

**Diplomarbeit**

**NICHT-INVASIVE BEATMUNG MITTELS BIPHASISCHEM NASEN-  
CPAP BEI EXTREMEN FRÜHGEBORENEN UNTER DER 29.  
SCHWANGERSCHAFTSWOCHE**

**Eine retrospektive Beobachtungsstudie**

eingereicht von

**Johanna Maria Sarah Schmid**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendheilkunde Graz**

unter Anleitung von den Betreuern

**Dr. med. univ. Lukas Mileder**

**Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer**

Graz, den 17. Juni 2019

### **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 17. Juni 2019

Johanna Schmid eh

## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinen beiden Diplomarbeitbetreuern Dr. med. univ. Lukas Peter Milder sowie Ao. Univ. prof. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer, die mir bei dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen, stets Zeit für meine Fragen und Anliegen gefunden haben und durch die ich viel über wissenschaftliches Arbeiten gelernt habe.

Weiters möchte ich besonders meinen Eltern und Großeltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich während dieser Zeit wie schon mein restliches Leben in allen Lebenslagen immer liebevoll und großzügig unterstützt haben. Danke auch an meine Geschwister Theresa, Matthias und Moritz, meine Freundinnen und Freunde sowie meine Studienkolleginnen und Studienkollegen, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und die durch Mitgefühl, Ermutigungen und liebe Worte einen großen Einfluss auf den Fortschritt der Arbeit nahmen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner guten Freundin Carina Hindinger, die mir bei der statistischen Auswertung durch ihr beeindruckendes Fachwissen eine große Hilfe war.

Zuletzt bedanke ich mich ganz besonders bei meinem Freund David Lenczuk, der mir in den zeitintensiven Phasen der Arbeit unendlich viel Verständnis entgegenbrachte und mich in jeder erdenklichen Art und Weise, aber ganz besonders beim Kampf mit Word, unterstützte.

Ohne die genannten Personen wäre diese Diplomarbeit nicht möglich gewesen, daher nochmal ein herzliches Dankeschön an alle!

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>11</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1 Definitionen</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2 Besonderheiten und Probleme von Frühgeborenen</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3 Postnatale Adaptation</b> .....	<b>17</b>
1.3.1 Respiratorisch.....	17
1.3.2 Kardiozirkulation .....	18
1.3.3 Temperaturregulation .....	19
<b>1.4 Postnatale Erstversorgung gemäß den ERC-Richtlinien 2015 (6)</b> .....	<b>19</b>
1.4.1 Vorbereitung .....	20
1.4.2 Zeitpunkt des Abnabelns .....	20
1.4.3 Wärmemanagement .....	21
1.4.4 Initiale Beurteilung .....	21
1.4.5 Reanimation des Neugeborenen.....	23
<b>1.5 Häufige Krankheitsbilder bei Frühgeborenen</b> .....	<b>26</b>
1.5.1 Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen.....	27
1.5.1.1 <i>Behandlung des Atemnotsyndroms</i> .....	29
1.5.1.2 <i>Prognose des Atemnotsyndroms</i> .....	31
1.5.2 Apnoen bei Frühgeborenen .....	32
1.5.2.1 <i>Therapie von Frühgeborenenapnoen</i> .....	33

1.5.2.2	<i>Prognose von Frühgeborenenapnoen</i> .....	33
1.5.3	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) .....	34
1.5.3.1	<i>Behandlung der BPD</i> .....	35
1.5.3.2	<i>Prognose der BPD</i> .....	35
<b>1.6</b>	<b>Nicht-invasive Atmungsunterstützungen und Interfaces</b> .....	<b>35</b>
1.6.1	Continuous positive airway pressure (CPAP) .....	35
1.6.2	Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) .....	36
1.6.3	Nasal bilevel continuous positive airway pressure (BIPAP) .....	37
1.6.4	Nasal high-flow therapy .....	37
1.6.5	Interfaces .....	37
<b>1.7</b>	<b>Klinische Anwendung des biphasischen Nasen-CPAP</b> .....	<b>38</b>
1.7.1	Einsatz des biphasischen Nasen-CPAP bei der Behandlung von Apnoen .....	39
1.7.2	Atmungsunterstützung nach Extubation mittels biphasischem Nasen-CPAP .....	39
1.7.3	Biphasischer Nasen-CPAP in der Behandlung des Atemnotsyndroms .....	39
1.7.4	Biphasischer Nasen-CPAP und bronchopulmonale Dysplasie .....	40
<b>1.8</b>	<b>Klinische Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>40</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>41</b>
2.1	Studienpopulation .....	41
2.2	Studiendesign .....	41
2.3	Haupt- und Nebenzielgrößen .....	42
2.4	Geräte und Interfaces .....	44
2.4.1	Respirator .....	44
2.4.2	DuoPAP-Interfaces .....	44
2.4.3	pCO <sub>2</sub> -Messung .....	44
2.5	Statistische Analysen .....	45
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
3.1	Studienpopulation .....	45

<b>3.2</b>	<b>Patientinnen- und Patientencharakteristika .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3</b>	<b>Hauptzielgrößen .....</b>	<b>47</b>
3.3.1	Häufigkeit der biphasischen Nasen-CPAP-Therapie .....	47
3.3.2	Dauer der biphasischen Nasen-CPAP-Therapie.....	47
<b>3.4</b>	<b>Nebenzielgrößen.....</b>	<b>48</b>
3.4.1	Indikationen zur Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP .....	48
3.4.2	Beatmungsparameter und Spontanatemfrequenz .....	50
3.4.2.1	<i>Beatmungsfrequenz .....</i>	50
3.4.2.2	<i>PEEP (positive end expiratory pressure) .....</i>	51
3.4.2.3	<i>PIP (peak inspiratory pressure) .....</i>	52
3.4.2.4	<i>Delta P.....</i>	54
3.4.2.5	<i>Inspirationszeit .....</i>	55
3.4.2.6	<i>Spontanatemfrequenz.....</i>	56
3.4.3	Häufigkeit von Beatmungsparameteränderungen.....	56
3.4.4	Sauerstoffbedarf.....	56
3.4.5	Kohlenstoffdioxidpartialdruck.....	58
3.4.6	Korrelationsanalysen .....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1	Limitationen.....	65
<b>5</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>

## Abkürzungen

AOP	Apnea of prematurity
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continous positive airway pressure
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FRC	Funktionelle Residualkapazität
HFNC	High flow nasal cannula
HFO	Hochfrequenzoszillation
InSurE	<b>I</b> ntubation, <b>S</b> urfactant, <b>E</b> xtubation
IPPV	Intermittent positive pressure ventilati- on
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LISA	Less invasive surfactant administration
MIST	Minimal invasive surfactant treatment
NAVA	Neurally adjusted ventilatory assist
nCPAP	Nasal continous positive airway pres- sure
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxid- Partialdruck
PCV	Pressure controlled ventilation
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PIP	Peak inspiratory pressure

PLV	Pressure limited ventilation
ROP	Retinopathy of prematurity
SBH	Säure-Basen-Haushalt
SIMV	Synchronised intermittent mandatory ventilation
SIMV+PSV	Synchronised intermittent mandatory ventilation + pressure support ventilation
SpO <sub>2</sub>	Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung
VTV	Volume targeted ventilation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Reanimation des Neugeborenen(6).....	23
Abbildung 2: Studienpopulation (SSW: Schwangerschaftswochen).....	46
Abbildung 3: Häufigkeit der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP .....	47
Abbildung 4: Dauer der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP.....	48
Abbildung 5: Häufigkeit der jeweiligen Indikationen zur Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP .....	49
Abbildung 6: Vergleich PEEP bei Beginn mit PEEP bei Umstellung in der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,054).....	52
Abbildung 7: Vergleich PIP bei Beginn mit PIP bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,002).....	53
Abbildung 8: Vergleich PIP bei Beginn mit PIP bei Umstellung bei der Analyse ohne Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,016) .....	54
Abbildung 9: Vergleich Delta P bei Beginn mit Delta P bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,013) .....	55
Abbildung 10: Vergleich FiO2 bei Beginn mit FiO2 bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,095).....	57
Abbildung 11: Vergleich FiO2 bei Beginn mit FiO2 bei Umstellung bei der Analyse ohne Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-wert = 0,009) .....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Apgar-Score(13) .....	26
Tabelle 2: Haupt- und Nebenzielgrößen.....	42
Tabelle 3: Patientinnen- und Patientencharakteristika .....	46
Tabelle 4: Beatmungsparameter und Spontanatemfrequenz .....	50

