenfeldes („weiße Lunge“) und/oder Pneumothorax
- **Blutgase:** Erhöhter $p\text{CO}_2 > 45$ mmHg und metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,3$)

4.2.3. Laborauswertungen

Die Blutgasanalyse ist sowohl ein essenzieller Bestandteil der Diagnostik als auch des Therapiemanagements des RDS. Diese Methode wird verwendet, um den Grad der Hypoxämie zu beurteilen, wenn arterielles Blut entnommen wird oder um den Säure-Basen-Haushalt zu evaluieren. Neben einer Hypoxämie zeigt sich je nach Schweregrad des RDS eine Hyperkapnie mit respiratorischer oder gemischter Azidose. (4,7)

Die Auswertung einer Blutkultur zur Bestimmung einer Bakteriämie, die Erkennung einer Hypoglykämie bei Blutzuckermessungen und die Durchführung eines großen Blutbilds und eines Differentialblutbilds stellen wichtige Methoden für die Evaluierung von Differentialdiagnosen dar. Eine Leukozytose oder Neutropenie deutet auf eine bakterielle Infektion, eine Anämie drückt sich durch niedriges Hämoglobin aus, wohingegen hohe Hämoglobin-Werte für eine Polyzythämie bzw. Polyglobulie (z.B. im Rahmen des Hyperviskositätssyndroms) sprechen. (7)

4.2.4. Echokardiographie

Mithilfe der Echokardiographie kann man im Zusammenhang mit den anderen Diagnostikmethoden indirekt auf ein RDS schließen. Bei Vorliegen eines erhöhten pulmonalen Widerstands herrscht ein Rechts-Links Shunt bzw. ein bidirektionaler Blutfluss durch den offenen persistierenden Ductus Arteriosus (PDA), der dann in der Echokardiographie zu sehen ist. Um den Verlauf der respiratorischen Erkrankung nicht zu verschlechtern, kann man nach Berücksichtigung des Gestationsalters und der hämodynamischen Signifikanz des PDA mittels Medikamente den PDA verschließen. (4)

4.2.5. Röntgen

Neugeborene erhalten verglichen mit älteren Kindern proportional die häufigsten Röntgenaufnahmen des Thorax. Zu beachten ist, dass jede Thorax-Röntgenaufnahme eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlen darstellt. Neugeborene sind aufgrund ihrer geringen Größe und radiosensitiver Gewebe und Organe einem höheren Risiko für latente Wirkungen von Röntgenstrahlung ausgesetzt als andere Altersgruppen. Aus diesem Grund kommen heutzutage verbesserte Technologien in der Kinderradiologie zur Reduktion der Strahlenbelastung zum Einsatz. In der Studie von *Seidenbusch und Schneider* konnte gezeigt werden, dass der Dosisbedarf von Aufnahmen des Thorax bei pädiatrischen Patient*innen im Verlauf der letzten 30 Jahre um den Faktor 2 bis 3 reduziert werden konnte. Die effektive Dosis einer Aufnahme des Thorax im p.a.-Strahlengang errechnet sich für ein 5-jähriges Kind mit etwa 0,007 mSv und für ein 10-jähriges Kind mit etwa 0,011 mSv und liegen dabei unter der vom Bundesamt für Strahlenschutz veröffentlichten Dosisreferenzwerte aus dem Jahr 2016. (34,35)

Aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit und der relativ schnellen und einfachen Durchführbarkeit hat sich das Thorax-Röntgen als First-Line Bildgebung in der Diagnostik des IRDS bewährt. Im typischen Thorax-Röntgen zeigen sich eine diffuse fein-granuläre Transparenzminderung beider Lungen, oft als Milchglatrübung bezeichnet, eine verminderte Lungenausdehnung, ein positives Lungenbronchogramm, verstrichene Lungengefäße, eine verminderte Abgrenzbarkeit von Herz- und Zwerchfellkonturen oder das Bild einer „weißen“ Lunge. (3) Das IRDS wird anhand des Röntgenbefundes in vier Schweregrade nach Couchard und Giedion (siehe Tabelle 5) eingeteilt. (6)

Stadium	Radiologisches Korrelat
I	fein-granuläre Lungenzeichnung
II	fein-granuläre Lungenzeichnung und über den Herzrand reichendes Luftbronchogramm
III	radiologische Zeichen von II und Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
IV	weiße Lunge (komplette Atelektase)

Tabelle 5: Radiologische Stadieneinteilung nach Couchard und Giedion (6)

Diese fein-granuläre Erscheinung, meistens symmetrisch über alle Lungenfelder verteilt, ist auf das gleichzeitige Auftreten von Atelektasen einiger Alveolen und einigen expandierten Alveolen zurückzuführen (siehe Abbildung 4). Diese zeigt sich oft erst innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach der Geburt. Sind nur wenig expandierte Alveolen vorhanden oder befindet sich eine große Menge Infiltrat eines pulmonalen Ödems oder ein Exsudat der hyalinen Membranen in den Alveolen, so ergibt sich das Bild der „weißen Lunge“ (white lung) (siehe Abbildung 4). Aufgrund der extremen Atelektase sind die Herzkonturen in diesem Bild nicht mehr sichtbar. (3) Surfactant wird aber oft vor der ersten Röntgenaufnahme verabreicht und kann das klassische Muster des RDS verändern, sodass sich bei ungleichmäßiger Verteilung von exogenem Surfactant in der Lunge Bereiche mit belüfteten Lungenarealen abwechselnd mit Bereichen ohne RDS-Zeichen abbilden. Diese asymmetrische Darstellung kann in der Bildgebung der neonatalen Pneumonie oder der Mekoniumaspiration ähneln, wodurch in diesen Fällen die Anamnese zur richtigen Diagnosestellung unerlässlich ist. In der Studie von *Eldeen et al.* werden das fein-granuläre Erscheinungsbild bzw. die Milchglatrübung verschiedener Intensitäten und Luftbronchogramm als permanentes radiologisches Zeichen beschrieben, während ein kleines Lungenvolumen nicht immer zu finden war. (8,36)

Die Aussagekraft des Thorax-Röntgenbildes ist von vielen Faktoren abhängig, wie vom Alter, Aufnahme in Inspiration oder Expiration, Surfactant-Gabe, Spontanatmung oder CPAP/mechanische Beatmung, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen. (4)

Eine wiederholte Röntgenaufnahme des Brustkorbs sechs Stunden nach Surfactant-Behandlung zeigt Veränderungen der Lunge als Reaktion auf die Behandlung und wird verwendet, um die Notwendigkeit einer zweiten Dosis zu evaluieren. (37)

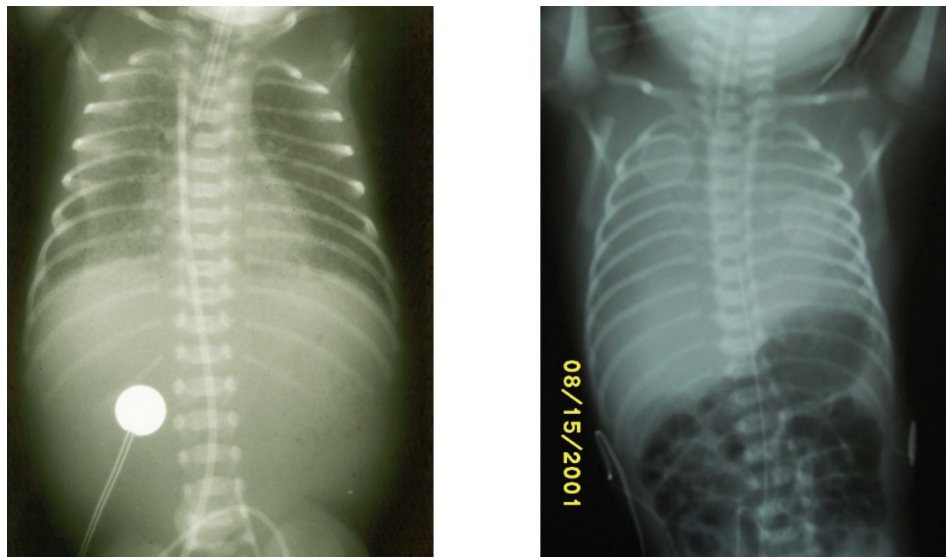


Abbildung 4: feingranuläres Erscheinungsbild im Thorax-Röntgen (links), "weiße Lunge" im Thorax-Röntgen (rechts) (3)
 (Mit freundlicher Genehmigung von Lori Baas Rubarth, PhD, NNP-BC)

4.2.6. Lungenultraschall

In neuesten europäischen Guidelines ist bereits der potenzielle Nutzen des Ultraschalls beim RDS hervorgehoben. (38) Trotzdem ist die Verwendung des Ultraschalls zur Detektion von Lungenpathologien derzeit noch Gegenstand der Forschung und keine standard-of-care Technik im klinischen Alltag. (39)

Ursprünglich wurden die Lungen aufgrund der hohen Anwesenheit von Luft und des knöchernen Brustkorbs, die eine Auswertung erschweren, für den Ultraschall als ungeeignet klassifiziert. Die besondere Anatomie der Lunge des Neugeborenen ermöglicht jedoch die Diagnostik von Lungenerkrankungen durch die Interpretation von Artefakten, die an der Pleura-Oberfläche erzeugt werden, und mit krankheitsspezifischen Mustern korrelieren. Der wenig ossifizierte Thorax, die große Thymusdrüse und das dünne subkutane Gewebe bilden gute Schallfenster für die Lungenultraschall. Mit dem Prozess der Ossifikation im zunehmenden Alter reduziert sich die Qualität des Zugangs zum Thorax. (40)

Die Untersuchung erfolgt in der Regel im 2D B-Mode in Rücken- und Seitenlage nach Aufteilung jedes Hemithorax in drei Teile: anteriore, laterale und posteriore Regionen, die von der vorderen und hinteren Axillarlinie begrenzt werden. Die dorsale Beurteilung sollte

immer durchgeführt werden, eventuell in Bauch- oder Sitzposition. Die Interpretation von Artefakten sowie von Wasser- und Flüssigkeitsanteil in den Lungen und das Wissen über gewöhnlich vorkommende Artefakte in der gesunden Lunge stellen die Basis für den Befund dar. (40) Im Allgemeinen deutet eine schwarze Erscheinung auf eine gesunde Lunge hin, während eine komplette weiße Lunge ein Zeichen eines schweren Atemnotsyndroms ist. (39) Die Hauptmerkmale von RDS, die durch Ultraschallbildgebung visualisiert werden können, schließen Lungenkonsolidierungen mit Luftbronchogramm, Anomalien der Pleuralinie, Pleuraerguss, B-Muster und schweres B-Muster ein (siehe Tabelle 6 und 7, Abbildung 5). (37) Diese Muster verbessern sich nicht unmittelbar nach der Verabreichung von Surfactant. Bei schweren Fällen von RDS (Grad 3 und 4) zeigen sich ausgeprägte Konsolidierungen und das Vorhandensein von Lungenpuls. (40)

LUS-Befund	Normale Lunge
Pleuralinie (Lungengleiten)	<ul style="list-style-type: none"> - Glattes echogenes Aussehen > 0,5 mm - Viszerale und parietale Pleura mit der Atmung "gleitend" visualisiert
A-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - Äquidistante echogene Linien unterhalb und parallel zur Pleuralinie (Wiederholungsartefakt durch große Veränderung der akustischen Impedanz an der Lungen-Pleura Schnittstelle)
B-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - in der Regel nicht vorhanden - < 3 B-Linien gelegentlich aufgrund der wässrigen Beschaffenheit der Neugeborenen-Lunge - verschwinden innerhalb von 24 Lebensstunden
B3-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vorhanden
Konsolidierungen	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vorhanden
Pleuraerguss	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vorhanden

Tabelle 6: *Ultraschall-Muster bei normaler Lunge (35)*

LUS-Befund	Pathologische Lunge
Pleuralinie (Lungengleiten)	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlen oder Unterbrechung der Linie, > 0,5 mm Dicke - kein „Gleiten“
A-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vorhanden
B-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - > 3 hyperechogene Artefaktlinien - löschen A-Linien und bewegen sich mit der Atmung - beschreiben erhöhte Flüssigkeit in den interlobulären Septen zwischen den Alveolen
B3-Linien	<ul style="list-style-type: none"> - eng verschmolzene B-Linien (innerhalb von 3 mm) - erzeugen „weißes Lungenbild“ - durch vermehrtes Ödem, Hinweis auf ein alveoläres interstitielles Syndrom
Konsolidierungen	<ul style="list-style-type: none"> - Bereiche luftfreien Lungenparenchyms, Erscheinungsbild der Leber (Hepatisierung) - Vorhandensein von Bronchogrammen mit Luft oder Flüssigkeit - hinweisend auf Atelektase
Pleuraerguss	<ul style="list-style-type: none"> - echofreie Flüssigkeit (abgegrenzt durch die Pleuralinie, das Zwerchfell und die viszerale Oberfläche der Lunge)

Tabelle 7: *Ultraschall-Muster bei pathologischer Lunge (35)*

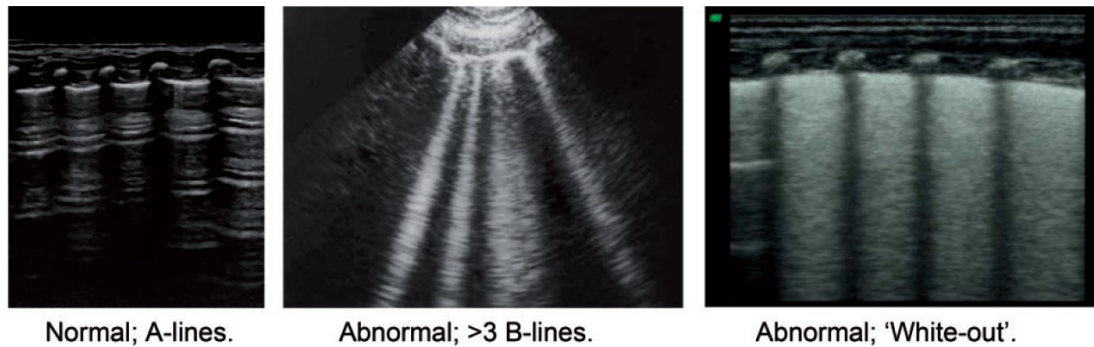


Abbildung 5: Transthorakale Erscheinungsmuster im Ultraschall bei RDS (35)

4.2.7. Vorteile des Lungenscans

Besonders schnell wachsende Kinder sind aufgrund schneller Zellteilung sehr anfällig für DNA-Schäden und einem höheren Krebsrisiko als Erwachsene ausgesetzt. Einer der wesentlichen Vorteile eines erweiterten Einsatzes von Lungenscans ist die fehlende Strahlenbelastung, die eine Reproduzierbarkeit der Tests ohne zusätzliche Strahlenexposition ermöglicht. Darüber hinaus kann Lungenscans sowohl als schneller, tragbarer, einfach zu bedienender Echtzeit-Bildgebungstest für diagnostische Prozesse als auch als Leitfaden für interventionelle Verfahren dienen. (41)

Im Rahmen von diagnostischen Prozessen kann der Lungenscans zur Differenzierung von Erkrankungen eingesetzt werden. So konnte beim Erwachsenen eine höhere Genauigkeit in der Diagnose von Pneumonie oder Pneumothorax mit dem Ultraschall verglichen zu Röntgenbildern oder CT-Scans festgestellt werden. (39) Während sich sowohl Pleuraflüssigkeit als auch Lungenscansparenchymkrankungen in der Röntgenaufnahme als vollständige Trübung des Hemithorax abbilden, kann eine genauere Differenzierung mit dem Ultraschall erzielt werden. (36)

Eine Studie von *Liu J. et al.* 2014 zeigte die Bedeutung der Ultraschalluntersuchung in der Differenzialdiagnose zwischen RDS und TTN. Als spezifisches Merkmal für die TTN wird der sogenannte DLP (double lung point) beschrieben. Dieser DLP beschreibt eine scharfe Grenze zwischen dem oberen und unteren Lungenscansfeld, die durch unterschiedliche Schweregrade bzw. pathologischen Veränderungen in verschiedenen Lungenscansbereichen in Längsschnitten zustande kommt. Der DLP war neben anderen sonographischen Manifestationen bei TTN zu erkennen, jedoch wurde dieser bei Patient*innen mit RDS nicht gefunden. DLP als spezifisches Merkmal von TTN und Lungenscanskonsolidierung als

Charakteristikum bei RDS sind die wichtigsten Merkmale zur Differenzierung von TTN und RDS mit dem Lungenultraschall. (37,42) Beide Erkrankungen haben eine ähnliche klinische Symptomatik und die Unterscheidung der Entitäten, welche für die weiteren prognostischen und therapeutischen Implikationen entscheidend sind, kann beim Thorax-Röntgen erschwert sein. (43)

Ein weiterer Haupteinsatz des Lungenultraschalls beim IRDS besteht in der Verlaufskontrolle nach Initiierung der Therapie. In der Studie von *Ahmet Oktem et al.* 2019 konnte gezeigt werden, dass sonographisch relevante Veränderungen in der Lunge vier Stunden nach Surfactant-Applikation bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 26 und 34 Wochen beobachtet wurden. Die Ultraschalluntersuchung wurde dabei am Krankenbett einmal vor und dreimal (nach zwei, vier und sechs Stunden) nach Gabe von Surfactant durchgeführt. Nach zwei Stunden konnten keine relevanten Veränderungen im Ultraschall gesehen werden, während nach vier Stunden Veränderungen in Form einer Reduktion in der Lungenkonsolidierung, im B-Muster, Auftreten von A-Linien und intakte Lungenareale erfasst werden konnten. In der Routine zeigt eine wiederholte Röntgenaufnahme sechs Stunden nach Surfactant-Behandlung Veränderungen der Lunge und dient der Evaluation einer zweiten notwendigen Dosis an Surfactant. Die Schwierigkeit besteht darin, den genauen Zeitpunkt des Auftretens von Lungenveränderungen nach Surfactant-Gabe zu erfassen. Eine wiederholte Durchführung einer Röntgenaufnahme alle zwei Stunden ist aufgrund der erhöhten Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ethisch schwer vertretbar. Unter Verwendung des Lungenultraschalls können Responder*innen und Nicht-Responder*innen auf die erste Dosis frühzeitig erkannt werden.(37)

Auf Basis der Empfehlung aktueller Leitlinien, betroffene Neugeborene mit frühem nasalen kontinuierlichen Atemwegsdruck (nCPAP) und früher selektiver Surfactant-Gabe zu behandeln, verfolgte die Studie von *Ricardi Riccardo et al.* das Ziel, die beste nicht-invasive radiologische Technik zur Vorhersage des Surfactant-Bedarfs bei Neugeborenen mit RDS zu identifizieren. Zur Durchführung wurden zwei Scores, der neonatal lung ultrasonography score (nLUS) und der neonatal X-ray score (nXR), basierend auf Auffälligkeiten in der Bildgebung miteinander verglichen. Der nLUS schnitt in Bezug auf AUC (area under the curve), Sensitivität und Spezifität besser ab als der nXR und erwies sich als äußerst zuverlässiges Instrument zur Früherkennung von Patient*innen, die eine Surfactant-

Behandlung benötigen und insbesondere solcher, die keine benötigen. Damit erlaubt der Lungensonographie sowohl eine frühzeitige Behandlung als auch eine Reduktion der Strahlenbelastung. (44)

Brat et al. zeigten, dass der LUS-Score gut mit dem Oxygenierungs-Status sowohl bei frühen als auch bei termingerechten Neugeborenen korreliert und gute Zuverlässigkeit bietet, um die Surfactant-Verabreichung bei Neugeborenen unter der 34. SSW mit CPAP-Behandlung vorherzusagen. Der LUS-Score wurde anhand eines für erwachsene Patient*innen vorgeschlagenen Index modifiziert. Grundsätzlich wurde jede Lunge in drei Bereiche unterteilt (oberer vorderer, unterer vorderer und lateraler Bereich) und mittels einer linearen Mikrosonde sowohl transversal als auch longitudinal untersucht. Für jeden Lungenbereich wurde ein 0- bis 3-Punkte-Score (Gesamtscore im Bereich von 0 – 18) gegeben. Der LUS-Score umfasste typische Symptome von TTN und RDS und beschrieb das gesamte Spektrum möglicher Zustände, darunter eine normal belüftete Lunge, ein interstitielles Muster, ein alveoläres Muster und ein konsolidiertes Muster. Der LUS-Score kann helfen, vor allem Neugeborene unter der 34. SSW korrekt zu identifizieren und ihnen so früh wie möglich Surfactant zu verabreichen, ohne auf eine weitere Verschlechterung der Sauerstoffversorgung zu warten. (45)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere deskriptive prospektive Studie von *Gregorio-Hernández et al.*, dass nämlich ein früher höherer LUS-Score mit dem Surfactant-Bedarf bei Frühgeborenen mit RDS korreliert. Die Gruppe ohne Surfactant-Gabe hatte einen durchschnittlichen Score von 6 Punkten im Vergleich zur Gruppe, die mindestens eine Dosis Surfactant benötigte und einen Score von 16 Punkten aufwies. (39)

5. Komplikationen

5.1. Bronchopulmonale Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie, kurz BPD, ist trotz bedeutender Fortschritte in der Neonatologie, darunter sanftere Methoden der invasiven mechanischen Beatmung (IMV), zunehmende Verwendung nicht-invasiver Beatmung, Surfactant-Ersatztherapie etc., in den letzten Jahrzehnten nach wie vor eine der häufigsten Komplikationen bei Frühgeborenen. Dies ist teilweise auf die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht zurückzuführen, da BPD häufiger bei Säuglingen mit einem Gestationsalter von unter 28 Wochen beobachtet wird. (46) BPD ist eine der fatalsten Erkrankungen bei Frühgeborenen mit langanhaltenden Folgen, die nachteilige Auswirkungen auf die Lungenfunktion und auf das Outcome der neurologischen Entwicklung haben kann. (47)

Es wurden mehrere Versuche durchgeführt, um geeignete Definitionen für die BPD zu finden, wobei einige davon Anwendung in Klinik und für Forschungszwecke gefunden haben. Die am häufigsten verwendete Definition unterscheidet zwischen EPT-infants (early preterm) und VPT-infants (very preterm). Dabei werden alle Fälle nach 28 Tagen untersucht, wobei eine zweite Untersuchung und Auswertung nach 36 Wochen für EPT und nach 56 Tagen für VPT erfolgt. BPD wird bei allen Frühgeborenen diagnostiziert, die nach 28 Tagen zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Dabei gilt BPD als mild, wenn zum Zeitpunkt der Endbeurteilung das Neugeborene Raumluft tolerieren kann und als moderat, wenn weniger als 30 % Sauerstoff benötigt wird. Schwere BPD ist durch einen Bedarf von mehr als 30 % Sauerstoff charakterisiert. Die Notwendigkeit für nasales CPAP oder mechanische Beatmung kennzeichnen ebenfalls die Definition für ein schweres BPD. In Europa wurde festgestellt, dass 10 – 20 % aller Säuglinge, die zwischen einem Gestationsalter von 23 und 31 Wochen post menstruationem geboren werden, eine BPD entwickeln. (48)

Das Neonatal Research Network der National Institutes of Child Health and Disease (NICHD) berichtete, dass zwischen 1993 und 2012 bei Säuglingen mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 28 Wochen die Inzidenz von BPD zwischen 32 % und 45 % lag. Von 2009 bis 2012 stieg die Inzidenz von BPD bei Säuglingen mit 26 – 27 Wochen Gestationsalter an. Dies ist wahrscheinlich auf eine verbesserte Überlebensrate extrem Frühgeborener zurückzuführen. (49)

5.2. Pathogenese

Der häufig genannte verantwortliche Mechanismus zur Entstehung von BPD wird der Lungenschädigung und Entzündungen in der unreifen Lunge zugeschrieben, die auf die postnatale Exposition gegenüber Hyperoxie und IMV (verstärkt bei Vorliegen einer Plazentainsuffizienz sowie anderer prädisponierenden pränatalen Faktoren) zurückzuführen ist. Der bedeutendste Prädiktor für BPD ist das Gestationsalter bei der Geburt. (46) Die meisten Fälle von BPD treten bei Neugeborenen auf, die vor der 32. SSW geboren wurden, wenn sich die Lunge in der kanalikulären Phase (zwischen 17. und 26. SSW) oder sakkulären Phase (zwischen der 27. und 36. SSW) befindet. (48) Abgesehen von der Frühgeburtlichkeit gehören zu den vielen pränatalen Risikofaktoren Rauchen, Präeklampsie, niedriger sozioökonomischer Status und niedriges Geburtsgewicht. (47)

5.3. „New“ BPD

Vor dem Einführen von Surfactant und sanfteren Beatmungsmethoden war die sogenannte „alte“ BPD als Ergebnis einer aggressiven mechanischen Beatmung in Bezug auf Spitzendrücke und Sauerstoffkonzentrationen in einer relativ reifen Lunge mit fehlendem Surfactant zu sehen, wobei das Gestationsalter mehr als 32 Wochen betrug. Mehrere experimentelle Studien haben klar gezeigt, dass Belüftung bei hohem Überdruck und Übervolumen zu alveolären Schäden und schweren lokalen Entzündungen mit erhöhtem Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6 und durch Makrophagen mediierten entzündlichen Protein-2 Konzentrationen in der Lunge führen. (48) Diese Form war durch abnormale Vaskularisation mit Obliteration von Gefäßen, pulmonaler Fibrose, zystische Veränderungen und heterogene Belüftung in den betroffenen Lungen gekennzeichnet. (47)

Die Fortschritte in der Neonatologie durch die Einführung von pränataler Steroidgabe und intratrachealer Surfactant-Gabe bedingten eine Reduktion der Mortalität und Morbidität von RDS und BPD in der zuvor genannten Population und eine Verschiebung der Demographie von BPD zu EPT mit einem Gestationsalter von unter 29 Wochen. (50)

Wenn fetale oder postnatale Faktoren und genetische Prädisposition mit einer Lunge in einem frühen Entwicklungsstadium interagieren, entsteht eine neue Form der BPD. Diese ist unter anderem aufgrund sanfterer Methoden der Beatmungsunterstützung durch eine gleichmäßigere Inflation, weniger Fibrose und das Fehlen von epithelialer Metaplasie der

Luftwege gekennzeichnet. (47) Weitere Charakteristika sind eine bronchiale und bronchioläre Hyperplasie der glatten Muskulatur sowie eine veränderte Anzahl an neuroendokrinen Zellen. Die neue BPD umfasst pathologische Hinweise auf größere und vereinfachte Alveolen und eine dysmorphe Lungenvaskularisation. (46)

5.4. Prävention und Therapie

5.4.1. Koffein

Alle Methylxanthine, darunter auch Koffein, stimulieren das Atmungssystem durch Antagonismus an peripheren und zentralen Adenosin A1 und A2 Rezeptoren. Diese Rezeptorblockade beseitigt die adenosinerge Unterdrückung der Atmung durch medulläre Atemkontrollregionen, verhindert die Freisetzung von GABA, erhöht die neuronale Erregbarkeit und den Atemantrieb. Koffein erhöht auch im Zentralnervensystem die Empfindlichkeit gegenüber dem Kohlendioxidspiegel im Blut, die Zwerchfellexkursionen, das Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen. Dies resultiert in einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für Apnoe und periodisches Atmen bei sehr Frühgeborenen und erklärt die erfolgreichen Extubationen und den geringeren Bedarf an PAP und Sauerstofftherapie bei vorheriger Koffeingabe. (51)

Die Wirkung von Koffein auf Adenosinrezeptoren bei niedrigen Dosen und die Hemmung von Phosphodiesterase bei hohen Dosen zusammen mit der Verabreichungsdauer (1 – 14 Tage) und der speziellen Pharmakodynamik bei Neugeborenen (die durch das Vorhandensein des PDA und der unreifen zerebralen Autoregulation im sich entwickelnden Gehirn charakterisiert ist) stellen weitere Ansatzpunkte für die Bestimmung der noch nicht vollständig geklärten Wirkung auf die Lunge dar. (52)

Eine Studie an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 30 Wochen zeigte, dass 24 Stunden nach Koffeingabe die IL-10 Spiegel signifikant abnahmen und eine Woche nach der anfänglichen Belastung, der Koffeinspiegel in der therapeutischen Breite (10 – 20 µg/mL mit günstigen Zytokinspiegel (erniedrigtes IL-6 und TNF- α und ein erhöhtes IL-10) verbunden war. Während erhöhte Koffeinspiegel über 20 µg/mL den proinflammatorischen Effekt des Koffeins außerhalb seiner therapeutischen Breite implizierten. (47,51)

Koffein ist von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von neonataler Apnoe bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 28 bis weniger als 33

Wochen zugelassen. Neueste neonatale Studien haben gezeigt, dass eine Koffeintherapie innerhalb der ersten 72 Lebensstunden eine signifikante Reduktion im BPD-Risiko bedingt. (53) Wie *Hwang und Rehan* beschreiben, konnte in einer relativ großen Studie eine frühe Koffeintherapie vor dem dritten Lebenstag mit einer geringeren Inzidenz für BPD (23 % vs. 30 %), einer kürzeren Dauer für mechanische Beatmung und weniger Bedarf einer medikamentösen oder chirurgischen PDA-Behandlung assoziiert werden, jedoch war dies mit einer etwas höheren Mortalität verbunden (4,5 % vs. 3,7 %). (47) Obwohl weitere Studien erforderlich sind, um die Risiken und Vorteile der sehr frühen Koffeintherapie zu evaluieren, wird die Verabreichung von Koffein bei extrem Frühgeborenen mit Bedarf zur invasiven mechanischen Beatmung kurz nach der Geburt (beginnend im Kreißsaal) empfohlen, da dadurch die Notwendigkeit der Beatmung verringert wird. (47,53)

5.4.2. Vitamin A

Wie aus einigen Studien zu entnehmen ist, ist derzeit die Supplementation von Vitamin A bei Frühgeborenen umstritten und die Frage nach der besten Applikationsform (ob intramuskulär oder enteral) noch in Untersuchung. (48,53) In einem Review wird beschrieben, dass die intramuskuläre Gabe von Vitamin A (sofern im Handel erhältlich) als evidenzbasierte Strategie zur Vorbeugung von BPD bei extrem frühgeborenen Säuglingen empfohlen wird. (53)

Es ist bekannt, dass Vitamin A für Wachstum und Reifung der Epithelzellen, welche die Atemwege auskleiden, benötigt wird und ein Mangel zu Störungen der epithelialen Zellintegrität und verminderter alveolärer Septierung führen kann. Die Annahme, dass die systemische Gabe von Vitamin A das Risiko einer Entstehung von BPD minimieren kann, ist auf die niedrige Vitamin A Konzentration bei Frühgeborenen bei Geburt zurückzuführen. Eine im Mai 2016 veröffentlichte Metaanalyse beschreibt, dass EPT- und VPT-Säuglinge, die mit Vitamin A behandelt wurden im Vergleich zu Säuglingen in der Placebogruppe ein geringeres BPD-Risiko (definiert als die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie in der 36. SSW) hatten. (54) Zu beachten ist, dass die intramuskuläre Applikation aufgrund der geringen Muskelmasse und unreifen Haut bei ELBWI schmerzhaft ist, mehrere Wiederholungen erfordert und bei Patient*innen über 1000 g mit einem erhöhten Risiko für Sepsis vergesellschaftet ist. Darüber hinaus reduziert Vitamin A nicht die Mortalität, die Dauer der mechanischen Beatmung oder des Krankenhausaufenthaltes und verbessert nicht

das neurologische Entwicklungsergebnis im Alter von 18 – 22 Monaten. (48,53) *Ding Y. et al.* beschreiben in ihrem systematischen Review, bei dem neun RCTs untersucht wurden, dass sich Vitamin A Supplementierung bezüglich BPD als vorteilhaft erwiesen hat und keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von NEC, Sepsis und Mortalität zwischen den verglichenen Gruppen vorhanden waren, jedoch keine evidenz-basierten Empfehlungen zu Applikationsart und Dosierung vorliegen. (55)

5.4.3. Azithromycin

Als Makrolidantibiotikum mit antimikrobiellen und entzündungshemmenden Eigenschaften kommt Azithromycin potenziell für die Prävention von BPD in Frage, da bei extrem Frühgeborenen eine Infektion mit Ureaplasma mit der Entwicklung von BPD assoziiert ist (53). In drei kleinen Studien wurde die Wirkung von Azithromycin bei der Vorbeugung von BPD untersucht, wobei keine der Studien einen Nutzen zeigte und die Qualität für eine Evidenz sehr niedrig war. Somit sind größere Studien erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit von prophylaktischem Azithromycin zu belegen. (53)

5.4.4. Glukokortikoide

Trotz der vor einigen Jahren festgestellten Vorteile einer GCS-Gabe innerhalb der ersten zwei Lebenswochen bei beatmeten Frühgeborenen, die das Risiko einer BPD verringern und eine frühe Extubation bedingen kann, bleibt die routinemäßige Anwendung von postnatalem GCS in den ersten Lebenstagen bei EPT- und VPT-Säuglingen umstritten, da festgestellt wurde, dass diese mit einer Reihe schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen verbunden sein kann, darunter Hyperglykämie, Hypertonie, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Frühgeborenen-Retinopathie und Cerebralparese. (47,48) Von allen Kortikosteroiden ist die Verwendung von Dexamethason zur Prävention von BPD am meisten in RCTs (randomized controlled trial) untersucht worden. Aufgrund der Unterschiede im Risikoprofil wurden in den Metaanalysen, die diese Studien einbeziehen, typischerweise Gruppenstudien durchgeführt, in denen Dexamethason innerhalb der ersten Tage („frühzeitige Anwendung“) getrennt von der erstmaligen Behandlung nach diesem Zeitpunkt („späte Anwendung“) evaluiert wurde. Obwohl im Review von Cochrane eine frühe Anwendung der Dexamethason-Therapie innerhalb der ersten acht Tage nach der