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund:**

Die Nutzung des biphasischen Nasen-CPAP bei extremen Frühgeborenen ist in der entsprechenden Literatur heterogen. Des Weiteren sind Effekte und Limitationen dieser nicht-invasiven Atmungsunterstützung in diesem vulnerablen Patientengut bislang nur wenig untersucht. Die gegenständliche explorative Arbeit soll Indikationen, Nutzung, Sicherheit und Effekte der biphasischen Nasen-CPAP-Atmungsunterstützung bei extremen Frühgeborenen untersuchen und damit einen strukturierten Überblick über diese vitale Maßnahme in der Neonatologie ermöglichen.

### **Methoden:**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten von im Jahr 2016 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, vor der 29. Schwangerschaftswoche geborenen Frühgeborenen, die mindestens einmal eine Therapie mittels biphasischem Nasen-CPAP erhielten, analysiert. Hauptzielgrößen waren dabei Dauer und Häufigkeit dieser nicht-invasiven Atmungsunterstützung in dieser Population. Als Nebenzielgrößen wurden Indikationen zur Therapie, Beatmungsparametereinstellungen, Häufigkeit von Frequenzänderungen, Spontanatemfrequenz, Sauerstoffbedarf, Therapieversagen (Reintubation innerhalb von 72 Stunden nach Therapiebeginn) sowie pCO<sub>2</sub>-Werte während der Therapie definiert. Analysen wurden sowohl inklusive als auch exklusive Therapieversagerinnen- und Therapieversagern durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

Die mediane Behandlungsdauer bei 28 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (medianes Gestationsalter: 25,7 Schwangerschaftswochen; weiblich: n=11, männlich: n=17) betrug 469 Stunden (19,5 Tage), wobei die Frühgeborenen im Median drei Mal (Minimum-Maximum: 1-12) eine Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP erhielten. Mit 50% war der Einsatz als Extubationshilfe die häufigste Indikation, gefolgt von häufigen Apnoen (20,3%) und erhöhtem Sauerstoffbedarf (10,9%). Therapieversagen trat bei 14,3% (4/28) der Frühgeborenen auf. Bei den Beatmungsparametern zeigten sich signifikant höhere Spitzendrücke (p-Wert: 0,002) und Delta P-Werte (p-Wert: 0,013) bei Umstellung der Therapie im Vergleich zu jenen Einstellungen bei Therapiebeginn. Es konnte ein signifikant niedri-

ger Sauerstoffbedarf am Ende der Therapie im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn (p-Wert: 0,009) in der Analyse ohne Therapieversagerinnen und -versager festgestellt werden. Die pCO<sub>2</sub>-Werte unterschieden sich am Ende der Therapie im Vergleich zu jenen Werten vor Therapiebeginn nicht (p-Wert: 0,526).

**Diskussion:**

Biphasischer Nasen-CPAP wird bei extremen Frühgeborenen häufig und lange mit der Hauptindikation als Extubationshilfe eingesetzt. Basierend auf dieser Analyse kann zusammengefasst werden, dass biphasischer Nasen-CPAP effektiv ist und die respiratorische Situation der beobachteten extremen Frühgeborenen durch diese Therapie weitgehend stabil gehalten oder tendenziell verbessert wurde.

## **Abstract**

### **Background**

The indications, use, limitations as well as benefits of biphasic nasal CPAP in extremely preterm infants have been discussed frequently in recent years. So far there is no clear consent whether this non-invasive ventilation can be used safely and effectively in patients that vulnerable. This exploratory study was performed to give a structured overview over the indications, use, safety and effects of biphasic nasal CPAP in extremely preterm infants.

### **Methods**

This retrospective observational study was conducted at the Division of Neonatology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine Graz. We included preterm infants born during the year 2016 with a gestational age of below 29+0 weeks, who received treatment with biphasic nasal CPAP at least once. Primary objectives of the study were duration and frequency of the use of biphasic nasal CPAP. Secondary objectives consisted of indications for the treatment, respirator settings, frequency of changes in ventilation parameters, spontaneous respiratory rate, inspiratory oxygen concentration ( $FiO_2$ ), treatment failure (reintubation within 72 hours after initiating treatment), and  $pCO_2$ -values during non-invasive ventilation. Analyses were performed with and without treatment failing patients.

### **Results**

Mean treatment duration in the 28 included patients was 469 hours (19.5 days). Median frequency of treatment was three times. The most common indication was the use after extubation (50%), followed by frequent apneas (20.3%) and increased  $FiO_2$  (10.9%). Treatment failure occurred in 14.3% (4/28) of the cases. We found significantly higher peak inspiratory pressures (p-value: 0.002) und  $\Delta p$ -values (p-value: 0.013) at the end of therapy in comparison to respirator settings at initiation of therapy.  $FiO_2$  was significantly lower at the end of treatment with biphasic nasal CPAP (p-value: 0.009) after excluding patients with treatment failure.  $pCO_2$  did not differ significantly when comparing the values before treatment to those at the end of treatment (p-value: 0.526).

### **Discussion**

Biphasic nasal CPAP is used frequently and for a long period of time in extremely preterm neonates, with the main indication as non-invasive respiratory support

after extubation. Based on this analysis it can be concluded that biphasic nasal CPAP is effective and that the respiratory situation of the extremely preterm infants was stabilized or even improved under the treatment with biphasic nasal CPAP.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definitionen

Laut den Definitionen der World Health Organisation (WHO) erstreckt sich die Neugeborenenperiode über die ersten 28 Tage eines Kindes nach der Entbindung aus dem Mutterleib. Ein reifes Neugeborenes wird zwischen der 37. und der 42. Schwangerschaftswoche geboren, woraus folgt, dass Neugeborene als frühgeboren gelten, wenn sie mit einem Gestationsalter von weniger als 37 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen entbunden werden. Das Gestationsalter gibt die Dauer der Schwangerschaft an und wird vom ersten Tag der letzten Regelblutung an errechnet. Zusätzlich können Neugeborene in Abhängigkeit von ihrem jeweiligen Geburtsgewicht eingeteilt werden. Demnach gilt ein Geburtsgewicht von unter 2500g als niedrig (low birth weight infant), eines unter 1500g als sehr niedrig (very low birth weight infant) und Früh- bzw. Neugeborene unter 1000g werden als solche mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (extremely low birth weight infant) bezeichnet.(1)

## 1.2 Besonderheiten und Probleme von Frühgeborenen

Wenn man von Besonderheiten oder Problemen von Frühgeborenen spricht, steht vor allem die Unreife im Vordergrund. Je früher diese geboren werden, desto unreifer sind sie und desto ausgeprägter sind Häufigkeit und Schwere von medizinischen Problemen.