Geburt zu einer Reduktion des Risikos von BPD beitrug, erhöhte diese zugleich das Risiko für gastrointestinale Perforation, hypertrophe Kardiomyopathie, Cerebralparese und schwere neurosensorische Beeinträchtigungen. Aufgrund dieser inakzeptablen Nebenwirkungen wird eine frühzeitige Dexamethason-Prophylaxe zur BDP-Prophylaxe grundsätzlich nicht empfohlen. (53) Risiken und Nutzen einer „späten“ Dexamethason-Behandlung sind weniger gut belegt. Laut einer Metaanalyse verringert die Behandlung mit Dexamethason nach der ersten Lebenswoche das BPD-Risiko, jedoch führt diese zu kurzfristigen Folgen wie Hyperglykämie, Glukosurie und Hypertonie. Im Gegensatz zur frühen Anwendung fand eine Metaanalyse keine eindeutigen Hinweise auf erhöhtes Cerebralparese-Risiko bei überlebenden Säuglingen, die mit „spätem“ Dexamethason behandelt wurden. (53) Um diese konkurrierenden Risiken auszugleichen bietet die Studie *Doyle et al.* ein gutes Mittel für Kliniker*innen. Aus der Studie geht hervor, dass – wenn das BPD-Risiko in der Kontrollpopulation weniger als 33 % betrug – Kortikosteroide das Risiko für Cerebralparese oder Tod signifikant erhöhten, während Kortikosteroide das Sterbe- bzw. Cerebralparese-Risiko verringerten, wenn das Risiko für BPD 60 % überstieg. Infolgedessen überwiegen vermutlich bei Säuglingen mit geringem bis mäßigem BPD-Risiko die „schädlichen“ Langzeitwirkungen von Dexamethason den Nutzen. Umgekehrt ist bei Säuglingen mit hohem Risiko eine Dexamethason-Therapie zu bevorzugen. (56)

Über das Dosierungsschema gibt es nur begrenzte zuverlässige Daten. (53) Basierend auf 16 RCTs ist die Wirkung von Dexamethason am ehesten bei einer kumulativen Dosis von über 4 mg/kg wirksam, und wenn der Säugling innerhalb von 7 – 14 Lebenstage behandelt wird. (47) *Doyle et al.* fanden heraus, dass niedrig dosiertes Hydrocortison (1 mg/kg Hydrocortison-Hemisuccinat) pro Tag aufgeteilt in zwei Dosen für 7 Tage, gefolgt von einer Dosis von 0,5 mg/kg/Tag für 3 Tage) bei Säuglingen unter der 28. SSW eine Verringerung der BPD bedingen können, ohne negative Auswirkungen auf die Ergebnisse der neurologischen Entwicklung zu haben. (56) Die PREMILOC-Studie verglich eine 10-Tage-Behandlung mit niedrig dosiertem Hydrocortison innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt mit Placebogaben bei Säuglingen unter der 28. SSW. Die Überlebensrate ohne BPD nach 36 Wochen bei Frühgeborenen, die rechtzeitig Hydrocortison erhielten, war höher als bei denen, die es nicht erhielten (60 % gegenüber 51 %), obwohl die Behandlung keinen Einfluss auf die Neuroentwicklung hatte. (48,53) Die Metaanalyse aller verfügbaren Studien mit Hydrocortison in der ersten Lebenswoche zeigte eine Reduktion des kombinierten Ergebnisses von Tod oder BPD mit Hydrocortison, aber keinen Nutzen für die BPD bei

Überlebenden, da teilweise eine gastrointestinale Perforation oder ein fast zweifach erhöhtes Risiko für späte Sepsis die Folgen waren. (53)

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse publizierter Studien kam zu dem Schluss, dass inhalative Steroide, darunter Beclometason, Budesonid, Fluticason, Flunisolid und Dexamethason mit einer signifikanten Reduktion der BPD-Entwicklung im postmenstruellen Alter von 36 Wochen assoziiert waren. Jedoch wurde in der Studie von *Bassler et al.* ein Trend zu erhöhter Mortalität bei Kindern gezeigt, die Budesonid erhielten.(48)

Zwei RCTs berichteten einen Nutzen von intratrachealem Budesonid in Kombination mit Surfactant im Vergleich zur reinen Surfactant-Therapie bei sehr niedrigem Geburtsgewicht mit schwerem RDS. Die Kombinationstherapie reduzierte das Sterbe- bzw. BPD-Risiko, die Nachbeobachtung bis zum Alter von drei Jahren fand jedoch keinen Unterschied in der motorischen oder kognitiven Funktion zwischen den Gruppen. (53)

5.4.5. Surfactant

Bei der Surfactant-Gabe unterscheidet man zwischen einer Surfactant-Gabe gefolgt von mechanischer Beatmung und einer Surfactant-Gabe ohne prolongierte mechanische Beatmung. Die Verabreichung von Surfactant bei Frühgeborenen, die innerhalb der ersten zwei Stunden maschinell beatmet werden, verringert im Vergleich zur Verabreichung nach der zweiten Stunde das BPD-Risiko und Sterberisiko. Eine Surfactant-Gabe ohne die „schädlichen“ Auswirkungen von prolongierter invasiver mechanischer Beatmung wurde mit der INSURE-Technik untersucht. Diese Methode umfasst Intubation, Surfactant-Verabreichung während einer kurzen mechanischen Beatmung, gefolgt von einer Extubation. Zwar reduziert INSURE laut früheren Studien den zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei einem Gestationsalter von 28 Tagen, jedoch konnte in neueren Studien im Vergleich zu CPAP keine Reduktion des BPD- oder Todesrisikos festgestellt werden. (53)

Weiters wurden neue Methoden der Surfactant-Gabe, wie etwa die Surfactant-Verabreichung mittels eines dünnen Katheters (zum Beispiel eine nasogastrale Sonde), auch bekannt als „less invasive surfactant administration“ (LISA) in einigen RCTs mit der Verabreichung von Surfactant über einen Endotrachealtubus (INSURE) und mit einer

CPAP-Therapie allein verglichen. Eine Metaanalyse dieser Daten zeigte, dass LISA im Vergleich zur Kontrolltherapie das Risiko für BPD bei Überlebenden senkte. (53)

Einige Präventionsstrategien zeigten sich in der BPD-Vorbeugung als nicht erwiesen, darunter die Behandlung eines bestehenden Ductus arteriosus, inhaliertes Stickstoffmonoxid sowie Flüssigkeitsrestriktion und Diuretika. (53)

6. Therapie

Surfactant war das erste Medikament, das ausschließlich für die Behandlung von Neugeborenen entwickelt wurde und in der Neonatologie einen großen Meilenstein in den letzten 35 Jahren darstellt. Surfactant reduzierte sowohl die Mortalität der Neugeborenen als auch die Lungenluftlecks um etwa 50 %, weiters war seine Einführung auch mit einer 6%igen Verringerung der Kindersterblichkeit in den USA verbunden. Eine prophylaktische oder sehr frühzeitige Behandlung mit einem natürlichen Surfactant schien die besten Ergebnisse für sehr Frühgeborene zu liefern, obwohl neuere Studien darauf hindeuten, dass auch frühzeitiges CPAP wirksam ist. (57)

6.1. Einführung von Surfactant vor 30 Jahren

Die Entdeckung des Surfactants begann im Jahr 1929, als der deutsche Physiologe Kurt von Neergard beim Experiment mit Schweinelungen feststellte, dass eine geringere Oberflächenspannung für den Atemmechanismus von Bedeutung ist. Alles begann mit seinem Experiment, Luft aus einer isolierten Schweinelunge abzuziehen, die er dann mit einer isotonischen Gummilösung befüllte, um die Oberflächenspannung der Grenzflächen des Lungengewebes zu beseitigen. Aus den daraus durchgeführten Druck-Volumen-Kurven während der Ausdehnung der Lungen mit Luft und Flüssigkeit konnte er drei Schlussfolgerungen ziehen: (58)

- die Oberflächenspannung ist für den größeren Teil der gesamten Lungenretraktion verantwortlich, verglichen mit der Gewebeelastizität.
- eine geringere Oberflächenspannung könnte für den Atmungsmechanismus von Vorteil sein, da ohne sie die Lungenretraktion so groß sein könnte, dass sie eine ausreichende Ausdehnung beeinträchtigt.
- die Oberflächenspannung als Kraft, die dem ersten Atemzug des Neugeborenen entgegenwirkt, sollte weiter untersucht werden. (58)

Es konnten jedoch erst einige Jahre später (im Jahr 1959) *Avery und Mead* eine Assoziation mit dem RDS herstellen. Säuglinge, die aufgrund einer hyalinen Membrankrankheit verstarben, hatten im Vergleich eine geringere Oberflächenspannung als diejenigen, die aufgrund anderer Ursachen verstorben waren. (58) Zunächst wurden die ersten klinischen

Studien mittels synthetischem Surfactant, dem vernebelten Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) durchgeführt, was allerdings zu keinem Erfolg führte. Dem heutigen Wissensstand nach führen zwar Phospholipide zu einer Senkung der Oberflächenspannung, jedoch sind die Proteine zur schnellen Verteilung und Adsorption essenziell. Später konnte mit der Applikation eines modifizierten Rinder-Surfactants (Surfactant-TA) bei zehn Frühgeborenen der Benefit des natürlichen Surfactants gezeigt werden. Zur gleichen Zeit entwickelten Robertson und Curstedt ein Schweinesurfactant, benannt nach deren Namen als „Curstedt-Robertson Surfactant“, kurz Curosurf. Im weiteren Verlauf sind randomisierte kontrollierte Studien mit verschiedenen synthetischen und natürlichen Surfactant Zubereitungen durchgeführt worden, die in verschiedene Kategorien eingeteilt werden und in Tabelle 8 dargestellt sind. (57)

Natürliches Surfactant aus dem Fruchtwasser vom Menschen zeigte anfänglich vielversprechende Ergebnisse, musste jedoch aus der klinischen Anwendung genommen werden, ohne jemals eine Zulassung erhalten zu haben, als das Risiko einer Kontamination mit HI-Virus auftrat. (58)

Kategorien	Name des Surfactants
Alte synthetische, protein-frei	<ul style="list-style-type: none"> - Pumactant (ALEC) - Colfosceril palmitate (Exosurf) - Turfsurf (Belfast Surfactant)
Neue synthetische, Protein Analoga	<ul style="list-style-type: none"> - Lucinactant (Surfaxin) - rSP-C surfactant (Venticute)
Natürliche (gehackte Lungenextrakte)	<ul style="list-style-type: none"> - Surfactant TA (Surfacten) - Beractant (Survanta) – vom Rind - Poractant alfa (Curosurf) – vom Schwein
Natürliche (Lungenlavage-Extrakte)	<ul style="list-style-type: none"> - CLSE (BIES) - Calfactant (Infasurf) - SF-RI 1 (Alveofact) – vom Rind
Natürliche (Fruchtwasser-Extrakte)	<ul style="list-style-type: none"> - Humanes Surfactant

Tabelle 8: *In klinischen Studien verwendete Surfactants (58)*

Beractant stellt die nordamerikanische Version mit zusätzlichem DPPC, Tripalmitin und Palmitinsäure dar. Infolge dieser Studien erwiesen sich natürliche Surfactants besser als proteinfreie synthetische Surfactants. (58) In der Studie von *Ramanathan et al.* wurden zwei Dosierungen von Poractant alfa, 100 mg/kg und 200 mg/kg, mit einer Dosierung von Beractant (100 mg/kg) verglichen. Dabei war die neonatale Mortalität mit 3 % am niedrigsten in der höheren Dosis Poractant alfa, gefolgt von niedriger Dosis Poractant alfa mit 6 % Mortalität und Beractant mit 8 % Mortalität. In einer weiteren Studie 2005 von *Moya F. et al.* wurde der neue synthetische Surfactant Lucinactant mit Exosurf und Beractant verglichen. In Bezug auf die RDS-bezogene 14-Tage-Mortalität hatten Exosurf und Beractant ähnlich schlechtere Ergebnisse wie Lucinactant. (59,60)

Auch der im Jahr 2018 publizierte Review von *Tridente et al.* bestätigt das Ergebnis der zuvor genannten Studie von *Ramanathan et al.* beim Vergleich zwischen Rinder- und Schweine-Surfactant in der zugelassenen Dosis. 200 mg/kg Poractant alfa sind im Vergleich zu 100 mg/kg Rinder-Surfactant mit besserem Outcome bezüglich Reduktion von BPD, Mortalität, Nachbehandlung und Lungenhämorrhagie assoziiert. (61)

6.2. Therapie früher

Aufgrund der zu dieser Zeit noch nicht bekannter spezifischer RDS-Therapie wurden von vielen Autor*innen allgemeine Maßnahmen definiert. Einen Überblick über diese supportiven Maßnahmen gibt ein Artikel aus dem Jahr 1977. Neben der klassischen Sauerstofftherapie und Korrektur des Säure-Basen-Haushalts umfassen diese die Aufrechterhaltung eines offenen Atemweges, ausreichende Wärme, Ernährung über eine Magensonde oder intravenös, Asepsis zur Vermeidung von Infektionen sowie die Erkennung und Behandlung anderer neonataler Erkrankungen wie Gelbsucht, Hypoglykämie, Blutungen und Sepsis, die von qualifizierten Pflegefachkräft*innen, die als wichtigste Personen in diesem Management gesehen wurden, durchgeführt werden. (62)

Die Anfänge der RDS-Therapie aus dem Jahr 1962 werden im Rahmen einer Studie beschrieben. Die Autor*innen empfehlen bei Anzeichen einer Atemnot, aber Abwesenheit von Zyanose, eine 25%ige Sauerstofftherapie und bei Beseitigung der Zyanose bei 40 % Sauerstoff, 50 % Sauerstoff zu verabreichen. Im Allgemeinen wird versucht einen PaO₂ zwischen 50 und 90 mmHg zu halten. (63) Zur Korrektur der respiratorischen Azidose wurde

in Anlehnung an die Empfehlung von *Usher* im Jahr 1961 NaHCO_3 100 mEq/l in 10 % Glucose bei einer Anfangsrate von 65 ml/kg/Tag verabreicht. Die Gesamtmenge an NaHCO_3 hängt von seriellen pH-Messungen ab, sodass das Baby effektiv auf einen arteriellen pH-Wert von etwa 7,4 eingestellt wird. Um diese Korrektur zu erreichen, muss über 24 bis 48 Stunden eine Natriummenge gegeben werden, die der Hälfte bis zwei Dritteln des Natriums in der extrazellulären Flüssigkeit entspricht. Die Methode der Befeuchtungstherapie beabsichtigt durch eine maximale Erhöhung der Luftfeuchtigkeit den Wasserverlust des Säuglings (der unter normalen Bedingungen bei 0,4 g/kg/Stunde liegt und bei Hyperventilation auf das Doppelte zunimmt) hinunterzuschrauben. Dies ist äquivalent mit einer Reduktion des Wärmeverlustes des Säuglings um 0,5 kcal/kg/Stunde und bewirkt folglich eine Aufrechterhaltung der Körpertemperatur, die wichtig für das Überleben ist. Bei kleinen Frühgeborenen mit ausgeprägter Retraktion des unteren Brustbeins durch jeden Abwärtszug des Zwerchfells wurde die Methode der Traktion des Sternums angewendet (siehe Abbildung 6). Dabei wurde eine Naht hinter dem Xiphoid geführt. Die Naht wird senkrecht über ein Loch im Brutschrankdach gezogen und an einem Gegengewicht befestigt. Die Zugkraft wurde so eingestellt, dass die Atmung optimal entlastet wird. Normalerweise reichen etwa 5 % des Körpergewichts des Säuglings aus, doch es können bis zu 10 % des Körpergewichts erforderlich sein, um das Brustbein zu stabilisieren. Die unmittelbare Wirkung einer solchen Zugkraft besteht darin, die übertriebene Zwerchfellauslenkung erheblich zu verringern. In einer kleinen Anzahl von Fällen schilderten die Autor*innen von der mechanischen Wirksamkeit der Methode und von der offensichtlichen Erleichterung, die sie dem Säugling bringen kann. (63)



Abbildung 6: *Sternale Zugkraft (63)*

1969 beschrieben einige Autor*innen eine verbesserte Sauerstoffversorgung bei Säuglingen mit RDS, wenn der Säugling durch Stöhnen den Druck in seinen Atemwegen erhöht. Im Verlauf wurde bestätigt, dass kontinuierlicher Druck, ob als CPAP oder als CNP (continuous negative pressure to the body) angewendet, praktisch immer die Sauerstoffversorgung verbessert. Die Indikationen für eine mechanische Beatmung waren umstritten und bezogen sich im Wesentlichen auf klinische Befunde, wie Apnoe oder offensichtlich unzureichende Atmung oder die PaO₂-Werte (PaO₂ weniger als 30 – 50 mmHg trotz Sauerstofftherapie und kontinuierlichen Distensionsdruck, CDP) oder den Säure-Basen-Status (PaCO₂ über 90 mmHg assoziiert mit einem pH-Wert unter 7,2). Dabei wurden entweder eine Überdruckbeatmung durch einen Endotrachealtubus, eine Beatmungsmaske oder Unterdruckventilation mit einem körperumschließenden Tankventilator verwendet. Empfohlen wurde eine Frequenz von 30 – 40 pro Minute mit maximalem Druck von 25 cm H₂O unter Verwendung eines hohen Verhältnisses zwischen Inspiration und Expiration (mehr als 1:1) oder PEEP. (62)

Im Jahr 1985 wurde eine Verbesserung des Schweregrades von RDS im Rahmen von radiologischen Veränderungen nach Applikation von Surfactant in einer Studie geschildert. Es wurde pro Kilogramm Körpergewicht 60 mg humanes Surfactant-Phospholipid, welches aus gepooltem humanem Fruchtwasser isoliert wurde, in 3 ml 0,6 % NaCl und 1,5 mM CaCl₂ suspendiert und durch einen Endotrachealtubus verabreicht. Folgende Ergebnisse konnten festgestellt werden: Sowohl die Mehrheit der behandelten Säuglinge (16 von 18) als auch einige der Unbehandelten (17 von 18) entwickelten einen Links-Rechts-Shunt, vermutlich durch einen persistierenden Ductus arteriosus. Komplikationen der Beatmung umfassten bei den behandelten Säuglingen ein transientes interstitielles Lungenemphysem (n=1), Pneumothorax (n=1), milde BPD trat bei vier Säuglingen und moderate BPD bei zwei Säuglingen auf. Die Inzidenz dieser Komplikationen war geringer als in der Gruppe der unbehandelten Patient*innen. In der Gruppe der Unbehandelten entwickelten die Hälfte eine BPD. Ein signifikanter Unterschied konnte bei den Veränderungen in der Bildgebung nach Applikation von Surfactant beobachtet werden. (64)

Victorin et al. beschreiben in ihrer im Jahr 1990 durchgeführten Studie die tracheale Instillation von Rinder-Surfactant bei spontan atmenden Säuglingen mit schwerem RDS, damals als hyalines Membransyndrom bezeichnet. Zur Studie wurden 14 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über 1500 g mit schwerem RDS in einer Neugeborenenstation, in der

es keine Einrichtung zur künstlichen Beatmung gab, herangezogen mit dem Ziel die Surfactant-Ersatztherapie als Alternative zur Beatmungstherapie zu evaluieren. Die Neugeborenen befanden sich in Inkubatoren ohne CPAP und erhielten routinemäßig einen Nabelvenenkatheter zur intravenösen Gabe von Ampicillin und Gentamycin sowie kontinuierliches Monitoring des FiO_2 und transkutanen PCO_2 . Nach einer Intubation und kurzer manueller Beatmung von 30 Sekunden (die Belüftung der Lunge wurde mittels Auskultation überprüft), wurde eine Dosis von 200 mg/kg mithilfe eines Endotrachealkatheters in kleinen Boli (1,25 ml/kg) appliziert, und nach Entfernung des Katheters erneut für 30 Sekunden manuell beatmet mit abschließender Extubation. Folgende Resultate wurden beschrieben: alle Säuglinge reagierten mit einer sofortigen Abnahme im funktionellen Rechts-Links-Shunt, einer Verbesserung des Verhältnisses von $\text{TcO}_2/\text{FiO}_2$ innerhalb von zwei Minuten, zwei Säuglinge verstarben (aufgrund von Sepsis und Gruppe B-Streptokokken Pneumonie), der Rest überlebte ohne Folgen. (65)

Nach früherer gängiger Praxis wurde das Surfactant in 3 – 5 ml Kochsalzlösung mittels eines Endotrachealtubus appliziert. Bei frühgeborenen Rindern führte ein Bolus von 60 mg/kg Körpergewicht zu einer maximalen akuten Verbesserung der respiratorischen Insuffizienz, während bei menschlichen Frühgeborenen eine gleiche Dosis nur eine Verbesserung der respiratorischen Funktion um 50 % hatte und in der anderen Hälfte die Wirkung unzureichend war oder in einen Rückfall in der Ateminsuffizienz resultierte. Begleitend mit dem Rückfall war eine Abnahme des exogenen Surfactants zu beobachten. Insgesamt benötigten 22 von 31 unreifen Frühgeborenen, die innerhalb von 10 Minuten nach der Geburt prophylaktisch Surfactant erhielten, eine erneute Behandlung aufgrund meist leichter respiratorischer Insuffizienz. (66)

Komplikationen, welche mit der Sauerstofftherapie verbunden waren, schlossen eine erhöhte Inzidenz an interstitiellem Emphysem, Pneumomediastinum, Pneumothorax und Pneumoperitoneum und Pneumopericardium ein. Viele Fälle von Frühgeborenen mit einem persistierenden Ductus arteriosus wurden nach Wochen und sogar Monaten aufgrund des kombinierten Einsatzes von mechanischer Beatmungsunterstützung und Sauerstofftherapie, welcher zu einer kongestiven Herzinsuffizienz führte, dokumentiert. (67)

Bezüglich der Prävention war auch der Einsatz von Glukokortikoiden bekannt. Ein systematischer Review aus dem Jahr 1995 zeigte eine 50%ige Verringerung von RDS bei Säuglingen von Müttern, die mit vorgeburtlichen Kortikosteroiden behandelt worden waren,

sowie eine signifikante Abnahme der Neugeborenen-Sterblichkeit und der intraventrikulären Blutungen. *Moss, Duffie und Fagan* (1963) stellten fest, dass Säuglinge, deren Nabelschnur nach den ersten Atemzügen eingeklemmt wurde, in den ersten 24 Stunden weniger Anzeichen von RDS zeigten. (28,62)

Einen Überblick über die Fortschritte in der Behandlung des RDS gibt die folgende Tabelle 9 an. (28)

Periode (Jahre)	RDS-spezifische Interventionen
vor 1950	keine weit verbreitete Behandlung
1950 – 1969	Sauerstoff
1970 – 1989	CPAP, mechanische Ventilation
nach 1990	ACS, Surfactant, fortgeschrittene Technologien (extrakorporale Membranoxygenierung)

Tabelle 9: Fortschritte in der RDS-Therapie (28)

Mit den Fortschritten in der Therapie konnte die Mortalität von RDS schrittweise reduziert werden. Nach der erstmaligen Definition der Erkrankung unter dem Namen „idiopathic respiratory distress syndrome“ im Jahr 1959 gab es keine wirksame Therapie, weswegen fast alle Säuglinge mit dieser Diagnose kurz nach der Geburt starben. Im Zeitraum zwischen 1950 – 1969 verbesserten die Entwicklung der ersten neonatologischen Intensivstationen, kontrollierte thermische Umgebungen, das Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement und die parenterale Ernährung die allgemeine Versorgung von Frühgeborenen. Sauerstoff war zu dieser Zeit die einzige verfügbare Behandlung für die Hypoxämie von RDS, damals mit Konzentrationen > 40 %, die frühgeburtliche Retinopathie und Schädigung der Alveolen zur Folge hatten. Mit der Einführung von CPAP konnte eine Reduktion der Mortalität von 33,3 % auf 14 % beobachtet werden. Die Verwendung von PEEP in der Beatmung bedingte eine weitere Verbesserung der Überlebensrate von 23 auf 70 %, wobei die hohen Drücke teilweise zu Pneumothorax, Pneumomediastinum und Pneumoperikard führten. Nach 1990 konnten Verbesserungen in der Mortalität in allen Geburtsgewichtskategorien festgestellt werden, die durch die Applikation von Surfactant, verbesserter Beatmung sowie Gabe von ACS bewirkt wurden. Die Entstehung von BPD als Folge des Überlebens sehr kleiner

Frühgeborener führte zum Ruf nach neueren Methoden der nicht-invasiven Beatmungsunterstützung. (28)

6.3. Aktuelles Management des IRDS

Nach den Guidelines des European Consensus beinhaltet das Management des RDS unter anderem die pränatale Versorgung, Stabilisation im Kreißsaal, Surfactant Therapie, Sauerstoff-Supplementierung, nicht-invasive Beatmungsunterstützung, Strategien der mechanischen Beatmung, Schmerzbehandlung und Sedierung. (38)

6.3.1. Pränatale Versorgung und aktuelle Empfehlungen zur Lungenreifung

Es ist bereits seit 30 Jahren bekannt, dass die Gabe von pränatalen Glukokortikoiden zur Reduktion von neonataler Mortalität und RDS beiträgt, da Glukokortikoide in der Lage sind die Plazenta zu passieren und die Lungenreifung und Surfactant-Produktion zu verbessern. (68,69) Der Mechanismus ist auf die Stimulation des Surfactant-Systems, aber auch auf die veränderte Expression einer Vielzahl von Genen zurückzuführen, darunter die Gene für die Synthese von Surfactant-Proteinen, Fettsäure Synthetase, die Natrium/Kalium-ATPase und mehrere Antioxidantien. Die Glukokortikoid-Gabe beeinflusst auch die antioxidative Enzymproduktion, Flüssigkeitsresorption in der Lunge und die Entwicklung der Alveolen.(69)

Laut Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) sollen Frauen mit drohender Frühgeburt vor der 34. SSW pränatale Steroide in Form von zweimal 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden erhalten. Alternativ kann Dexamethason, viermal 6 mg intramuskulär alle 12 Stunden appliziert werden. Die Frage, ob eine einmalige Applikation ausreicht, untersuchte der BETADOSE Trial. Die Rate an RDS lag nach zweimaliger Gabe von Betamethason bei 17,7 % und war damit signifikant niedriger als in der Placebogruppe mit 20,1 %, jedoch ohne Unterschiede bezüglich perinataler Morbidität und Mortalität. (70,71)

Die European Consensus Guidelines empfehlen allen Frauen mit einem bestehenden Risiko einer Frühgeburt eine einmalige Behandlung mit pränatalen Kortikosteroiden ab der 23. bis zur vollendeten 34. SSW. Eine zweite Gabe von Steroiden kann angebracht sein, wenn das

Gestationsalter weniger als 33 Wochen beträgt ist und die erste Gabe mehr als 2 – 3 Wochen zurückliegt. (72)

Die ASTEROID Studie untersuchte, ob es einen Unterschied zwischen der intramuskulären Gabe von Dexamethason und Betamethason im Hinblick auf Mortalität und neurosensorische Beeinträchtigung im Alter von zwei Jahren gibt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei beiden Gruppen ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne neurosensorische Beeinträchtigung und ähnliche Inzidenz in Bezug auf respiratorische Morbidität, intraventrikuläre Blutungen und die mütterliche infektiöse Morbidität zu beobachten waren.(73)

Zu Timing und Applikation perinataler Steroide wurde ursprünglich beschrieben, dass eine Geburt 2 – 7 Tage nach der ersten Dosis optimal sein könnte, dies ist auch derzeit die Empfehlung aktueller Leitlinien. (68) Eine Cochrane Analyse von 2006 zeigte eine Verringerung der Neugeborenen-Sterblichkeit, selbst wenn Säuglinge innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis geboren wurden, aber keinen Nutzen nach 7 Tagen. Es konnte unter 24 Stunden nach der ersten Applikation keine Wirkung auf das RDS beobachtet werden, während der Effekt unter 48 Stunden nachzuweisen war. (71,74). Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von ACS über 7 Tage hinaus geht. (68)

Im Rahmen der pränatalen Versorgung kann nach European Consensus Guidelines die Verwendung von Tokolytika, um Zeit für den Wirkungseintritt der Steroide oder auch für einen sicheren Transfer zu gewinnen, sinnvoll sein. Ebenso sollte Magnesiumsulfat, welches die Cerebralparese im Alter von zwei Jahren um etwa 30 % reduziert bei nicht bekanntem längerfristigem Nutzen bei Frauen mit drohender Frühgeburt unter der 32. SSW verabreicht werden. (38)

6.3.2. Versorgung im Kreißsaal

Im Kreißsaal spielt der Zeitpunkt des Abklemmens der Nabelschnur eine große Rolle und sollte bei der Geburt um mindestens eine Minute verzögert werden. Das Abklemmen der Nabelschnur vor Beginn der Atmung führt zu einer akuten vorübergehenden Verminderung der linksventrikulären Füllung, die zu einem abrupten Abfall des linksventrikulären Ausflusses führt. Wohingegen ein verzögertes „physiologisches“ Abklemmen nach Belüftung der Lungen mit geringeren Bradykardien vergesellschaftet ist. Weiters sollten

Frühgeborene unter der 28. SSW in einer Plastikhülle unter einem Wärmestrahler gelagert werden, um Wärmeverluste zu vermeiden. Die Atmung sollte sanft mittels CPAP unterstützt werden, indem bei einem Gestationsalter von 28 – 31 Wochen mit einer 21 – 30%igen Sauerstofftherapie und mit 30 % Sauerstoff bei einem Alter unter 28 Wochen begonnen wird. In weiterer Folge wird entsprechend den SpO₂-Zielen nach oben oder unten titriert, wobei ein SpO₂ mithilfe von Pulsoxymeter-Messungen von zunächst 80 % angestrebt wird. Eine Intubation bei der Geburt sollte nur bei Säuglingen erwogen werden, die auf die oben genannten Maßnahmen nicht ansprechen. Allerdings kann eine frühzeitige Intubation und Surfactant bei Säuglingen, die frühe Anzeichen eines schweren RDS aufweisen (wie z.B. Brustkorbretraktionen und hoher Sauerstoffbedarf) notwendig sein. (38)

6.3.3. Analgetika und Sedativa

Es wird vermutet, dass die Anzahl der schmerzhaften Eingriffe im ersten Lebensmonat mit einer verminderten kognitiven Entwicklung und einem verminderten Kopfumfang verbunden sind. Für geplante nicht dringende Intubationen bevorzugen viele Ärzt*innen eine Kombination aus kurzwirksamem Opiat, Muskelrelaxans und Atropin, um den Komfort zu maximieren und die Chancen auf eine erfolgreiche Intubation zu erhöhen. Länger wirkende Muskelrelaxantien wie Vecuronium können den Bedarf an Beatmung erhöhen und sollten daher nicht verwendet werden. Die längerfristige routinemäßige Anwendung von Morphin- oder Midazolam-Infusionen bei beatmeten Frühgeborenen wird nicht empfohlen. (75–77)

6.3.4. Surfactant-Therapie

Die wichtigste Therapie für die Behandlung von RDS ist nach wie vor die exogene Surfactant-Therapie und Atemunterstützung. Das hauptsächliche Ziel ist, invasive mechanische Ventilation möglichst zu vermeiden und gleichzeitig zu versuchen, Surfactant so früh wie möglich während RDS zu verabreichen, wenn dies für notwendig erachtet wird. Vor 2013 vor der CPAP-Ära wurde Surfactant kleinsten Säuglingen prophylaktisch empfohlen. Mit der vermehrten Verwendung von pränatalen Steroiden und frühzeitiger Einleitung von CPAP ist nun die Surfactant-Therapie den Neugeborenen mit klinischen Anzeichen von RDS vorbehalten. (78)

Nach den Guidelines der aktuellen Surfactant-Therapie sind folgende Surfactant-Zubereitungen zugelassen: in Europa Beractant, Bovactant und Poractant alfa und in den USA Beractant, Calfactant, Lucinactant and Poractant alfa, wobei alle mit Ausnahme von Luciactant aus Tierlungen stammen (siehe Tabelle 10). Synthetische Tenside, die sowohl SP-B als auch SP-C-Analoga enthalten, sind derzeit Gegenstand einiger Studien. Die meisten Vergleichsstudien zeigten, dass verschiedene Surfactants eine ähnliche Wirksamkeit haben, wenn sie in ähnlichen Dosen verwendet werden. Zu den derzeitigen Indikationen einer Surfactant-Therapie zählen die Behandlung und Prophylaxe von RDS, Mekonium-Aspirationssyndrom oder neonataler Pneumonie zur Verbesserung der Oxygenierung und Vermeidung extrakorporaler Membranoxygenierung. (38,72)

Nach den im Jahr 2019 zuletzt aktualisierten europäischen Leitlinien wird empfohlen, dass Säuglingen mit RDS ein tierisches Surfactant verabreicht werden sollte und eine initiale Dosis von 200 mg/kg Poractant alfa besser zur Notfalltherapie geeignet ist als eine Dosis von 100 mg/kg Poractant alfa bzw. 100 mg/kg Beractant. Eine zweite und gelegentlich eine dritte Dosis sollte verabreicht werden, wenn anhaltende Anzeichen von RDS wie anhaltender erhöhter Sauerstoffbedarf vorliegen und andere Probleme ausgeschlossen wurden. (38)