Von großer Bedeutung ist die Unreife des Respirationstraktes. Sie äußert sich zum einen durch einen Mangel an der oberflächenaktiven Substanz Surfactant, welche die Oberflächenspannung an den Alveolen herabsetzt und somit einem Kollabieren dieser entgegenwirkt. Der Surfactant-Mangel ist Hauptursache des Atemnotsyndroms (siehe Kapitel 1.5.1). Ausreichende Mengen an Surfactant werden erst ab der 35. Schwangerschaftswoche produziert.(2) Des Weiteren äußert sich die Unreife in einer niedrigen funktionellen Residualkapazität (FRC) aufgrund einer sehr hohen Compliance der Brustwand. Zudem kommt es zu einer tendenziellen, vor allem endexpiratorischen Obstruktion der oberen Atemwege wegen der Instabilität und Weichheit der dortigen Gewebe. Die physiologisch erhöhte Re-

sistance aufgrund der geringen Durchmesser der Atemwege wird dadurch zusätzlich verstärkt.(2)

Ein weiterer zentraler Punkt ist die konstitutionelle Unreife. Frühgeborene weisen im Vergleich zu ihrer Masse eine große Körperoberfläche auf. Zusätzlich verfügen sie über eine sehr dünne Haut und kaum subkutanes Fett zur Isolierung. Diese Umstände prädisponieren Frühgeborene zum Wärmeverlust, was in weiterer Folge zur Hypothermie und dadurch zu einer gesteigerten Mortalität führen kann. Hinzu kommt, dass die dünne Haut in den ersten Lebenswochen wasserpermeabel ist und somit ein Wasserverlust zu einem ausgeprägten Behandlungsproblem werden kann. Mittels befeuchteten und erwärmten Inkubatoren wird versucht diesem Problem entgegen zu wirken.(3)

Auch das zentrale Nervensystem von Frühgeborenen ist unreif. Dies betrifft unter anderem das Atemzentrum, was sich in der erhöhten Rate von zentralen Apnoen äußert, und die Blutgefäße des Großhirns. Die unreifen, fragilen Gefäße im Gehirn Frühgeborener sind vulnerabel, was zu intraventrikulären oder intraparenchymalen Blutungen führen kann, die klassischerweise in der germinalen Matrix über dem Nucleus caudatus auftreten bzw. dort ihren Ausgang nehmen.(3)

Das Auftreten eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli ist bei Frühgeborenen deutlich häufiger als bei Reifgeborenen und kann besonders in Kombination mit dem Atemnotsyndrom zum Links-Rechts-Shunt auf kardialer Ebene führen. Dies kann zu respiratorischen, kardialen oder hämorrhagischen Komplikationen wie Oxygenierungsstörungen, Gehirn- oder Lungenblutungen führen.(3)

Eine weitere Herausforderung stellt die erhöhte Infektanfälligkeit der Frühgeborenen dar. Ein Hauptgrund hierfür ist, dass das Immunglobulin G hauptsächlich im letzten Trimester der Schwangerschaft über die Plazenta auf den Fetus übertragen wird, was folglich bei einer sehr frühen Geburt nicht oder nur unzureichend erfolgt ist. Hinzu kommt, dass der häufigste Auslöser für eine Frühgeburt eine Infektion der mütterlichen Cervix oder des Amnions ist und es somit zur postnatalen Infektion des Frühgeborenen kommen kann. Die häufigste Erregergruppe in diesem Zusammenhang sind Gruppe B-Streptokokken. Im Unterschied dazu sind die häufigsten zu späteren Zeitpunkten bei Frühgeborenen auftretenden Infektionen (late onset-Sepsis) nosokomial durch die langen Aufenthalte auf Intensivstationen und die damit verbundenen invasiven Eingriffe bedingt.(3)

Besonderheiten von Frühgeborenen betreffen auch das schnelle Wachstum und den dadurch sehr hohen Energiebedarf. Ein nach der 28. Schwangerschaftswoche geborenes Frühgeborenes verdoppelt sein Geburtsgewicht innerhalb von sechs Wochen und verdreifacht es nach zwölf. Im Vergleich dazu verdoppelt ein Reifgeborenes sein Gewicht erst nach viereinhalb Monaten und verdreifacht es nach einem Jahr. Nachdem Schluck- und Saugreflex erst nach 35-36 Wochen postmenstruellen Alters ausgereift sind, müssen Frühgeborene anfänglich parenteral bzw. über naso- oder orogastrale Sonden ernährt werden. Muttermilchernährung wird so früh wie möglich etabliert und mit Phosphat und Calcium angereichert, um einer Osteopenie vorzubeugen. Nur sehr kranke oder sehr früh geborene Kinder werden längerfristig parenteral ernährt.(3)

### *1.3 Postnatale Adaptation*

Nach der Geburt bedarf es einer Anpassung des Neugeborenen an die geänderten Umstände außerhalb des mütterlichen Leibes, da nun Funktionen übernommen werden müssen, die während der Schwangerschaft weitgehend von der Plazenta übernommen wurden. Diese Anpassung oder auch postnatale Adaptation kann in verschiedene Bereiche unterteilt werden.(4)

#### *1.3.1 Respiratorisch*

Schon im ersten Trimester der Schwangerschaft beginnt der Fetus Atembewegungen zu unternehmen, wobei die Lunge bis zum Zeitpunkt der Geburt mit Fruchtwasser gefüllt ist.(4) Während des Geburtsvorgangs kommt es zu einer Thoraxkompression, wobei Flüssigkeit aus den Atemwegen gepresst wird. Gleichzeitig beginnt sich die Lunge bei den ersten Atembewegungen auszudehnen, wodurch Luft in die Atemwege strömt. Der erste postnatale Atemzug, ausgelöst durch Aktivierung der Lungendehnungsrezeptoren, wird durch verschiedene Faktoren wie Kälte, Licht, Schmerz und Lärm getriggert.(4) Hauptatemtrieb ist hierbei der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ).<sup>(5)</sup> Die Restflüssigkeit aus der neonatalen Lunge wird rasch durch Lymph- und Blutgefäße drainiert. Bei unauffälliger Adaptation beginnt die Atmung circa 15-30 Sekunden nach der Geburt mit einer physiologischen Atemfrequenz von 40-60 Atemzügen pro Minute. Als akzeptable peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) wird von der Richtlinie des European Resuscitation Council (ERC) bei zwei Minuten post partum ein

Wert von 60% beschrieben, bei fünf Minuten von 85% und bei zehn Minuten sollte der Wert mindestens 90% betragen.(6)

### 1.3.2 Kardiozirkulation

Gegenüber dem neonatalen Kreislauf besitzt der fetale Kreislauf einige Besonderheiten, die wichtig sind für das Verständnis der postnatalen kardiozirkulatorischen Adaptation. Beim fetalen Kreislauf wird der Lungenkreislauf fast gänzlich umgangen, da die Lunge in ihrem noch flüssigkeitsgefüllten und nicht entfalteten Zustand die spätere Funktion der Oxygenierung durch Ventilation nicht erfüllt, weswegen auch die Lungengefäße kollabiert sind. Dies wiederum führt zu einem höheren Druck im Lungenkreislauf als im Körperkreislauf, wodurch zwei Rechts-Links-Shunts gespeist werden können, die den fetalen Kreislauf dominieren. Das in der Plazenta mit Nährstoffen und Sauerstoff angereicherte Blut gelangt in der unpaarigen Vena umbilicalis über den Ductus venosus arantii in die Vena cava inferior, wo es auf das sauerstoffarme, venöse Blut der unteren Extremität trifft. Ein kleiner Teil des gesättigten Blutes wird von der Vena umbilicalis in die Leber transportiert, wo die Nährstoffe verstoffwechselt werden können. Das noch immer sehr sauerstoffreiche Mischblut gelangt nun in den rechten Vorhof, von wo aus aufgrund des hohen Gefäßwiderstandes im Pulmonalkreislauf nur ein kleiner Teil über den rechten Ventrikel und Truncus pulmonalis in die Lungenstrombahn weiterfließt. Der Großteil des Blutes gelangt durch das Foramen ovale im Vorhofseptum, welches den ersten Rechts-Links-Shunt darstellt, in den linken Vorhof. Von dort aus gelangt das Blut weiter in den Körperkreislauf. Erst nach dem Abgang der Gefäße für Kopf und obere Extremitäten gelangt das Blut aus der Lungenstrombahn über den zweiten Rechts-Links-Shunt, den Ductus arteriosus Botalli, zurück in die Aorta. So wird gewährleistet, dass Herz und Gehirn möglichst sauerstoffreiches Blut zur Versorgung bekommen. Die beiden Aa. umbilicales gehen aus den Aa. iliacae hervor. Somit wird circa 60% des Blutes zurück zur Plazenta zum Stoffaustausch geleitet. Die restlichen 40% gelangen weiter in die Peripherie und vereinen sich dann in der Vena cava inferior wieder mit dem angereicherten Blut aus der Vena umbilicalis.(7)