Bezeichnung	Handelsname	Ursprung	Produzent	Dosis
Beractant	Survant	Rind	USA	100 mg/kg/Dosis (4 mL/kg)
Bovactant	Alveofact	Rind	Deutschland	50 mg/kg/Dosis (1.2 mL/kg)
Poractant alfa	Curosurf	Schwein	Italien	100 – 200 mg/kg/Dosis (1.25 – 2.5 mL/kg)

Tabelle 10: In 2018 zugelassene tierische Surfactantpräparate in Europa (38)

Hinsichtlich des Zeitpunkts der Verabreichung sollten Säuglingen mit RDS frühzeitig im Krankheitsverlauf ein Notfall-Tensid verabreicht werden. Eine Empfehlung wäre die Behandlung von Säuglingen, die sich bei FiO_2 von mehr als 30 % auf CPAP-Druck von mindestens 6 cm H_2O verschlechtern. Wenn eine Intubation notwendig ist, ist Surfactant sofort im Kreißsaal zu applizieren, um Neugeborene stabilisieren zu können. (38)

6.3.5. Neue Methoden der Surfactant-Applikation

Der japanische Wissenschaftler Fujiwara veröffentlichte 1980 die Ergebnisse der Verabreichung von Rinder-Surfactant im Lancet. Die Standard-Methode umfasste dabei endotracheale Intubation, Verabreichung von Surfactant und folgender mechanischer Beatmung. Ein Nachteil dieser Methode ist die mechanische Beatmung, die als einer der größten Risikofaktoren der BPD gilt. Mechanische Beatmung kann zu Lungenschäden führen, wobei die unerwünschten pulmonalen und nichtpulmonalen Auswirkungen in direktem Zusammenhang mit der Dauer der invasiven Beatmung stehen. Die Frage, wie Surfactant am wirkungsvollsten und gleichzeitig am harmlosesten in die Lunge der Frühgeborenen appliziert werden kann, beschäftigt bis heute viele Forscher*innen. (79,80)

Demnach wurde zwei Methoden, die INSURE-Strategie und LISA-Strategie, entwickelt. Die INSURE-Methode wurde von *Victorin et al.* im Jahr 1990 erstmals in ihrer Pilotstudie beschrieben, noch bevor sie unter diesem Namen bekannt war. (65) Nach der erstmaligen Beschreibung von *Henrik Verder et al.* im Jahr 1994 hat sich die Methode unter dem Begriff INSURE weit in der klinischen Praxis etabliert und beinhaltet in der beschriebenen Abfolge, Intubation (IN), Surfactant-Verabreichung (SUR), frühe Extubation (E) mit nachfolgendem Übergang auf positiven kontinuierlichen Atemwegsdruck (nCPAP). (81,82) Das Ziel dieser Methode besteht die Zeit der mechanischen Beatmung nach Verabreichung durch die schnellstmögliche Extubation auf ein Minimum zu beschränken, während Surfactant klassisch durch einen Endotrachealtubus eingebracht wird. Die Entwicklung von INSURE konnte zwar aufgrund kürzerer Exposition gegenüber mechanischer Beatmung die damit verbundenen Komplikationen minimieren, erfordert aber dennoch die Platzierung eines Endotrachealtubus und positive Atmungsdrücke für die Surfactant-Gabe. Es gibt Bedenken, dass auch eine kurzzeitige Exposition gegenüber mechanischer Beatmung eine Entzündungskaskade auslösen kann, die das BPD-Risiko erhöht. (83)

Die „less invasive surfactant application“ (LISA), ursprünglich 1992 in Dänemark von *Verder et al.* beschrieben worden, bzw. „minimally invasive surfactant therapy“ (MIST) in einigen australischen Zentren genannt, zielt bei spontan atmenden Säuglingen mit RDS auf die Verabreichung von Surfactant ohne Intubation und Beatmung, während das Neugeborene weiterhin CPAP-Unterstützung erhält. (84,85) Bei dieser Therapieform wird überwiegend ein dünner (3,5 – 5,0 Ch) und weicher Katheter (zum Beispiel Magensonden,

Saugkatheter, Nabelarterien- oder Blasenkathe­ter) verwendet und meist mithilfe eines Laryngoskops und einer Magill-Zange in den Larynx eingeführt, wobei bei VPT der Katheter nur 1 – 2 cm über die Stimmbänder hinaus eingeführt wird. Obwohl die Video-Laryngoskopie eine gut verträgliche Kontrolle der Katheterlage gewährt, neigen die meisten Neonatolog*innen dazu das Laryngoskop so schnell wie möglich zu entfernen und sichern die Position des Katheters mit den Fingern auf den Lippen oder der Nase des Säuglings. Die Surfactant-Applikation erfolgt dann zügig in kleinen Boli und wird nur bei Anzeichen von Bradykardie, Apnoe und erhöhtem Surfactant Reflux verlangsamt. (86) Diese Technik reduziert die Häufigkeit des Versagens der nicht-invasiven Beatmung, verkürzt die Dauer der mechanischen Beatmung, den Einsatz von Sauerstoff und die Inzidenz von BPD. (85)

6.3.5.1. INSURE

Ein Cochrane Review zeigte, dass INSURE zu einer 67 % relativen Risikoreduktion für mechanische Beatmung und eine 50 % relative Risikoreduktion für pulmonales Air Leak Syndrome und BPD im Vergleich zu selektiver Verabreichung von Surfactant und konventioneller maschineller Beatmung führte. (81,82) Das Vermeiden einer Lungenschädigung, welche durch Überdruck und mechanische Beatmung einer unreifen Lunge begünstigt wird, kann die Inzidenz von chronischen Lungenerkrankungen verringern. *Leone et al.* zeigten, dass die INSURE-Technik zu einer anhaltenden Oxygenierung verglichen mit der Interventionsbehandlung (Rescue-Behandlung) bei invasiver mechanischer Beatmung führte. (87)

Eine endotracheale Intubation mit nachfolgender mechanischer Beatmung hat nicht nur ein erhöhtes BPD-Risiko zur Folge, sondern ist auch mit Schmerz und Stress verbunden, sodass oft eine Prämedikation mit Analgetika und Sedativa notwendig ist, die wiederum unerwünschte Nebenwirkungen haben. Weitere Nachteile dieser Methode sind das „Versagen“ der Extubation nach Verabreichung des Surfactants trotz Aufhebung der Opioid-Wirkung mittels Antagonisten und eine Schädigung des Larynx oder Trachea durch Intubation. (80)

In einer Studie von *Brix et al.* war INSURE bei etwa 30 % der Frühgeborenen unter der 32. SSW erfolgreich, wobei der Erfolg als keine Re-Intubation innerhalb von 72 Stunden nach INSURE definiert war. Prädiktoren für eine notwendige mechanische Beatmung über 24

Stunden waren niedriges Gestationsalter, APGAR bei 5 Minuten unter 7, Sauerstoffbedarf über 50 %, CO₂-Partialdruck über 7 kPa (ca. 53 mmHg), pH unter 7,3, Laktat über 2,5 mmol/l, Bedarf an inotropen Medikamenten und die Verabreichung von Surfactant kurz nach der Geburt, während Präeklampsie das Risiko reduzierte. Deswegen sollen Neugeborene bei einem oder mehreren Risikofaktoren intubiert belassen und nach der Surfactant-Gabe mit mechanischer Beatmung therapiert werden. Dies kann ein INSURE-Versagen mit Re-Intubation als Folge verhindern. (88)

6.3.5.2. LISA

Beim LISA-Verfahren kommen verschiedene Katheter-Typen und Instrumente zum Einsatz. Die Verwendung eines weichen Katheters und einer Magill-Zange ist die am meisten verwendete Methode in deutschen und österreichischen Zentren, bei der der Katheter über den Mund eingeführt wird. Alternativ kann das Prozedere mit einem weichen flexiblen Katheter über die Nase, während ein mononasales CPAP im anderen Nasenloch platziert ist, durchgeführt werden. Die Verwendung eines weichen Katheters ohne die Hilfe der Magill-Zange wird als „Take-Care“ Verfahren bezeichnet. Jedoch sind Neonatolog*innen teilweise mit dem Vorgang der nasalen Intubation gemeinsam mit einer Magill-Zange nicht vertraut.(86)

Die Durchführung von LISA kann bei Neugeborenen ab 22 Wochen erfolgreich angewendet werden. (89) Laut *Herting et al.* soll keine Gabe ab 32 Wochen erfolgen, da bislang kein Vorteil von LISA gefunden wurde, das BPD-Risiko in dieser Gruppe relativ gering ist und reifere Neugeborene oft eine Sedierung benötigen, um den Eingriff zu tolerieren. In weiterer Folge können jedoch diese Medikamente die spontane Atmung stören. (86) Empfohlen wird eine frühe Anwendung von LISA, in etwa 20 – 30 min nach der Geburt, nachdem eine erfolgreiche Adaption an das extrauterine Leben stattgefunden hat. In der täglichen Routine hat sich entsprechend der NINSAAP Studie die Gabe einer ganzen Ampulle von 120 mg Schweine-Surfactant pro Säugling etabliert, welches z.B. bei einem Gewicht von 800 g einer Dosis von 150 mg/kg entspricht. Dabei erhofft man sich, dass eine höhere Surfactant-Dosis zu einem höheren Surfactant-Pool führt als die in der AMV-Studie verwendeten 100 mg/kg. (90,91)

Im Vergleich zu anderen „standard respiratory treatments“ bietet LISA einige Vorteile. Dazu gehören eine Vermeidung von Lungenverletzungen durch Überdruckbeatmung,

Verringerung von Intubationstrauma durch die Verwendung von Bolus-Kathetern mit kleinem Durchmesser, die Erhaltung der physiologischen Kehlkopf- und Glottisfunktion, die Erhaltung der Spontanatmung mit positiven Auswirkungen auf die progressive Lungenrekrutierung und Belüftung, die Auflösung des Pendelluftphänomens und die zerebrale Sauerstoffversorgung. Zusätzlich reduziert LISA den Bedarf an IMV, vor allem in den ersten 72 Stunden nach der Geburt. In einigen systematischen Reviews wurden auch eine Reduktion von BPD, Mortalität und das kombinierte Ergebnis von BPD und Tod beobachtet. (84)

Die Frage, ob LISA mit oder ohne Analgesie durchgeführt werden soll, ist umstritten und variiert zwischen Ländern und NICUs. Es ist bekannt, dass Schmerzen und Stress in der neonatalen Periode zu langzeitigen Nebenwirkungen führen und vermieden werden sollten. Andererseits interagieren Medikamente wie Fentanyl, Ketamin und Propofol, die am meisten in Studien untersucht wurden, mit der Spontanatmung und erhöhen den Bedarf an mechanischer Beatmung. Bisher gibt es keine ideale Kombination von Arzneimitteln, die Analgesie und Sedierung mit raschem Einsetzen, kurzer Dauer, ohne Unterdrückung der Spontanatmung und einem insgesamt günstigen kurz- und langfristigen Sicherheitsprofil ermöglichen würden. In deutschen Zentren wird der erste Versuch bei Neugeborenen unter 26 Wochen ohne Analgesie durchgeführt und erst bei Schwierigkeiten beim zweiten Versuch darauf zurückgegriffen, während bei reiferen Frühgeborenen eher primäre Analgesie zur Verwendung kommt. Oft werden auch nicht-pharmakologische Methoden der Analgesie wie Positionieren, Halten in „Froschstellung“ oder Saccharose-Lösungen verwendet. (86) Zwar ist eine niedrig dosierte Sedierung vor der Laryngoskopie für das LISA-Verfahren technisch durchführbar und verringert die Unruhe des Babys, erhöht aber das Risiko eines CPAP-Versagens. Ob bei LISA routinemäßig sediert werden soll, ist derzeit nicht klar, weswegen der*die einzelne Neonatologe*Neonatologin nach den aktuellen europäischen Leitlinien selbst entscheiden muss. (38)

Kurzfristige Nebenwirkungen wurden dabei durch Applikationsversagen, Surfactant-Reflux, akuten Sättigungsabfall, Bradykardie und/oder die Notwendigkeit einer Überdruckbeatmung während LISA in Studien von weniger als 10 % bis zu mehr als 30 % unter LISA/MIST Manipulationen beobachtet. (91,92) Diese Ereignisse stehen meist im Zusammenhang mit einer direkten Laryngoskopie und sind in der Regel mit einer kurzen nicht-invasiven Überdruckventilation behandelbar. Fortschritte bei den Kathetertypen, in der Video-Laryngoskopie und die Vermeidung der Verwendung von Magill-Zangen können das

Risiko verfahrensbedingter Verletzungen weiter reduzieren. (84) Die höchste Anzahl an Komplikationen trat in Studien bei reifen Frühgeborenen mit einem postnatalen Alter von mehreren Stunden und einer Unterbrechung von CPAP während LISA auf. (92)

Um die Langzeitergebnisse von LISA analysieren zu können, verglich die Studie von *Márquez Isidro et al.* die klinischen Ergebnisse im Alter von 24 Monaten postmenstruell von zwei Populationen, die eine Therapie mit dem Surfactant Beractant unter der Verwendung von LISA im Vergleich zur INSURE Methode erhielten. Neben der bekannten Tatsache, dass LISA sicher durchführbar ist und die Notwendigkeit für Intubation und IMV in den ersten drei Lebenstagen im Vergleich zur bisher etablierten Standardmethode INSURE Methode reduziert, konnten keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in Bezug auf das neurologische und respiratorische Outcome sowie Wiedervorstellung im Krankenhaus gezeigt werden. Dabei wurden unter anderem folgende Faktoren berücksichtigt: Hörverlust, visuelle Defizite, schwere Atemwegseinschränkung, häusliche Sauerstofftherapie und Notwendigkeit einer bronchodilatatorischen Dauer- bzw. Erhaltungstherapie. (93)

Es ist bekannt, dass ein Gestationsalter ≤ 28 Wochen, ein hoher $\text{FiO}_2 \geq 50\%$, die Abwesenheit von ACS, eine Surfactant-Dosis von weniger als 200 mg/kg Körpergewicht von Poractant alfa, $\text{CRP} > 10$ mg/L, muskuläre Ermüdung, unzureichender Atemantrieb oder kardiovaskuläre Instabilität Risikofaktoren für das Versagen der LISA-Methode darstellen. (84)

LISA darf nicht als isoliertes Therapieverfahren betrachtet werden, sondern stellt eine Komponente einer Gesamtstrategie dar, zu der die pränatale Steroidgabe sowie Koffeingabe für die Lungenreifung (die die Möglichkeit einer Spontanatmung gestatten), eine effiziente CPAP-Beatmung und die Vermeidung einer Überdruckbeatmung zählen. Zurzeit erhalten Neugeborene unter 1000 g Gewicht in Deutschland und Österreich vielfach intravenös Koffein, um die Spontanatmung anzuregen bzw. Apnoe vorzubeugen, obwohl es dafür noch keine klare Evidenz in RCTs gibt. Die meisten Zentren verwenden CPAP bei 6 – 9 cm H₂O mit einer Vielzahl von verschiedenen Geräten. Sanfte Stimulation, spätes Abklemmen der Nabelschnur, das Anstreben einer seitlichen Position, die Vermeidung von unnötigem Absaugen, Aufrechterhaltung der Körpertemperatur (Normothermie) und eine weitestgehende Vermeidung von Stress stellen weitere Faktoren für eine effektive Spontanatmung dar. (86,94)

Infolge der Reduktion der Inzidenz von intrazerebraler Blutung und BPD laut einigen Studien hat LISA das Potenzial, das Langzeitergebnis zu verbessern. Frühgeborene, die im Rahmen der GNN-Kohorte (German Neonatal Network) Surfactant über LISA erhalten haben, weisen nach 5-jähriger Nachbeobachtung eine bessere Lungenfunktion (FEV1) und ein besseres neurologisches Outcome auf als Säuglinge, die andere Methoden der Surfactant-Verabreichung erhalten haben. (86)

6.3.5.3. Methoden im Vergleich

Eine randomisierte kontrollierte Studie verglich bei Frühgeborenen zwischen der 26. und 34. SSW mit RDS, die Surfactant-Therapie mittels LISA unter Verwendung einer Magensonde mit der INSURE Methode. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen den beiden Methoden in Bezug auf den primär gewählten Endpunkt (die Gesamtdauer der notwendigen Beatmungsunterstützung) mit einer durchschnittlichen Dauer von 120 Stunden. Die sekundären Endpunkte beinhalten den Anteil der Neugeborenen, die BDP, IVH, PDA, NEC, frühgeburtliche Retinopathie, Luftlecks, CPAP-Versagen entwickelten und eine wiederholte Dosis von Surfactant benötigten, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Dauer das Geburtsgewicht wiederzuerlangen sowie die Mortalität. Der Bedarf an mechanischer Beatmung und die Rate an CPAP-Versagen war in der LISA-Gruppe signifikant niedriger. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der LISA-Gruppe (19 Tage) im Vergleich zur INSURE-Gruppe (26 Tage) kürzer mit einem p-Wert von 0,207, sodass dies als nicht statistisch signifikant zu werten ist. (95)