Die kardiozirkulatorische Adaptation hängt wesentlich mit der respiratorischen Umstellung des Neugeborenen zusammen. Mit Beginn der Ventilation der Lungen sinkt der PaCO<sub>2</sub>, wodurch der pH-Wert des Blutes sowie der Sauerstoffpartial-

druck ( $\text{PaO}_2$ ) ansteigen, was in den Lungengefäßen zu einer Dilatation führt.(5) Dies verringert den hohen Lungengefäßwiderstand soweit, dass er unter den des systemischen Blutkreislaufes fällt. Da der Blutfluss stets einem Druckgefälle folgt, kommt es zu einer Stromumkehr über dem Ductus arteriosus Botalli. Durch die vermehrte Durchblutung der Lunge kommt es nun auch zu einer vermehrten Füllung des linken Vorhofs. Deshalb übersteigt ab einem gewissen Zeitpunkt der Druck des linken Vorhofs den des rechten und unterbindet somit den Rechts-Links-Shunt durch das Foramen ovale, wodurch dieses mittels einer Überlagerung von Septum primum und Septum secundum funktionell verschlossen wird.(7)

### *1.3.3 Temperaturregulation*

Neugeborene und insbesondere unreife Frühgeborene verfügen noch nicht über ausreichende temperaturregulierende Fähigkeiten sowie über eine unreife Hautbarriere und reagieren dementsprechend empfindlich auf Temperaturveränderungen, was zu erhöhtem Kältestress führen kann, wenn die Umgebungstemperatur den empfohlenen Bereich von 32 und 35° Celsius unterschreitet.(4) Dieser erhöhte Stress führt zu einem gesteigerten Metabolismus und durch den dadurch erhöhten Sauerstoffbedarf zu sinkender arterieller Sauerstoffsättigung und zur metabolischen Azidose.(4,6) Erfolgt die Steigerung des Metabolismus nicht in einem ausreichenden Umfang, hat dies ein Absinken der Körpertemperatur zur Folge.(4) Besonders bei unreifen Frühgeborenen, die häufig mit respiratorischer Insuffizienz zu kämpfen haben, kann die beschriebene Kältereaktion das Outcome verschlechtern, was jedoch durch adäquates Wärmemanagement vermieden werden kann.(6) Das ERC erwähnt eine Erhöhung der Mortalität um 28% pro Grad Celsius unter der optimalen Körpertemperatur von 36,5-37,5° Celsius.(6)

## *1.4 Postnatale Erstversorgung gemäß den ERC-Richtlinien 2015 (6)*

Ziel der Neugeborenenversorgung ist es durch Her- bzw. Sicherstellung einer ausreichenden Spontanatmung und adäquater kardialer Funktion Mortalität und Morbidität zu senken sowie Folgeschäden zu verhindern.(8) 85% aller Reifgeborenen atmen spontan innerhalb von 10-30 Sekunden nach der Geburt. Dies impliziert, dass nur bei 10-15% der Reifgeborenen Maßnahmen zur Stabilisierung der kardiorespiratorischen Funktion ergriffen werden müssen. Lediglich bei 0,1% aller Neugeborenen sind Maßnahmen in Form von Thoraxkompressionen und/oder Adrena-

lin-Gabe im Sinne einer umfassenden kardiopulmonalen Reanimation erforderlich.(6) Allgemein lässt sich daher von einer geringen Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer vollständigen Reanimation bei reifen Neugeborenen sprechen.

Risikogruppen sollten anhand von Schwangerschaftsanamnese, Laborparametern und Entbindungsverlauf identifiziert werden, da bei diesen häufiger unterstützende Maßnahmen nötig werden können. In solchen Fällen spielt die Vorbereitung aller Beteiligten auf die potentiell schwierige Situation eine große Rolle und es sollte sichergestellt werden, dass erfahrenes Personal anwesend ist. Erhöhtes Risiko besteht bei Frühgeborenen unter der 35. Schwangerschaftswoche, Mehrlingsgeborenen, mütterlichen Infektionen, Kaiserschnittgeburten vor der 39. Schwangerschaftswoche und Zangengeburt.(6)

#### *1.4.1 Vorbereitung*

Die Vorbereitung umfasst Material, Umgebung und Personal. Es gilt das notwendige Material vollständig vorzubereiten und auf Funktion zu überprüfen. Das anwesende und verantwortliche Personal soll mit den Abläufen vertraut und dahingehend trainiert sein. Der optimale Ort, an dem die Neugeborenenversorgung stattfindet, setzt eine glatte Fläche mit darauf ausgerichteten Heizstrahler in einer warmen, gut beleuchteten und zugfreien Umgebung voraus.(6)

#### *1.4.2 Zeitpunkt des Abnabelns*

Bei Reifgeborenen und unbeeinträchtigten Frühgeborenen empfiehlt das ERC ein verzögertes Abnabeln nach frühestens einer Minute. Als Vorteile werden hierbei verbesserte klinische Stabilisierung, höherer mittlerer arterieller Blutdruck, höhere Hämoglobin-Werte und geringere Notwendigkeit für Bluttransfusionen beschrieben. Zum Ausstreifen der Nabelschnur gibt es derzeit aufgrund fehlender Evidenz keine klare Empfehlung, jedoch wird vermutet, dass sich sowohl Klinik als auch Blutdruck dadurch verbessern. Bei Frühgeborenen, die reanimationspflichtig sind, ist die derzeitige Empfehlung die Abnabelung sofort durchzuführen, da es keine suffiziente Evidenz gibt, die ein anderes Vorgehen befürwortet.(6)

### *1.4.3 Wärmemanagement*

Wie bereits erwähnt sind Neugeborene sehr anfällig für Wärmeverluste, was in Zusammenhang mit einer hohen Morbidität und Mortalität steht. Als schwerwiegende Komplikationen durch Wärmeverluste sind intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), Hypoglykämien, höhere Inzidenzen von late onset-Sepsis und ein vermehrter Bedarf an Atmungsunterstützung beschrieben.

Insbesondere Frühgeborene haben durch die extrem dünne, unreife Haut und das ungünstige Oberflächen-/Volumen-Verhältnis ein großes Risiko auszukühlen und mit den daraus resultierenden Folgen wie sinkende arterielle Sauerstoffkonzentration und metabolische Azidose zu kämpfen.<sup>(9)</sup> Die Körpertemperatur sollte sich daher in dem Bereich zwischen 36,5 und 37,5° Celsius befinden und stets überwacht sowie dokumentiert werden.

Maßnahmen zur Wärmeverlustvermeidung beginnen bereits bei der Vorbereitung durch Vermeiden von Zugluft, durch Bereitstellen eines Wärmestrahlers sowie Sicherstellung einer Raumtemperatur zwischen 23 und 25° Celsius bei reifen Neugeborenen und von über 25° Celsius bei Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche. Reife, gut angepasste Neugeborene werden nach der Geburt sorgfältig abgetrocknet, in warme Tücher gewickelt, auf die Mutter gelegt und zugedeckt. Bei Frühgeborenen unter der 32. Schwangerschaftswoche hat sich ein anderes Vorgehen bewährt. Diese werden nicht abgetrocknet, unter Aussparung des Gesichts in durchsichtige Plastikfolie gewickelt und unter dem Wärmestrahler weiter versorgt. Diese zusätzliche Schicht funktioniert wie eine additive Barriere und schützt sowohl vor dem Austrocknen als auch vor Wärmeverlusten.