Die im Jahr 2020 publizierte retrospektive Studie von *Silahli et al.* analysierte die neonatale Morbidität und Mortalität bei der Anwendung von LISA verglichen mit INSURE bei 65 Neugeborenen mit diagnostiziertem RDS und einem Gestationsalter von weniger als 33 Wochen, wobei sich die beiden Gruppen in den neonatalen und mütterlichen Charakteristika nicht unterschieden. Das respiratorische Outcome, gemessen unter anderem an der Dauer in Tagen mit nCPAP sowie mechanischer Beatmung, dem Bedarf an mechanischer Beatmung innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, dem Bedarf einer Sauerstofftherapie, dem Bedarf von mehr als zwei Dosen Surfactant und das Auftreten von BPD zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ebenso war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, das Auftreten von Pneumothorax, intraventrikulärer Blutung, nachgewiesener Sepsis, frühgeburtliche

Retinopathie und Exitus in beiden Gruppen ähnlich. Allerdings war die Anzahl der Tage mit nCPAP in der Gruppe mit LISA signifikant höher als in der INSURE-Gruppe. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Art der Surfactant-Applikation in dieser Studie keine Auswirkungen auf die postnatale Morbidität hatte. Die LISA-Methode war ebenso sicher und effektiv wie die INSURE-Methode, welche für Zentren mit mangelnder Erfahrung mit LISA, immer noch eine gute Alternative darstellt. (79)

Ein ähnliches Ergebnis erzielte die retrospektive Studie von *Kaniewska et al.*, die Neugeborene mit RDS zwischen einem Gestationsalter von 24 bis 33 Wochen in Bezug auf das Therapieergebnis und das Vorliegen von frühgeburtlichen Komplikationen abhängig vom Verfahren LISA oder INSURE ohne invasive Beatmung untersuchte. Beachtlich ist dabei eine hohe Inzidenz von pränatalen Steroiden (über 90 % in beiden Gruppen) und eine hohe Prävalenz angeborener Infektionen (54,2 % in der LISA-Gruppe und 69,9 % in der INSURE-Gruppe) in der Gesamtpopulation. Bezüglich des respiratorischen Outcomes, welches anhand ähnlicher Faktoren wie in der Studie von *Silahli et al.* gemessen wurde, und der Zahl an Komplikationen (darunter PDA, NEC und BPD) gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. (96)

Eine im Jahr 2022 publizierte Studie von *Krajewski et al.* verglich drei verschiedene Verfahren: 1. die klassische mechanische Intubation mittels eines endotrachealen Katheters gefolgt von mechanischer Beatmung, 2. die INSURE und 3. die LISA-Methode und kam zu dem Ergebnis, dass nichtinvasive Methoden der Surfactant-Applikation wie LISA und INSURE in der Therapie von RDS sicher und effektiv angewendet werden können und weniger negative Auswirkungen haben als das klassische Verfahren mit Intubation, Verabreichung von Surfactant gefolgt von mechanischer Beatmung. Die beiden nichtinvasiven Methoden zeigten eine signifikante Reduktion der Inzidenz von schwerem RDS im Vergleich zur MV-Methode, wobei LISA noch effektiver war als INSURE. Die Dauer der Sauerstoffabhängigkeit war in der LISA-Gruppe wesentlich kürzer als in den beiden anderen untersuchten Gruppen. Ähnlich wie bei anderen Studien hatte LISA die niedrigste Rate an BPD. (85) Im Gegensatz zu einigen anderen Studien konnte in Bezug auf die Komplikationen NEC und frühgeburtliche Retinopathie gezeigt werden, dass die INSURE-Gruppe eine höhere Rate dieser beiden Komplikationen hatte. In dieser Studie wiesen die INSURE-Patient*innen eine klar bemerkbare geringere Lungenblutungsrate auf, während Patient*innen, die Surfactant mit der LISA-Methode erhielten, weniger schwere intraventrikuläre und periventrikuläre Blutungen aufwiesen. Die genannten Unterschiede zu

anderen Studien könnten möglicherweise auf die unterschiedliche Verabreichung von ACS und die Anzahl der Dosen, die die Mütter erhalten haben, zurückzuführen sein. (85)

6.3.5.4. Aerosolinhalation

Neben der Beatmungsunterstützung benötigen Frühgeborene auch pharmakologische Interventionen, um die mit der Lungenreife assoziierten Komorbiditäten zu behandeln. Die inhalative Arzneimittelgabe über die Nase stellt ein neues Verfahren im Management des RDS dar. Diese Aerosolinhalation bei Frühgeborenen kann entweder mit vorübergehender Trennung von der nichtinvasiven Beatmung (z. B. Druckdosierinhalator mit Abstandshalter und Maske) oder durch Integration während der Beatmung erfolgen (z. B. Vernebler). Die Verwendung von Dosierinhalatoren führte bei Frühgeborenen zu einer Aerosoldeposition von weniger als 1 % in der Lunge und könnte aufgrund von Unterbrechung der Atemunterstützung möglicherweise nicht der optimale Ansatz für kritische Patient*innen sein. (97,98) Im Gegensatz dazu bietet eine gleichzeitige Aerosolinhalation während der nichtinvasiven Beatmung bessere und schnellere klinische Effekte ohne die Sauerstoffversorgung und den positiven Atemwegsdruck zu unterbrechen. Somit besteht die Möglichkeit, mithilfe von nCPAP Aerosolinhalation effektiv durchzuführen, wobei die Wirksamkeit dieser Methode von der Art des Geräts und der Position des Verneblers abhängig ist. (99)

In Tiermodellen verbesserte inhalatives Surfactant bei RDS den Gasaustausch und die Lungenmechanik ähnlich einer Bolusinstillation mit weniger physiologischen Störungen. (100) Weiters deuteten Tierstudien darauf hin, dass eine Aerosolinhalation eine homogenere Surfactant-Verteilung bedingt. Bei 457 Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 41 Wochen aus 22 neonatologischen Intensivstationen wurde bei mildem bis moderatem RDS ein Vergleich der Therapie mit einem inhalativen Calfactant (Infasurf) mittels Vernebler und einer Standardtherapie durchgeführt. In der Kontrollgruppe erhielten Säuglinge mit einem Alter 24 Stunden eine Stunde nach der Geburt flüssiges Surfactant und wurden nach der Extubation zur nasalen Beatmung überführt. *Cummings et al.* beschreiben bei Applikation von inhalativem Calfactant mit einer Dosis von 210 mg pro kg Körpergewicht eine Reduktion des Bedarfs an Intubation und Surfactant-Instillation in den ersten vier Lebenstagen bis zur Hälfte (26 % in der Calfactant-Gruppe und 50 % in der

Kontrollgruppe). Bezüglich der sekundären Endpunkte gab es keine Unterschiede bezüglich der Beatmungsunterstützung am 3., 7. und 28. Tag. (101)

Potenzielle Vorteile einer inhalativen Surfactant-Applikation sind: die Vermeidung von Hypoxämie, eine homogenere Verteilung, ein geringerer Bedarf an mechanische Ventilation und ein geringeres Volumen. (80) Es bestehen ebenso geringere Manipulationen an den Atemwegen und der geringere Bedarf an technische Fertigkeiten verglichen zu LISA. Nichtsdestotrotz stellt diese Methode eine Herausforderung dar. Aerosolablagerung in der Nasenhöhle und Aerosolaustritt durch die Nasenlöcher können die Abgabe in die Lunge einschränken. Am häufigsten werden dabei Nasenkanülen zur Arzneimittelgabe und zur Sauerstoffversorgung mit hohen Gas-Durchflussraten sowie Aerosolpartikel mit einem Durchmesser von etwa 1,5 mm für eine hocheffiziente Nasen-zu-Lungen-Aerosolabgabe verwendet. Die Durchflussrate der Kanüle beeinflusst signifikant die pulmonale Dosierung. Eine weitere Problematik besteht darin, dass Frühgeborene im Vergleich zu reifen Neugeborenen ein kleineres Tidalvolumen, höhere Atemfrequenz und eine kürzere Inhalationsphase haben, was zu einer verkürzten Aerosolgabe und Verweildauer in der Lunge führt. Zusätzlich verringern Lungenerkrankungen wie RDS die Aerosolmedikation.(97)

Die Sicherheit und die Durchführbarkeit von inhalativem Surfactant zur Behandlung von RDS bei Frühgeborenen zeigten *Sood et al.* mittels eines Low-Flow-Jet-Verneblers unter verschiedenen NIV-Einstellungen wie nCPAP, NIPPV und HFNC (näheres dazu siehe Kapitel 6.3.7.). Zu den Sicherheitsparametern zählten dabei Verstopfung der Nasenbrille, vermehrte Sekrete, die abgesaugt werden müssen, Bradykardie oder Tachykardie, die behandelt werden müssen, Apnoe, Notwendigkeit einer Wiederbelebung, Pneumothorax, intraventrikuläre Blutungen und Tod. Die Methode zeigte auch Akzeptanz durch Krankenpfleger*innen und Therapeut*innen und konnte ohne klinische Verschlechterung erfolgreich durchgeführt werden. (102)

6.3.6. Sauerstoff-Supplementierung

Episoden intermittierender Hypoxämie und Bradykardie sind mit einem erhöhten Risiko für späten Tod oder Behinderung nach 18 Monaten verbunden und sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Eine niedrige Sauerstoff-Sättigungsrate zwischen 85 – 89 % senkt das Risiko einer schweren frühgeburtlichen Retinopathie, jedoch auf Kosten einer erhöhten

Mortalität und einer erhöhten Rate von nekrotisierender Enterokolitis. Die Empfehlungen zielen daher auf Sättigungen zwischen 90 % und 94 % ab, indem Alarmgrenzen zwischen 89 % und 95 % festgelegt werden. (38)

6.3.7. Nichtinvasive Beatmungsformen

Zu den nichtinvasiven Beatmungsformen zählen neben den typischen und häufig verwendeten Formen nasaler CPAP (nCPAP) und nasale intermittierende Überdruckventilation (NIPPV) auch der bi-level positive Atemwegsdruck (BiPAP) und die Hochfluss-Nasenkanüle (HFNC). NIPPV wird oft als Notfallmaßnahme der nicht-invasiven Unterstützung verwendet, wenn herkömmlicher CPAP nicht in der Lage ist, Sauerstoffversorgung und/oder Beatmung zu unterstützen, wobei NIPPV mit einem geringeren Risiko für ein Versagen verbunden ist, aber keine langfristigen Vorteile wie Reduktion von BPD bringt. NIPPV liefert intermittierende Spitzendrücke oberhalb eines konstanten Ausdehnungsdrucks in festgelegten Intervallen, um die Tidalventilation nachzuahmen. (38,97,103)

CPAP, welches seit über 40 Jahren im Einsatz ist, wird nun nach europäischen Leitlinien als optimale erste Form der Atemunterstützung gesehen. Durch nCPAP werden die funktionelle Residualkapazität aufrechterhalten und ein Kollaps der Atemwege verhindert, indem durch einen konstanten Überdruck während des gesamten Atemzyklus die kollabierten Alveolen offengehalten werden. Mit diesem messbaren und kontrollierbaren Druck wird idealerweise erwärmte und befeuchtete Luft über eine weiche kurze Nasenbrille oder Maske übertragen. In den Nasopharynx übertragene Drücke werden typischerweise zwischen 5 und 9 cm H₂O gehalten, welche als Vorteil das Offenhalten der oberen Atemwege, die Aufrechterhaltung der Lungenausdehnung und die Verhinderung eines end-expiratorischen Alveolarkollapses bieten. Der PEEP kann dann in Abhängigkeit von klinischem Zustand, Oxygenierung und Perfusion individualisiert werden. (38,97) Als optimales Management wird sowohl CPAP bei allen Neugeborenen unter der 30. SSW, welche keine Intubation benötigen, als auch CPAP mit frühzeitig verabreichtem Surfactant für Säuglinge mit RDS-Symptomatik betrachtet. (38)

HFNC appliziert erwärmten und befeuchteten Sauerstoff in variabler Kondensation mit einer Durchflussrate von 2 – 8 L/min durch eine Nasenbrille und erzeugt einen positiven End-Expirationsdruck. In klinischen Studien ist HFNC bei Säuglingen älter als 28 Wochen nach

Beendigung der mechanischen Beatmung weitgehend äquivalent zu CPAP mit dem Vorteil einfacher Anwendung und weniger Nasenverletzungen, wobei es nur eingeschränkte Evidenz für kleinere Säuglinge gibt. (38)

In einer vergleichenden Studie zeigten NIPPV und nCPAP bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und RDS ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Extubationsversagen, Tod oder BPD, intraventrikulären Blutungen, Luftlecks, nekrotisierender Enterokolitis und Dauer der Atemunterstützung. (104) Synchronisierte NIPPV + CPAP zeigte beim Vergleich mit nCPAP allein eine höhere Erfolgsrate bezüglich Extubation und Beendigung der nichtinvasiven Beatmung innerhalb einer Woche. Die Inzidenz von nCPAP-Versagen war innerhalb der ersten 72 Lebensstunden höher als jenes von BiPAP und NIPPV, wobei ein niedriges Gestationsalter und eine niedrige Dosis pränataler Steroide als Risikofaktoren für erfolglosen nCPAP anzunehmen sind. BiPAP bietet Zyklen mit hohem und niedrigem Überdruck in festgelegten Intervallen und verkürzte die Dauer der respiratorischen Unterstützung, ohne die Inzidenz von BPD und Retinopathie zu erhöhen, und ohne die Lungenfunktion im Alter von 1 Jahr zu beeinträchtigen. (97)

Kürzlich wurde die Anwendung von hohen Drücken (≥ 9 cm H₂O) während CPAP bei Frühgeborenen vorgeschlagen. Die Rationale dahinter stellt die Tatsache dar, dass Spitzendrücke oft asynchron mit den Atembemühungen der Patient*innen sind, und selbst wenn sie synchron sind, nicht zu signifikanten Erhöhungen des gemessenen Tidalvolumens führen. Dadurch ist zu vermuten, dass der angenommene klinische Nutzen von NIPPV das Resultat von höheren mittleren Atemwegsdrücken ist und nicht auf die spezifischen Mechanismen der Gasflussabgabe zurückzuführen ist. Ziel der Studie war es, die physiologischen Auswirkungen von hohem CPAP - verglichen zu NIPPV - bei äquivalenten mittleren Atemwegsdrücken zu vergleichen. Die Anwendung hoher CPAP-Drucke hatte im Vergleich zu NIPPV bei Frühgeborenen keine negativen Auswirkungen auf die kardiale Leistung oder die Atemarbeit, so *Mukerji et al.* (103)

6.3.8. Mechanische Beatmung

Trotz zunehmender Nachfrage nach nicht-invasiver Beatmung ist RDS nach wie vor der Hauptgrund für invasive Beatmung bei Neugeborenen. Das Prinzip der mechanischen Beatmung besteht darin, die atelektatische Lunge aufzublasen, wodurch das Lungenvolumen für die Verteilung des Tidalvolumens bei eingestellten Drücken optimiert wird, um

Atelektase und Überdehnung zu verhindern. Während eine Hyperinflation das Risiko von Luftlecks wie Pneumothorax und interstitiellen Lungenemphysemen erhöht, führt eine Ventilation bei zu niedrigem Druck dazu, dass Bereiche der Lunge während der Ausatmung wiederholt atelektatisch werden, was auch zu Entzündungen führen kann. Die volumengesteuerte Beatmung (VTV) ermöglicht es Ärzt*innen mit weniger variablen Tidalvolumina zu beatmen und eine Druckentwöhnung in Echtzeit, wenn sich die Lungencompliance verbessert. Im Vergleich zu zeitgesteuerter Druckbeatmung führte volumengesteuerte Beatmung in bestimmten Studien zu weniger Zeit am Beatmungsgerät, weniger Luftlecks und weniger BPD. (105)