Auch eine Hyperthermie über 38° Celsius gilt es zu vermeiden, da diese zu neonatalen Krampfanfällen, Zerebralparese, Atemnotsyndrom und zu einer insgesamt höheren Mortalität führen kann.

### *1.4.4 Initiale Beurteilung*

Bei der initialen Beurteilung der Neugeborenen werden vordergründig die klinischen Parameter Herzfrequenz, Atmung und Muskeltonus erhoben. Die Herzfrequenz gilt in der Literatur als bester Parameter zur Einschätzung des postnatalen Zustandes und wird mittels Auskultation über der Herzspitze oder Elektrokardiogramm (EKG) ermittelt. Als pathologisch gelten hierbei Werte unter 100 Schlägen

pro Minute. Bei der Atmung beurteilt man zu Beginn, ob überhaupt eine Atmung vorhanden ist. Falls Atemanstrengungen vorhanden sind, wird auf Atemfrequenz, Atemtiefe, seitengleiche Atemexkursionen und pathologische Atemmuster wie Schnappatmung oder Stöhnen geachtet. Bezüglich des Muskeltonus gilt ein deutlich hypotones Neugeborenes als unterstützungsbedürftig.

Eine große Rolle in der Neugeborenenversorgung spielt die taktile Stimulation in Form von Abtrocknen, da dies oft ausreichend ist um das Neugeborene zu einer suffizienten Spontanatmung anzuregen. Kommt es nicht zu dem erwünschten Effekt, sind weitere Maßnahmen nötig.

Das Hautkolorit hingegen hat bei der initialen klinischen Beurteilung der Oxygenierung eine schlechte Aussagekraft, da selbst gesunde Neugeborene häufig zyanotisch geboren werden und bei adäquater Ventilation erst nach und nach eine rosige Farbe annehmen. Allerdings sollte bei auffälligem Kolorit die Pulsoxymetrie zur Überprüfung des klinischen Befundes angewendet werden, um die präduktale Sauerstoffsättigung zu messen.

Anhand der klinischen Beurteilung lassen sich die Neugeborenen in drei Gruppen einteilen, wovon sich das weitere therapeutische Vorgehen ableitet.(6)

Bei der ersten Gruppe handelt es sich um gut angepasste Neugeborene mit einer suffizienten Atmung, gutem Muskeltonus und einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute. Diese Gruppe kann verzögert abgenabelt werden, aber es ist wie bei allen Neugeborenen auf Wärmeerhalt zu achten. Abgesehen davon benötigen diese Neugeborenen keine weiteren Maßnahmen und können auf dem Bauch der Mutter zugedeckt weiter beobachtet werden.

Die zweite Gruppe weist eine insuffiziente Atmung oder Apnoe, normalen bis reduzierten Muskeltonus und eine Herzfrequenz von unter 100/Minute auf. Meistens ist bei dieser Gruppe die taktile Stimulation in Form von Abtrocknen in Kombination mit einer kurzen Maskenbeatmung ausreichend, um eine suffiziente Atmung und in weiterer Folge einen Anstieg der Herzfrequenz zu erreichen.

Gruppe drei umfasst Neugeborene mit insuffizienter Atmung oder Apnoe, schlafem Muskeltonus, ausgeprägter Bradykardie oder Asystolie und zudem häufig einer ausgeprägten Blässe, die hinweisend auf eine schlechte periphere Durchblutung ist. Wie in den anderen Gruppen werden auch diese Neugeborene abge-

trocknet und warmgehalten. Zudem ist hier nach dem Öffnen der Atemwege eine unverzügliche Beatmung notwendig. Bei manchen dieser Neugeborenen können sogar weitere Reanimationsmaßnahmen wie Thoraxkompressionen oder Medikamentengaben erforderlich sein.

Frühgeborene sind in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben, da diese zwar meistens spontan atmen, aber gleichzeitig häufig unter Atemnot leiden. Für diese Fälle empfehlen die ERC-Richtlinien eine nicht-invasive Atmungsunterstützung mittels continuous positive airway pressure (CPAP).

### 1.4.5 Reanimation des Neugeborenen

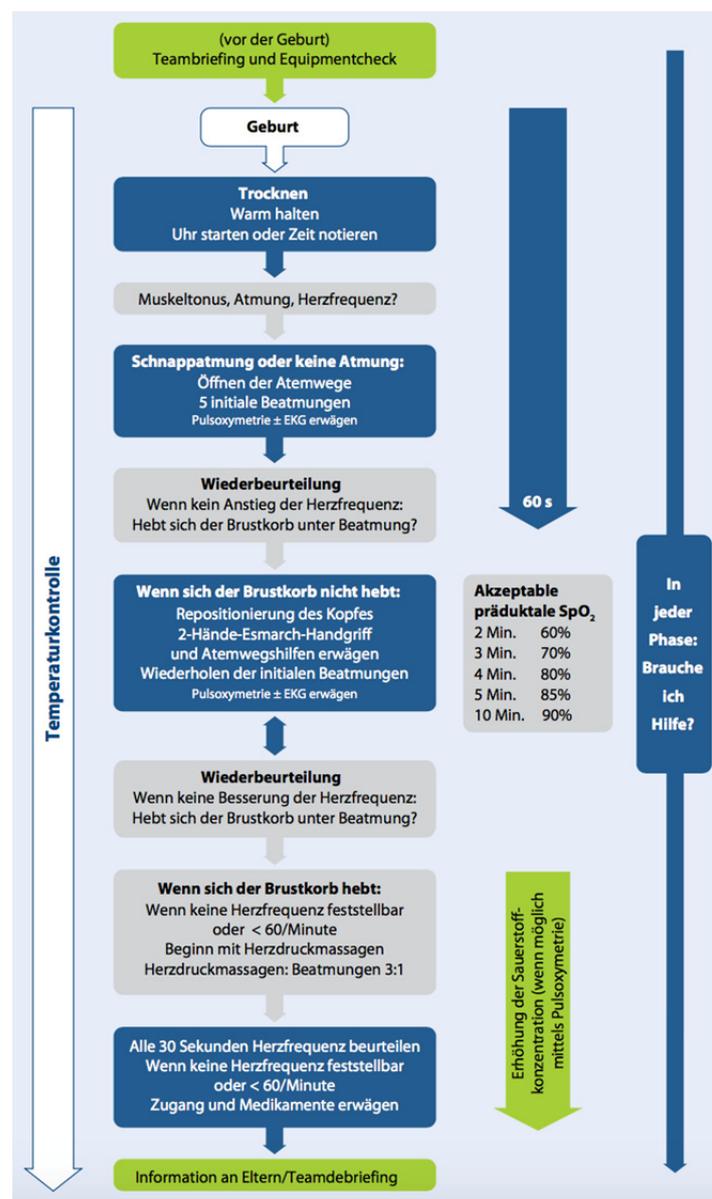


Abbildung 1: Reanimation des Neugeborenen(6)

Die Reanimation bei Neugeborenen wird begonnen, wenn keine oder eine nicht ausreichende Spontanatmung vorliegt und/oder wenn die Herzfrequenz bei unter 100 Schlägen pro Minute liegt. Im ersten Schritt werden die Atemwege geöffnet und fünf Initialbeatmungen verabreicht, die jeweils über die Dauer von 2-3 Sekunden bei Neutralstellung des kindlichen Kopfes appliziert werden. Die notwendigen Beatmungsdrücke um die flüssigkeitsgefüllten Lungen der unterstützungspflichtigen Neugeborenen zu öffnen liegen zwischen 15 und 30cmH<sub>2</sub>O. Für reife Neugeborene wird in den ERC-Richtlinien ein Spitzendruck von 30cmH<sub>2</sub>O und für Frühgeborene ein Spitzendruck von 20-25cmH<sub>2</sub>O empfohlen. Ein Absaugen ist nur bei Verlegung der Atemwege beispielsweise mit Mekonium, Schleim, Blutkoageln oder Vernix indiziert und es sollte darauf geachtet werden, dass der Sog - 150mmHg nicht unterschreitet.