Die sogenannte „neurally adjusted ventilatory assist“, kurz NAVA, verfolgt das Ziel eine beatmungsinduzierte Lungenverletzung zu verringern, indem kleine Tidalvolumina verwendet werden, ein ausreichender PEEP gewährleistet wird und die Unterstützung mit der Spontanatmung der Patient*innen synchronisiert wird. Dabei handelt es sich um eine Methode der mechanischen Beatmung, die die inspiratorische Unterstützung proportional zur elektronischen Aktivität des Zwerchfells auslöst und reguliert. Das Zwerchfellektromyogramm wird mittels einer mit Ringelektrode versehenen Magensonde abgeleitet und kann auch zur enteralen Ernährung verwendet werden. Aus der kontinuierlich abgeleiteten elektrischen Aktivität des Zwerchfells ergibt sich die Höhe der inspiratorischen Druckunterstützung, die über einen einstellbaren Verstärkungsfaktor (NAVA-Pegel) modifiziert werden kann. Erhöht man diesen Faktor über den aktuellen Bedarf hinaus, führt dies zur Reduktion, bei Senkung zum Anstieg der elektrischen Aktivität des Zwerchfells. Dieser neuronale Rückkopplungsmechanismus der NAVA-Beatmung verhindert eine Überdehnung der Lunge. Nichtinvasive Beatmung zusammen mit NAVA weist einige physiologische Vorteile auf wie verbesserte Patient*innen-Ventilator-Synchronisation, reduzierten Spitzen-Inspirationsdruck (PIP), reduzierten FiO_2 sowie eine geringere Häufigkeit und Dauer der Entättigungen. Weiters verbesserte NIV mit NAVA die Zwerchfellentlastung, welche folglich zu einer Reduktion der Atemarbeit führte. CPAP versagt häufig bei Frühgeborenen mit Apnoe aufgrund unzureichender Atemunterstützung während der Apnoeperiode. NAVA kann Apnoen erkennen und eine druckgesteuerte Ersatzbeatmung bis zum Wiedererlangen der Spontanatmung anbieten. Im Vergleich zu nasalem CPAP senkt NAVA bei Frühgeborenen mit Apnoen die Anzahl von Sättigungsabfällen und Bradykardien. (97) Die Autor*innen der randomisierten kontrollierten Studie veranschaulichten, dass NAVA bei der Mehrheit der Frühgeborenen

durchgeführt und gut vertragen werden konnte. Mit NAVA wurden niedrigere inspiratorische Spitzendrücke erreicht, aber es reduzierte weder die Dauer der invasiven Beatmung noch die Verweildauer auf der Intensivstation. (97,106)

6.3.9. Maßnahmen zur Unterstützung von Weaning

Das Anstreben arterieller CO₂-Werte im mäßig erhöhten Kohlendioxidgehalt-Bereich ist eine anerkannte Strategie zur Verkürzung der Zeit der mechanischen Beatmung und kann bei der Entwöhnung sinnvoll sein, sofern der pH-Wert über 7,22 bleibt. In Nachbeobachtungen lassen sich keine langfristigen nachteiligen Folgen einer permissiven Hyperkapnie erkennen. Nach der Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Studie, bei der Neugeborene von der Beatmung entwöhnt wurden oder Apnoe-Episoden hatten, ermöglichte Koffein eine frühe Extubation mit reduzierter BPD und verbesserte die neurologische Entwicklung nach 18 Monaten. Die Standardtherapie von Koffeincitrat besteht aus 20 mg/kg Erstgabe gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 5 – 10 mg/kg/Tag. Bei anhaltender mechanischer Beatmung von mehr als 1 – 2 Wochen erwägen die europäischen Leitlinien zur Reduktion von Entzündungen, des BPD-Risikos und Erleichterung der Extubation bei Säuglingen eine kurze systemische Therapie mit niedriger Dosis Dexamethason. (38)

6.3.10. Supportive Maßnahmen

Die Erhaltung einer Körpertemperatur zwischen 36,5 °C und 37,5 °C spielt eine große Rolle beim Outcome. Maßnahmen beinhalten das sofortige Einwickeln des Säuglings in einen Polyethylenbeutel unter einem Wärmestrahler und die Pflege des Säuglings nach der Stabilisierung in Inkubatoren mit hoher relativer Luftfeuchtigkeit, um Wasserverluste zu minimieren. Für kleine Säuglinge sollte eine Feuchtigkeit von 60 – 80 % angestrebt und mit Verbesserung der Hautintegrität reduziert werden. Die sogenannte Kangaroo Mother Care (KMC) beschreibt eine effektive Maßnahme, um die Mutter-Kind-Bindung durch Hautkontakt und Stillen auch bei beatmeten Säuglingen zu maximieren. Antibiotika sollten nur bei zusätzlichen Risikofaktoren (wie mütterliche Chorioamnionitis oder frühe Anzeichen einer Sepsis) eingesetzt werden. (38,107)

Im Inkubator wird bei Säuglingen eine intravenöse Flüssigkeitsgabe anfänglich von 70 – 80 ml/kg/Tag vorgeschlagen und individuell auf Serumnatriumspiegel, Urinproduktion und Gewichtsverlust abgestimmt. Der Aufbau der parenteralen Ernährung besteht aus der Gabe

von Aminosäuren 1 – 2 g/kg/Tag ab dem ersten Tag und im Folgenden eine rasche Steigerung der Proteine auf 2,5 – 3,5 g/kg/Tag und der Lipide auf 4,0 g/kg/Tag. Bei hämodynamisch stabilen Neugeborenen kann frühzeitig mit Muttermilch mit einer kleinen Menge von 0,5 – 1 ml/kg/h begonnen werden, um die enterale Ernährung einzuleiten, denn Muttermilch ist die bevorzugte Option der Ernährung. Die Alternative dazu stellt pasteurisierte Spendermilch dar, da sie besser als Formula Milch ist, um das Risiko einer NEC zu verringern. (38)

Hypotonie ist definiert als Blutdruck unter dem für das Gestationsalter festgelegten durchschnittlichen Wert. Eine Empfehlung zur Behandlung mittels Inotropika ist bei Anzeichen schlechter Gewebsdurchblutung, wie Oligurie und Azidose, gegeben. Eine routinemäßige Applikation von Cyclooxygenase-Inhibitoren (Indomethacin oder Ibuprofen) wird in der Praxis als nicht vorteilhaft gesehen und wird nur bei entsprechender Indikation empfohlen. (38)

7. Diskussion

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Literaturrecherche sollte beachtet werden, dass diese Arbeit lediglich einen Überblick über diese Thematik gibt. Auf dem Gebiet des IRDS gibt es bereits eine Vielzahl an Studien, sodass Informationen über die Diagnostik- und Therapieverfahren noch tiefer recherchiert und weitere Studien eingeschlossen werden könnten. Da dieses jedoch den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen würde, wurde in dieser Arbeit verstärkt Wert daraufgelegt, den Leser*innen über die relevanten Präventionsmaßnahmen, Diagnostikmethoden, den Wandel des Therapieverfahrens und die Ergebnisse der zwei häufigsten Therapiestrategien (INSURE und LISA) mithilfe des Herausgreifens einiger Studien einen allgemeinen Einblick zu ermöglichen.

Eine wichtige Säule im gesamten Therapiekonzept stellt die Art der Surfactant-Applikation dar, die sich im Laufe der Jahre weiterentwickelt hat. Die LISA-Methode beschreibt ein schonenderes Verfahren, da versucht wird die bei der INSURE-Methode noch benötigte Intubation, Sedierung und Überdruckbeatmung gänzlich zu umgehen. Die Vermeidung der Intubation vermindert Komplikationen wie z.B. Lungenverletzungen. (84) Beim Vergleich der beiden Strategien INSURE und LISA miteinander zeigt sich keine eindeutige Überlegenheit des einen Verfahrens gegenüber dem anderen. In einer Studie konnte bezüglich des respiratorischen Outcomes (gemessen unter anderem an der Dauer der Notwendigkeit von nCPAP sowie mechanischer Beatmung, dem Bedarf an mechanischer Beatmung innerhalb der ersten 72 Lebensstunden und dem Bedarf einer Sauerstofftherapie) zwischen INSURE und LISA keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Bezüglich der Komplikationen (Pneumothorax, IVH, nachgewiesene Sepsis, frühgeburtliche Retinopathie) war auch die Rate in beiden Gruppen ähnlich. (79) Der Bedarf an mechanischer Beatmung und die Rate an CPAP-Versagen war laut einer anderen Studie in der LISA-Gruppe signifikant niedriger. (95) Laut der Studie von *Krajewski et al.* hatte LISA beim Vergleich mit der klassischen Standardmethode und INSURE die niedrigste Rate für BPD. Weiters konnten sowohl LISA als auch INSURE eine signifikante Reduktion in der Inzidenz von schwerem RDS bewirken. (85)

Bei der Zusammenschau der Ergebnisse der ausgewählten Studien zeigt sich, dass es noch umstritten bleibt, welche Methode (INSURE oder LISA) die bessere ist, denn beide Verfahren haben sich als sicher und effektiv erwiesen. (79) Zu bedenken gilt, dass die LISA-

Methode erfahrenes Personal im Umgang mit dem Laryngoskop braucht, sodass diese zunächst oft mit einer erhöhten Misserfolgs- und/oder Komplikationsrate assoziiert sein kann. Somit gilt es abzuwägen, ob das minimal bessere Outcome das Risiko eines Misserfolgs übersteigt. (94)

CPAP hat sich als optimale nichtinvasive Beatmungsform durchgesetzt. Die Fortschritte in der Forschung in diesem Gebiet orientieren sich nach der optimalen Synchronisation der Beatmungsunterstützung mit den Atembemühungen des Säuglings. Ein Schritt in diese Richtung wurde mit der NIPPV erzielt, die ähnliche Atmungsdrücke wie die invasive Beatmung aufweist. Einige Metaanalysen von Studien, in denen NIPPV als Alternative zu CPAP verwendet wurde gefolgt von Extubation, zeigten eine Reduktion des Bedarfs an Wiederbeatmung und Luftlecks, jedoch ohne das BPD-Risiko zu reduzieren. Nichtsdestotrotz herrscht noch geringe Evidenz für die NIPPV, um sie als Standardmethode in der Therapie zu empfehlen. Eine noch bessere Synchronisation kann mit der neuesten Methode NAVA erreicht werden. Bei dieser Methode hängt die Synchronisation mit der elektrischen Aktivität des Zwerchfells zusammen. (38,97)

Nicht nur therapeutisch kann postnatal durch ein schonendes Verfahren die BPD als Komplikation gesenkt werden, sondern auch bereits vor der Geburt können Maßnahmen ergriffen werden. Die Lungenreifung kann im Fall einer drohenden Frühgeburt mittels pränatalen Glukokortikoiden induziert werden mit dem Ziel ein moderates bis schweres RDS, NEC, Sepsis und Mortalität der Frühgeborenen zu reduzieren. Eine klare Empfehlung für die Gabe von ACS besteht bei Geburten zwischen der 24. und vollendeten 34. SSW, da in diesem Zeitraum die Expression der Steroidrezeptoren in der Lunge direkt proportional mit dem Gestationsalter steht. (108) Während die ÖGGG bei VEPT-Geburten unter der 25. SSW die Gabe von ACS, als Versuch der in dieser Gruppe ohnehin bestehenden geringen Überlebensrate entgegenzuwirken, empfiehlt, sollten laut ÖGGG ACS zwischen der 34. und 35. SSW nicht verabreicht werden. (68,71) Dies hängt mit den noch bestehenden Unklarheiten über das Langzeit-Outcome einer Glukokortikoid-Gabe zusammen. So zeigte die Studie von *Gyamfi-Bannerman et al.* eine erhöhte Hypoglykämie bei Neugeborenen (mit unklaren Langzeitwirkungen), deren Mütter im Zeitraum von 34. bis 36. + 5 SSW eine Steroidbehandlung erhalten haben. Obwohl die Validität und der therapeutische Nutzen der Anwendung von GCS bei der Indikation zur Lungenreifung unbestritten und unverzichtbar ist, stellt sich dennoch die Frage nach den möglichen langfristigen Nebenwirkungen, die mit

einer pränatalen Glukokortikoid-Exposition verbunden sind. Es gibt Hinweise auf eine leichte Abnahme des Geburtsgewichts und neuere Studien haben gezeigt, dass Personen, die 30 Jahre zuvor pränatales Betamethason erhalten hatten, eine erhöhte Insulinresistenz und 7% einen erhöhten Basalcortisolspiegel aufwiesen. Andere Studien deuten darauf hin, dass Säuglinge, die pränatal mit GCS behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für schwere neurologische Entwicklungen, eine veränderte Körperfettzusammensetzung bei weiblichen Nachkommen im Alter von fünf Jahren und eine Unterfruchtbarkeit im Erwachsenenalter aufweisen. Daher muss bei der Anwendung von pränatalen Kortikosteroiden das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei spätschwangeren Frauen (ab 35 + 0 SSW) berücksichtigt werden.(108)

Zusammenfassend hat sich von einst alleiniger Sauerstofftherapie, Korrektur des Säure-Basen-Haushalts sowie allgemeinen Maßnahmen (Ernährung, Wärmeerhalt, Asepsis) heute ein komplexes Gesamtkonzept aus Präventions- und Therapiemaßnahmen etabliert. Die Behandlung des IRDS umfasst heutzutage ein Zusammenspiel mehrerer Maßnahmen (Gabe von ACS, Prävention der BPD durch Gabe von Koffein, die Methode der Surfactant-Applikation, Sauerstoffsupplementierung und supportive Maßnahmen), welche gemeinsam zu einer verbesserten Prognose beitragen. (38,62) Die Diagnose wurde einst ausschließlich klinisch gestellt und der Schweregrad mithilfe eines klinischen Scoring-System eingeschätzt. Inzwischen hat sich heute das Röntgenverfahren mit verbesserter Technologie zur Reduktion der Strahlenbelastung als First-Line-Bildgebung etabliert, die auch zugleich Aussage über den Schweregrad (Stadieneinteilung nach Giedion) bietet. (4,31,32) Die Komplikationen wie BPD betreffen heute aufgrund schonenderer Verfahren (LISA, INSURE) nur noch ELGAN-Kinder und die Mortalität des IRDS ist von 50 – 70% auf unter 10% gesunken. (27,49) Der wesentlichste Punkt war um das Jahr 1990 durch die Einführung des Surfactants, zuerst humanes Surfactant aus dem Fruchtwasser isoliert, dann synthetisch hergestellte Surfactants und schließlich dominieren bis heute tierische Surfactants. (58)

Für die Zukunft könnten neue Zusammensetzungen von synthetischem Surfactant (dritte Generation), die bereits in einigen Studien untersucht wurden, eingesetzt werden. Dieses (zusammengesetzt aus DPPC, Lipidmolekül, SP-B- und SP-C-Analoga) hat sich in einem Tiermodell bei akutem RDS gegenüber Calfactant überlegen erwiesen und ist besser gegen die Inaktivierung von Surfactant bei chemisch akuten Lungenverletzungen geeignet als ein synthetisches Tensid mit nur einem Tensidpeptid oder einem tierischen Tensid. Eine im Jahr

2020 publizierte Studie zeigte beim Vergleich zwischen synthetischem Surfactant der dritten Generation und Poractant alfa ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit bei Frühgeborenen. (80)

Nach wie vor wird die Suche nach noch weniger invasiven Möglichkeiten zur Verabreichung von Surfactant fortgesetzt. (94) Zukünftig wäre auch die Surfactant-Gabe mittels Aerosolinhalation bzw. Verneblung denkbar mit dem Ziel, Hypoxämie zu vermeiden, eine homogenere Verteilung zu erreichen und weniger auf Fertigkeiten und mechanische Ventilation angewiesen zu sein. (80) Mit der Entwicklung von Membranverneblern ist es möglich, Tenside zu zerstäuben, obwohl nur eine klinische Studie gezeigt hat, dass das Vernebeln von Tensid bei CPAP den Bedarf an mechanischer Ventilation im Vergleich zu CPAP allein mindert. Es wurde auch die Verabreichung von Surfactant über eine Larynxmaske gezeigt, jedoch wird eine routinemäßige Anwendung bei kleineren Säuglingen mit dem höchsten BPD-Risiko nicht empfohlen. (38)

Vergleichend zu den Fortschritten in der Therapie haben sich auch beim Röntgenverfahren über die Jahrzehnte verbesserte Technologien entwickelt mit dem Resultat eines um den Faktor 2 bis 3 reduzierten Dosisbedarf, der eine reduzierte Strahlenexposition zur Folge hat. Der Wunsch nach einer strahlungsfreien Methode bleibt jedoch bestehen und veranlasste Wissenschaftler*innen die Lungensonographie als Diagnostiktool zu prüfen, die sich wie oben beschrieben in mehreren Studien als vorteilhaft erwiesen hat. In Bereichen, in denen das Thorax-Röntgen an seine Grenzen stößt, kann der Ultraschall ergänzend in Erwägung gezogen werden. (34) Zum Beispiel kann mithilfe des Ultraschalls zwischen den beiden klinisch ähnlichen Erkrankungen RDS und TTN differenziert werden und die richtige Therapie impliziert werden. (42) Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung kann die Ultraschall-Untersuchung öfters durchgeführt werden und somit zur Verlaufskontrolle bzw. Überprüfung des therapeutischen Ansprechens eingesetzt werden. (44,45) Nichtsdestotrotz besteht in der Sonographie Limitationen bei Erkrankungen des Hilums oder der zentralen Atemwege, da diese Bereiche weit von der Pleura entfernt und nicht sichtbar sind. Darüber hinaus ist die Sonographie eine bedienerabhängige Technik, die eine gezielte Ausbildung von Personal erfordert, die einen erheblichen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit von Lungenultraschall haben kann. (40)