Nach dem Öffnen der Atemwege und den initialen verlängerten Ventilationen werden Herzfrequenz und Atmung reevaluiert. Der Effekt dieser ersten Maßnahmen sollte sich in einem Anstieg der Herzfrequenz und/oder der Etablierung einer suffizienten Spontanatmung äußern. Ist dies nicht der Fall muss überprüft werden, ob sich der Brustkorb bei der Beatmung hebt. Falls nicht, müssen wenn nötig die Kopf- oder Maskenposition optimiert oder Atemhilfsmittel wie ein oropharyngealer Tubus (Guedel-Tubus) in Betracht gezogen werden. Auch die Zwei-Helfer-Beatmungsmethode mit Esmarch-Handgriff kann hilfreich sein. Die endotracheale Intubation kann bei Anwesenheit von erfahrenem Personal zur Atemwegssicherung ebenfalls erwogen werden.

Die fünf Initialbeatmungen werden bei weiterhin deprimiertem Neugeborenen nach der Optimierung wiederholt. Hebt sich der Thorax nun adäquat, ohne dass eine Herzfrequenz über 60 Schlägen pro Minute etabliert werden kann, muss mit Thoraxkompressionen im Verhältnis von drei Kompressionen zu einem Beatmungshub begonnen werden. Die Herzfrequenz wird in weiterer Folge alle 30 Sekunden neu beurteilt. Ist nach 30 Sekunden kardiopulmonaler Reanimation weiterhin keine Herzfrequenz oder Werte unter 60 Schlägen pro Minute messbar, sollen ein venöser Zugang und Notfallmedikamente (in erster Linie Adrenalin und Volumen) zeitnahe verabreicht werden.

In dem Fall, dass die Herzfrequenz unter suffizienter Ventilation ansteigt, jedoch weiterhin keine ausreichende Spontanatmung vorliegt, wird das Neugeborene mit

einer Frequenz von 30 pro Minute, wobei ein Beatmungshub im Unterschied zu den Initialbeatmungen nur eine Sekunde umfassen soll, weiter beatmet. Der beste Parameter um eine ausreichende Beatmung zu beurteilen ist die Herzfrequenz, die unter effektiver Ventilation sofort ansteigt und sich danach konstant über 100/Minute hält. Wird dies nicht erreicht, ist der Grund meist eine fehlende oder unzureichende Atemwegsöffnung, Beatmungsmaskenleckage oder eine insuffiziente Beatmungstechnik.

Parallel zu den beschriebenen Maßnahmen wird ein Monitoring bestehend aus EKG und Pulsoxymetrie etabliert, um Herzfrequenz und SpO<sub>2</sub> kontinuierlich zu messen. Die ERC-Richtlinien definieren akzeptable präduktale SpO<sub>2</sub>-Werte von 60% in Lebensminute, 70% in Lebensminute 3, 80% in Lebensminute 4, 85% in Lebensminute 5 und 90% in Lebensminute 10. Um dies zu gewährleisten wird die Beatmung von reifen Neugeborenen mit einer Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) von 0,21 begonnen. Die Sauerstoffsupplementierung wird nur beim Nichterreichen der definierten SpO<sub>2</sub>-Ziele in Erwägung gezogen bzw. entsprechend titriert.

Bei Frühgeborenen unter der 35. Schwangerschaftswoche entsprechen die akzeptablen präduktalen SpO<sub>2</sub>-Werte in etwa der 25. Perzentile der reifen Neugeborenen. Auch in dieser Patientengruppe wird anfangs die Ventilation mit Raumluft oder gering höheren Sauerstoffkonzentrationen bis 0,30 empfohlen, die ebenfalls nur dann erhöht wird, wenn die empfohlenen SpO<sub>2</sub>-Zielwerte nicht erreicht werden können. Der Grund für die Ventilation bzw. Atmungsunterstützung mit geringen Sauerstoffkonzentrationen ist, dass bei Anwendung hoher Sauerstoffkonzentrationen neonatale Mortalität und bei den überlebenden asphyktischen Neugeborenen die Marker für oxidativen Stress erhöht sind, während es keine Unterschiede im langfristigen neurologischen Outcome der reanimierten Neugeborenen zwischen jenen mit verabreichten Sauerstoffkonzentrationen von 0,21 oder 1,0 gibt. (10–12)

Zur Dokumentation der postnatalen Adaptation kommt der von Virginia Apgar entwickelte und nach ihr benannte Score zum Einsatz, bei dem neben Herzfrequenz, Atmung und Muskeltonus auch noch das Hautkolorit sowie die Reaktion auf Absaugen beurteilt werden. Für die fünf Kategorien werden jeweils 0-2 Punkte vergeben, womit bestenfalls eine Punktzahl von 10 erreicht werden kann. Die Kriterien sind in Tabelle 1 beschrieben.

	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
<b>Herzfrequenz</b>	Nicht vorhanden	<100	>100
<b>Atmung</b>	Nicht vorhanden	Schwach, Hypoventilation	Normale Atmung, Schreien
<b>Muskeltonus</b>	Schlaff	Wenig Bewegung	Aktive Bewegung
<b>Hautkolorit</b>	Blau oder Blass	Akrozyanotisch	Rosig
<b>Reaktion auf Absaugen</b>	Keine Reaktion	Grimassieren	Schreien, aktive Abwehrbewegung

*Tabelle 1: Apgar-Score(13)*

### *1.5 Häufige Krankheitsbilder bei Frühgeborenen*

Mortalität und Morbidität hängen von Gestationsalter und den damit verbundenen unreifen Organfunktionen, Geburtsgewicht, Komplikationen in der Therapie sowie von jenen Umständen, die zur vorzeitigen Geburt geführt haben, ab.(14) Generell gilt, dass die Morbidität umso höher ist, je leichter die Frühgeborenen sind. So tritt bei 80% der Frühgeborenen, die zwischen 501-750g wiegen, ein Atemnotsyndrom auf. Im Vergleich dazu tritt das Atemnotsyndrom bei lediglich 25% der 1251-1500g wiegenden Frühgeborenen auf. Auch bei anderen häufigen Krankheitsbildern wie der IVH (25% bei 501-750g versus 3% bei 1251-1500g) ist der Vergleich sehr eindrücklich.(14)

Krankheiten verbunden mit der Unreife von Frühgeborenen betreffen verschiedene Organe und Organsysteme. Die häufigsten respiratorischen Probleme umfassen das bereits erwähnte Atemnotsyndrom sowie Apnoen. Gastrointestinale Probleme betreffen am häufigsten eine reduzierte Darmfunktion im Sinne einer Stuhltransportstörung. Die nekrotisierende Enterocolitis (NEC) ist zwar keine häufige, dafür aber eine umso schwerwiegendere gastrointestinale Erkrankung des Frühgeborenen. Im zentralnervösen System treten am häufigsten die bereits erwähnten intraventrikulären Hämorrhagien, bedingt durch Unreife von Hirnparenchym und Blutgefäßen und häufig infolge von arterieller Hypotonie, auf. Metabolische Störungen umfassen meist Hyper- oder Hypoglykämien sowie Hypothermie. Häufige kardiovaskuläre Probleme sind der persistierende Ductus arteriosus sowie Bradykardien entweder einhergehend mit oder als Folge von Apnoen.(14) In wei-

terer Folge wird hauptsächlich auf die Erkrankungen und Probleme des respiratorischen Systems eingegangen werden.