Alles in allem stellt Lungensonultraschall eine strahlungsfreie alternative Methode dar und kann ergänzend in die diagnostischen Algorithmen von Lungenerkrankungen einbezogen werden, um in bestimmten Fällen unnötige Strahlenexposition zu vermeiden, jedoch mit dem Wissen, dass diese Technik das lang etablierte Röntgen nicht vollständig ersetzen kann und weitere größere Studien und Erfahrungen dafür erforderlich sind. (34)

8. Conclusio

Mit der durchgeführten Diplomarbeit konnten die Veränderungen im Management des RDS im Laufe der Jahre erfasst und beschrieben werden. Rückblickend entwickelte sich aus den Anfängen mit „einfachen“ allgemeinen Maßnahmen ein umfangreiches Therapiekonzept, welches neben den supportiven Maßnahmen die Prävention durch Lungenreifung, die Surfactant-Applikation sowie verschiedene Formen der nichtinvasiven Beatmung umfasst. Dadurch konnte die Mortalität von 50 % – 70 % in den 1970er Jahren auf unter 10 % gesenkt werden. Die Methode der Verabreichung von Surfactant darf nicht isoliert betrachtet werden, sondern ist ein Teil eines gesamten Therapiekonzeptes. So hat z.B. die Gabe von ACS erheblichen Einfluss auf das Outcome, sodass bei Vergleich der Methoden Unterschiede in Komplikationen beobachtet werden können. Bei Betrachtung aller Faktoren stellen INSURE und LISA sichere und effektive Verfahren zur Surfactant-Gabe dar und können als Alternative zur klassischen Surfactant-Gabe angewandt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev.* 1. Oktober 2014;35(10):417–29.
2. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* September 2016;43(3):395–407.
3. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–8.
4. Frey U, Gappa M, Mutius E von. Pädiatrische Pneumologie: mit 196 Tabellen [plus Extras online]. 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2014.
5. Speer CP, Gahr M, Herausgeber. Pädiatrie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 13. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-34269-1>
6. Bartmann P, Bauer CP, Berner R, Bialek R, Böhles H. Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Gortner L, Meyer S, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2018. 966 S. (Duale Reihe).
7. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician.* 1. Oktober 2007;76(7):987–94.
8. Mohy Eldeen S, Ali S, Salama H. Clinical characteristics, diagnosis, and management outcome of surfactant deficiency respiratory distress syndrome in term and near-term neonates. A retrospective observational study. *Acta Biomed Atenei Parm.* 16. Dezember 2022;93(6):e2022337.
9. Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur Respir J.* 1. Juni 1999;13(6):1455–76.
10. Khubchandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): the alveolus and beyond. *FASEB J.* Januar 2001;15(1):59–69.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* Januar 2008;371(9606):75–84.
12. Britta Maria Hüning und Julia Jäkel. Frühgeburtlichkeit und langfristige Folgen bis ins Schulalter. *Psychol Rundsch.* Januar 2009;60(3):212–4.
13. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, u. a. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3. Juni 2017;30(11):1267–72.
14. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* Juli 2019;56(7):729–40.

15. Kawakita T, Bowers K, Hazrati S, Zhang C, Grewal J, Chen Z, u. a. Increased Neonatal Respiratory Morbidity Associated with Gestational and Preeclamptic Diabetes: A Retrospective Study. *Am J Perinatol*. September 2017;34(11):1160–8.
16. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 25. Mai 2022;e067946.
17. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children*. 23. März 2021;8(3):246.
18. Vain NE, Batton DG. Meconium “aspiration” (or respiratory distress associated with meconium-stained amniotic fluid?). *Semin Fetal Neonatal Med*. August 2017;22(4):214–9.
19. Floros J, Fan R. Surfactant Protein A and B Genetic Variants and Respiratory Distress Syndrome: Allele Interactions. *Neonatology*. 2001;80(1):22–5.
20. Shen CL, Zhang Q, Meyer Hudson J, Cole FS, Wambach JA. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. *J Pediatr*. Mai 2016;172:69-74.e2.
21. Chang HY, Li F, Li FS, Zheng CZ, Lei YZ, Wang J. Genetic Polymorphisms of SP-A, SP-B, and SP-D and Risk of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Med Sci Monit*. 24. Dezember 2016;22:5091–100.
22. Abuelhamed WA, Zeidan N, Shahin WA, Rizk HI, Rabie WA. Human surfactant proteins A2 (SP-A2) and B (SP-B) genes as determinants of respiratory distress syndrome. *Indian Pediatr*. Mai 2015;52(5):391–4.
23. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 21. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
24. Li Y, Zhang C, Zhang D. Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. September 2019;300(3):503–17.
25. Csaba IF, Sulyok E, Hadnagy J. Caesarean section and respiratory distress syndrome. *BMJ*. 9. April 1977;1(6066):977–977.
26. Usher R. The Respiratory Distress Syndrome of Prematurity: Clinical and Therapeutic Aspects. *Pediatr Clin North Am*. Mai 1961;8(2):525–38.
27. T. Thompson, J. Reynolds. The results of intensive care therapy for neonates with respiratory distress syndrome: I. Neonatal mortality rates for neonates with RDS H. Long-term prognosis for survivors with RDS. *J Perinat Med*. Januar 1977;5(4):149–71.
28. Kamath BD, MacGuire ER, McClure EM, Goldenberg RL, Jobe AH. Neonatal Mortality From Respiratory Distress Syndrome: Lessons for Low-Resource Countries. *Pediatrics*. 1. Juni 2011;127(6):1139–46.

29. Ghafoor T, Mahmud S, Ali S, Dogar SA. Incidence of respiratory distress syndrome. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. Mai 2003;13(5):271–3.
30. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw*. Mai 2018;37(3):169–77.
31. Miller HC. Respiratory distress syndrome of newborn infants. *J Pediatr*. Juli 1962;61(1):2–8.
32. Downes JJ, Vidyasagar D, Morrow GM, Boggs TR. Respiratory Distress Syndrome of Newborn Infants: I. New Clinical Scoring System (RDS Score) with Acid-Base and Blood- Gas Correlations. *Clin Pediatr (Phila)*. Juni 1970;9(6):325–31.
33. Reynolds EOR. MANAGEMENT OF HYALINE MEMBRANE DISEASE. *Br Med Bull*. Januar 1975;31(1):18–24.
34. Renz DM, Huisinga C, Pfeil A, Böttcher J, Schwerk N, Streitparth F, u. a. Röntgenuntersuchungen des Thorax bei Kindern und Jugendlichen: Indikationen und Limitationen. *Radiol [Internet]*. 18. Januar 2022 [zitiert 14. Juni 2023]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s00117-021-00954-9>
35. Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound*. Mai 2017;25(2):80–91.
36. Liszewski MC, Stanescu AL, Phillips GS, Lee EY. Respiratory Distress in Neonates. *Radiol Clin North Am*. Juli 2017;55(4):629–44.
37. Oktem A, Yigit S, Oğuz B, Celik T, Haliloğlu M, Yurdakok M. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17. Januar 2021;34(2):281–6.
38. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, u. a. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50.
39. Gregorio-Hernández R, Arriaga-Redondo M, Pérez-Pérez A, Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M. Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. Januar 2020;179(1):81–9.
40. Ammirabile A, Buonsenso D, Di Mauro A. Lung Ultrasound in Pediatrics and Neonatology: An Update. *Healthcare*. 7. August 2021;9(8):1015.
41. Liang HY, Liang XW, Chen ZY, Tan XH, Yang HH, Liao JY, u. a. Ultrasound in neonatal lung disease. *Quant Imaging Med Surg*. Juni 2018;8(5):535–46.
42. Liu J, Wang Y, Fu W, Yang CS, Huang JJ. Diagnosis of Neonatal Transient Tachypnea and Its Differentiation From Respiratory Distress Syndrome Using Lung Ultrasound. *Medicine (Baltimore)*. Dezember 2014;93(27):e197.

43. Vergine M, Copetti R, Brusa G, Cattarossi L. Lung Ultrasound Accuracy in Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnea of the Newborn. *Neonatology*. 2014;106(2):87–93.
44. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, Di Molfetta DV, Arena R, Vento G, u. a. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. September 2018;53(9):1231–6.
45. Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr*. 3. August 2015;169(8):e151797.
46. Sahni M, Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr*. Dezember 2021;8(1):21.
47. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. April 2018;196(2):129–38.
48. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. Dezember 2018;16(1):36.
49. Tracy MC, Cornfield DN. Bronchopulmonary Dysplasia: Then, Now, and Next. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 1. September 2020;33(3):99–109.
50. Voynow JA. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev*. September 2017;24:17–8.
51. Jensen EA. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? *Semin Fetal Neonatal Med*. Dezember 2020;25(6):101176.
52. Kumar, Lipshultz. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children*. 24. Oktober 2019;6(11):118.
53. Jensen EA. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of Evidence-Based Strategies. *NeoReviews*. 1. April 2019;20(4):e189–201.
54. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Neonatal Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 22. August 2016 [zitiert 18. März 2023];2016(8). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000501.pub4>
55. Ding Y, Chen Z, Lu Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 22. Januar 2021;100(3):e23101.
56. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm

Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. Dezember 2014;165(6):1258–60.

57. Halliday HL. The fascinating story of surfactant: Fascinating story of surfactant. *J Paediatr Child Health*. April 2017;53(4):327–32.

58. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. Mai 2008;28(S1):S47–56.

59. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, The North American Study Group. A Randomized, Multicenter Masked Comparison Trial of Poractant Alfa (Curosurf) versus Beractant (Survanta) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. April 2004;21(3):109–19.

60. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, u. a. A Multicenter, Randomized, Masked, Comparison Trial of Lucinactant, Colfosceril Palmitate, and Beractant for the Prevention of Respiratory Distress Syndrome Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 1. April 2005;115(4):1018–29.

61. Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. *Respir Res*. Dezember 2019;20(1):28.

62. Scopes JW. MANAGEMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *Br J Anaesth*. Januar 1977;49(1):35–41.

63. Warley MA, Gairdner D. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn--Principles in Treatment. *Arch Dis Child*. 1. Oktober 1962;37(195):455–65.

64. Edwards DK, Hilton SV, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR. Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology*. November 1985;157(2):329–34.

65. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant Replacement in Spontaneously Breathing Babies with Hyaline Membrane Disease – a Pilot Study. *Neonatology*. 1990;58(3):121–6.

66. Hallman M, Teramo K, Ylikorkala O, Merritt TA. Natural surfactant substitution in respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. Januar 1987;15(5):463–8.

67. Mikity VG, Taber P. Complications in the Treatment of the Respiratory Distress Syndrome: Bronchopulmonary Dysplasia, Oxygen Toxicity, and the Wilson-Mikity Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. Mai 1973;20(2):419–31.

68. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, Watkins B, Brown K, Addley J, u. a. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Research*. 30. März 2020;9:219.

69. Grier DG, Halliday HL. Effects of Glucocorticoids on Fetal and Neonatal Lung Development: *Treat Respir Med.* 2004;3(5):295–306.
70. for the BETADOSE study group and the GROG (Groupe de Recherche en Gynécologie Obstétrique), Schmitz T, Alberti C, Ursino M, Baud O, Aupiais C. Full versus half dose of antenatal betamethasone to prevent severe neonatal respiratory distress syndrome associated with preterm birth: study protocol for a randomised, multicenter, double blind, placebo-controlled, non-inferiority trial (BETADOSE). *BMC Pregnancy Childbirth.* Dezember 2019;19(1):67.
71. Tamussino K u. a. Leitlinienprogramm, DGGG, OEGGG, SGGG - Prävention und Therapie der Frühgeburt. [zitiert 19. März 2023]; Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0251_S2k_Praevention-Therapie-Fruehgeburt_2022-09.pdf
72. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* Oktober 2015;100(5):257–9.
73. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, u. a. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* November 2019;3(11):769–80.
74. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [zitiert 5. Januar 2023]. S. CD004454.pub2. Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub2>
75. Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, u. a. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr.* Mai 2018;107(5):784–90.
76. Fleishman R, Mossabeb R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to Routine Premedication for Nonemergent Intubations in a Level IV Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol.* März 2018;35(04):336–44.
77. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, u. a. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr.* Dezember 2014;14(1):120.
78. Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001 [zitiert 25. Februar 2023]. S. CD000510. Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000510>

79. Silahli M, Tekin M. The Comparison of LISA and INSURE techniques in term of neonatal morbidities and mortality among premature infants.: The Comparison of LISA and INSURE techniques. *Acta Biomed Atenei Parm.* 10. November 2020;91(4):e2020189.
80. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* Januar 2017;81(1–2):240–8.
81. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *Am Fam Physician.* 1. Dezember 2015;92(11):994–1002.
82. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health.* 1. Februar 2021;26(1):35–41.
83. Queliz T, Perez JA, Corrigan MJ. A comparison of LISA versus InSurE: A single center experience. *J Neonatal-Perinat Med.* 12. November 2021;14(4):503–9.
84. Härtel C, Glaser K, Speer CP. The Miracles of Surfactant: Less Invasive Surfactant Administration, Nebulization, and Carrier of Topical Drugs. *Neonatology.* 2021;118(2):225–34.
85. Krajewski P, Pomianek T, Truszkowski K, Wieckowska K, Gorska M, Wielgos M. Respiratory distress syndrome in preterm infants: possible impact of surfactant application techniques. *Ginekol Pol.* 30. September 2022;93(9):750–5.
86. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* April 2020;32(2):228–34.
87. Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, Parotto M, Zanardo V. Efficacy of INSURE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Minerva Pediatr.* April 2013;65(2):187–92.
88. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr.* Dezember 2014;14(1):155.
89. Mehler K, Oberthuer A, Keller T, Becker I, Valter M, Roth B, u. a. Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. *JAMA Pediatr.* 1. Juli 2016;170(7):671.
90. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, u. a. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1. August 2015;169(8):723.
91. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, u. a. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet.* November 2011;378(9803):1627–34.

92. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32 Weeks Gestation. *Neonatology*. 2018;113(1):7–14.
93. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 18. Juni 2021;34(12):1919–24.
94. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. November 2019;104(6):F655–9.
95. Anand R, Nangia S, Kumar G, Mohan MV, Dudeja A. Less invasive surfactant administration via infant feeding tube versus InSurE method in preterm infants: a randomized control trial. *Sci Rep*. 19. Dezember 2022;12(1):21955.
96. Kaniewska U, Gulczyńska E. The influence of the technique of surfactant administration (LISA vs INSURE) on the outcomes of respiratory distress syndrome treatment in preterm infants. *Dev Period Med*. 2019;23(3):163–71.
97. Chen IL, Chen HL. New developments in neonatal respiratory management. *Pediatr Neonatol*. Juli 2022;63(4):341–7.
98. Kohler E, Jilg G, Avenarius S, Jorch G. Lung deposition after inhalation with various nebulisers in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 3. April 2007;93(4):F275–9.
99. Sunbul FS, Fink JB, Harwood R, Sheard MM, Zimmerman RD, Ari A. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study: Aerosol Delivery via CPAP and HFNC in Neonates. *Pediatr Pulmonol*. November 2015;50(11):1099–106.
100. Rey-Santano C, Mielgo VE, Andres L, Ruiz-del-Yerro E, Valls-i-Soler A, Murgia X. Acute and sustained effects of aerosolized vs. bolus surfactant therapy in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. Mai 2013;73(5):639–46.
101. Cummings JJ, Gerday E, Minton S, Katheria A, Albert G, Flores-Torres J, u. a. Aerosolized Calfactant for Newborns With Respiratory Distress: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 1. November 2020;146(5):e20193967.
102. Sood BG, Cortez J, Kolli M, Sharma A, Delaney-Black V, Chen X. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: Phase I study. *Early Hum Dev*. Juli 2019;134:19–25.
103. Mukerji A, Abdul Wahab MG, Razak A, Rempel E, Patel W, Mondal T, u. a. High CPAP vs. NIPPV in preterm neonates — A physiological cross-over study. *J Perinatol*. Juli 2021;41(7):1690–6.

104. Estay AS, Mariani GL, Alvarez CA, Milet B, Agost D, Avila CP, u. a. Randomized Controlled Trial of Nonsynchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal CPAP after Extubation of VLBW Infants. *Neonatology*. 2020;117(2):193–9.
105. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Neonatal Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 17. Oktober 2017 [zitiert 27. Februar 2023];2017(10). Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003666.pub4>
106. Kallio M, Koskela U, Peltoniemi O, Kontiokari T, Pokka T, Suo-Palosaari M, u. a. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome—a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. September 2016;175(9):1175–83.
107. Charpak N, Tessier R, Ruiz JG, Hernandez JT, Uriza F, Villegas J, u. a. Twenty-year Follow-up of Kangaroo Mother Care Versus Traditional Care. *Pediatrics*. 1. Januar 2017;139(1):e20162063.
108. Pofi R, Tomlinson JW. Glucocorticoids in pregnancy. *Obstet Med*. Juni 2020;13(2):62–9.