### *1.5.1 Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen*

Das Atemnotsyndrom entsteht durch einen Mangel an Surfactant und hängt mit Gestationsalter und Körpergewicht zusammen. So tritt es mit 60-80% sehr häufig bei Frühgeborenen auf, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Surfactant ist eine von Pneumozyten vom Typ 2 produzierte, aus Phospholipiden, Proteinen und Lipiden bestehende Substanz, welche die Oberflächenspannung an den Alveolen herabsetzt und so einem expiratorischen Kollabieren dieser entgegenwirkt. Ausreichende Surfactant-Produktion findet üblicherweise erst nach der 35. Gestationswoche statt und wird durch Asphyxie, Hypoxämie, Hypovolämie und Hypothermie negativ beeinflusst.(2) Der Surfactant-Mangel führt zusammen mit einer physiologischerweise erhöhten Resistance der unreifen kindlichen Atemwege zu Arealen, die zwar perfundiert, aber nicht ventiliert werden - sogenannten Atelektasen. Dies resultiert in einer verminderten pulmonalen Compliance, einer verminderten FRC und einem inadäquaten Gasaustausch an den Alveolen, was wiederum zu Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose führt.(2,3) Diese Kombination führt durch Vasokonstriktion zu einem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt und einer Minderperfusion der Alveolen. All diese Faktoren schädigen sowohl die Epithel- als auch die Endothelzellen und führen dazu, dass proteinhaltiges Exsudat in die Alveolarräume sezerniert wird.(2)

Zeichen des Atemnotsyndroms treten klassischerweise kurz nach der Geburt auf und bestehen aus Tachypnoe über 60 Atemzügen pro Minute und gesteigerter Atemarbeit, die sich hauptsächlich durch sternale und intercostale Einziehungen und Nasenflügeln äußert. Außerdem können expiratorisches Raunen – verursacht durch Ausatmung gegen die geschlossene Glottis, um einen positiven Atemwegsdruck zu erzeugen und eine adäquate FRC zu erreichen – sowie Zyanose bei schwerer Ausprägung des Krankheitsbildes auftreten.(2,3)

Wegweisend zur Diagnose sind Thorax-Röntgen und die Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts. Anhand des Thorax-Röntgens wird je nach Schweregrad eine Einteilung in vier Stadien vorgenommen. Im ersten Stadium findet sich ein retikulogranuläres Muster der Lunge mit beidseitiger vermindelter Strahlentranspa-

renz. Stadium zwei ist zusätzlich durch ein positives Luftbronchogramm charakterisiert, dessen Ausdehnung über den Herzschatten reicht, Herz- und Zwerchfellkonturen jedoch noch abgrenzbar sind. Bei Stadium drei kann ein- oder beidseitig der Herzschatten nicht mehr definiert werden und im Stadium vier stellt sich die Lunge als Zeichen einer kompletten Atelektase durchgehend weiß dar.(15)

Die Blutgase bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom zeigen eine Hypoxämie, Hyperkapnie und eine unterschiedlich ausgeprägte Azidose.(2)

Vorbeugende Maßnahmen haben unterschiedliche Ansätze. Zum einen sollte generell kein Kaiserschnitt oder keine Geburtseinleitung vor der 39. Schwangerschaftswoche ohne klare medizinische Indikation vorgenommen werden. Des Weiteren sollten Risikoschwangerschaften frühestmöglich erkannt und ein adäquates Management gewährleistet werden, welches daraus besteht einer frühzeitigen Geburt vorzubeugen oder bei drohender Frühgeburtlichkeit die nötigen Schritte zur Lungenreifungsinduktion einzuleiten. Bezüglich der Lungenreifungsinduktion empfehlen die „European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants 2016“ eine Einzeldosis an vorgeburtlichen Kortikosteroiden für alle Schwangeren, deren Schwangerschaftsfortschritt von Beginn der Lebensfähigkeit an bis zur 34. Schwangerschaftswoche reicht und bei denen eine Frühgeburt innerhalb einer Woche droht.(16) Die Geburt sollte dann nicht innerhalb von 24 Stunden nach Applikation und nicht länger als sieben Tage danach erfolgen. Im Falle einer drohenden sehr frühen Frühgeburt kann der Einsatz von Tokolytika sinnvoll sein, um die Geburt um die empfohlenen 24 Stunden nach Kortikosteroid-Gabe hinauszuzögern und/oder einen in utero-Transport an ein neonatales Zentrum zu ermöglichen.(16)

Dass einem Krankheitsbild, welches durch Mangel an Surfactant entsteht, durch Behandlung mit Surfactant vorgebeugt werden kann, liegt nahe, jedoch gilt dies nicht in jedem Fall. Es konnte gezeigt werden, dass eine CPAP-Atmungsunterstützung, die von Geburt an bei Neugeborenen mit Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms appliziert wurde, genauso effektiv wirkt wie eine prophylaktische oder „early rescue“ (innerhalb der ersten Lebensstunden) Surfactant-Gabe in Bezug auf Mortalität, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und „air leaks“ (Pneumothorax, Pneumomediastinum, Pneumoperikard, interstitielles Lungenemphysem).(2,16,17)

### 1.5.1.1 Behandlung des Atemnotsyndroms

Wie alle Patientinnen und Patienten, die sich in respiratorischem Distress befinden, ist auch in der Therapie von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom ein intensivmedizinisches Monitoring essentiell. Ein solches Monitoring umfasst Herz- und Atemfrequenz, SpO<sub>2</sub>, Blutdruck, Temperatur, Blutgase (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), pH-Wert, Serum-Bikarbonat, Elektrolyte, Glukose und Hämatokrit.(2) Das Hauptproblem des Atemnotsyndroms ist wie bereits erwähnt der gestörte Gasaustausch in der Lunge aufgrund des Surfactant-Mangels und dies gilt es zu beheben. Die Erkrankung verläuft häufig selbstlimitierend, daher zielt die Therapie darauf ab, Eingriffe in die Physiologie der Neugeborenen so minimal wie möglich zu halten um iatrogene Folgeschäden zu vermeiden.(2)

Da CPAP dem Kollabieren der Alveolen entgegenwirkt und sowohl FRC als auch das Ventilations-Perfusions-Verhältnis positiv beeinflusst, wird er standardmäßig bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom eingesetzt. Eine genauere Erklärung und Vorstellung von möglichen nicht-invasiven Atmungsunterstützungen folgen in Kapitel 1.6.

Bei Versagen der CPAP-Therapie oder bei Neugeborenen, die nach der Geburt nur durch Intubation und mechanische Beatmung stabilisiert werden können, sollte Surfactant als natürliches oder künstlich hergestelltes Präparat endotracheal appliziert werden. Es ist dabei entscheidend, Surfactant so früh wie möglich im Krankheitsverlauf zu verabreichen um u.a. „air leaks“ zu verhindern oder zumindest zu verringern.(18) Das Versagen der CPAP-Therapie äußert sich klinisch durch respiratorische Insuffizienz und erhöhten Sauerstoffbedarf, wobei die durch die Consensus Guidelines empfohlenen Grenzen bei Frühgeborenen bis zur 26. Schwangerschaftswoche bei einer FiO<sub>2</sub> von über 0,30 und bei Frühgeborenen über der 26. Schwangerschaftswoche bei einer FiO<sub>2</sub> von über 0,40 liegen.(16)

Generell gilt es Intubation und mechanische Ventilation zu vermeiden, um daraus entstehende Spätfolgen wie die BPD zu verhindern. Zu dem Zweck sind verschiedenen Methoden entwickelt worden, um Surfactant möglichst effektiv und schonend endotracheal zu applizieren. Die älteste Methode stellt die InSurE-Technik dar, bei der mittels Endotrachealtubus intubiert, Surfactant über den Tubus intrabronchial verabreicht, extubiert und mit CPAP weiter beatmet wird. Als alternative Methoden zur Surfactantverabreichung gibt es LISA (less invasive surfactant administration)

und MIST (minimal invasive surfactant treatment). Bei beiden Methoden werden die spontanatmenden Neugeborenen durchgehend mit CPAP beatmet, während mittels eines dünnen Katheters, der mit Hilfe von Laryngoskopie in die Trachea eingeführt wird, Surfactant über mehrere Minuten endotracheal appliziert wird. Der Unterschied zwischen beiden Methoden besteht darin, dass bei der LISA-Methode ein sehr flexibles Material verwendet wird, das mitunter den zusätzlichen Gebrauch einer Magill-Zange erfordert. Im Vergleich dazu wird bei der MIST-Methode ein starrer Gefäßkatheter verwendet, der sich durch direkte Laryngoskopie platzieren lässt.(16) Vorteile dieser alternativen Methoden der Surfactant-Verabreichung sind die fehlende Notwendigkeit einer Sedoanalgesie bzw. Kurz-narkose und die erhaltene Spontanatmung, die zu einer verbesserten Surfactant-Verteilung beitragen soll.(16)

Tritt allerdings der Fall ein, dass die nicht-invasive Atmungsunterstützung versagt, ist eine Form von mechanischer Ventilation nötig.(16) Ein solches Versagen kann durch respiratorische Insuffizienz oder persistierende Apnoen begründet sein. Die respiratorische Insuffizienz lässt sich neben klinischer Symptome anhand von Blut-pH ( $<7,20$ ),  $\text{PaCO}_2$  ( $\geq 60\text{mmHg}$ ) und  $\text{SpO}_2$  ( $<90\%$  bei einer  $\text{FiO}_2$  von  $0,40-0,70$ ) definieren.(2) Das Ziel der mechanischen Beatmung sind adäquater Gasaustausch und Sicherstellung der Oxygenierung ohne Schädigungen durch Beatmungsdrücke, Sauerstoff, Hypokapnie oder Störungen des Kreislaufs.(2) Bei der Wahl der Beatmungsmodi hat sich in der Neonatologie vielfach die volumenkontrollierte Beatmung (VTV = volume targeted ventilation) gegenüber der druckkontrollierten Beatmung (PCV = pressure controlled ventilation oder PLV = pressure limited ventilation) bewährt. Der Grund liegt darin, dass die Beatmung mit PLV aufgrund der wechselnden Compliance der unreifen Lungen mit Atemnotsyndrom zu ausgeprägten Schwankungen der Tidalvolumina führen kann. Dies führt bei plötzlich erhöhter Compliance, beispielsweise nach Surfactant-Applikation, zu einem möglichen Barotrauma, zur Hypokapnie und in weiterer Folge potentiell zu Hirnschädigungen. Andererseits führt eine Abnahme der Compliance durch die dadurch kleineren Tidalvolumina zu erhöhter Atemarbeit, Hyperkapnie und Agitation.(16) Daher sollte die VTV-Beatmung bevorzugt werden, die mit ihren konstanten Tidalvolumina das Auftreten von BPD, IVH, periventrikulärer Leukenzephalomalazie (PVL) und Pneumothorax reduziert, und außerdem eine geringere Beat-

mungsdauer im Vergleich zur PLV aufweist.(19) Bei einer invasiven Beatmungsdauer länger als 1-2 Wochen kann die Verabreichung von Kortikosteroiden erwogen werden, um die Extubation im Verlauf zu erleichtern.

In Bezug auf die optimale arterielle Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom gilt es sowohl das Auftreten von Hypoxämien wegen des erhöhten Risikos von Tod, NEC und neurologischen Entwicklungsdefiziten sowie das Auftreten von Hyperoxämien, aufgrund des Risikos von Frühgeborenenretinopathie (ROP) und BPD, zu verhindern. Es herrschte lange Ungewissheit, welcher konkrete SpO<sub>2</sub>-Zielbereich vor dem Hintergrund der genannten Risiken anzustreben ist. Daraufhin wurde die prospektive Metaanalyse NeOProm, die fünf Studien aus USA, Kanada, Großbritannien, Australien und Neuseeland einbezog, durchgeführt.(20) In diesen Studien wurde ein niedrigerer SpO<sub>2</sub>-Zielbereich von 85-89% mit einem höheren von 91-95% verglichen. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass bei Neugeborenen, die mit einer Zielsauerstoffsättigung im höheren Bereich behandelt wurden, die Mortalität bei gleichbleibender Morbidität im Vergleich geringer war. Neben der erhöhten Mortalität in der Gruppe mit niedrigerem SpO<sub>2</sub>-Zielbereich war auch das Risiko für das Auftreten einer NEC erhöht. Lediglich die Behandlungshäufigkeit von ROP war in der Gruppe mit niedrigerer Zielsauerstoffsättigung geringer. Allerdings konnte längerfristig kein Unterschied bei der Beeinträchtigung des Sehens festgestellt werden.(21) Demnach wird von den aktuellen Consensus Guidelines eine klare Empfehlung für den Zielsauerstoffsättigungsbereich von 90-94% in der Therapie von Frühgeborenen ausgesprochen.(16) Als begleitende Maßnahmen haben sich Coffein-Therapie zur Senkung des Bedarfs an mechanischer Ventilation, Wärmeerhalt zwischen 36,5 und 37,5° Celsius Körpertemperatur und bei stabilen Patientinnen und Patienten die frühe Etablierung einer enteralen Ernährung mit Muttermilch bewährt.(16)

#### *1.5.1.2 Prognose des Atemnotsyndroms*

Die Prognose des Atemnotsyndroms ist mit einer Mortalität von 10% relativ gut. Dies ist das Ergebnis von Prävention, zielgerichteter Surfactant-Gabe und insgesamt verbesserten Beatmungsmöglichkeiten, also der obenstehend zusammengefassten state-of-the-art-Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen. Die Mortalität steigt jedoch, je geringer Gestationsalter und Geburtsgewicht sind und je häufiger Komplikationen im Behandlungsverlauf auftreten.(2)

### 1.5.2 Apnoen bei Frühgeborenen

Das Auftreten von Apnoen stellt ein häufiges Problem bei Frühgeborenen dar. Der Grund liegt entweder in einer zugrundeliegenden Krankheit oder in der konstitutionellen Unreife dieser Patientinnen und Patienten. Die Definition für eine schwere Apnoe ist ein Aussetzen der Atmung für länger als 20 Sekunden oder eine Atempause von willkürlicher Dauer, wenn sie von einer Bradykardie oder Zyanose begleitet wird.(22) Wenn eine Krankheit der Auslöser für die Apnoe ist, liegt der Grund in der direkten Beeinflussung des Atemzentrums, so beispielsweise bei Hypoglykämie, Infektionen des Zentralnervensystems, IVH, Krampfanfällen oder ausgelöst durch bestimmte Medikamente, oder der Grund ist eine Sauerstofftransportstörung wie bei Sepsis, Anämie und Schock. Einen weiteren Grund kann die Störung der Ventilation bei Atemwegsverlegungen, Pneumonie oder Muskelschwäche darstellen. Bei der idiopathischen Unreife-Apnoe (apnea of prematurity [AOP]) kann keine zugrundeliegende Krankheit gefunden werden und es liegt somit eine Störung der Atemkontrolle vor. Die Inzidenz der AOP steht in indirektem Zusammenhang mit Gestationsalter und postmenstruellem Alter. Je niedriger das Gestationsalter, desto häufiger treten Apnoen auf.(23) Fairchild et al. konnten zudem feststellen, dass Frühgeborene, die eine NEC oder late onset-Septikämie entwickelten, in dem 24-Stunden-Intervall vor Diagnosestellung mindestens doppelt so häufig AOP hatten als 48-24 Stunden vor Diagnosestellung.(23)

Man unterscheidet obstruktive, zentrale und die mit 50-70% am häufigsten auftretenden gemischten Apnoen. Die obstruktive Form ist gekennzeichnet durch einen fehlenden Luftstrom durch die Atemwege bei bestehenden Atembewegungen. Durch den erzeugten negativen intrathorakalen Druck bei der Inspiration kommt es zum Kollabieren des Pharynx und damit zur Obstruktion. Bei der zentralen Apnoe sind weder Luftstrom noch Atembewegungen vorhanden, da es zu einer verringerten Stimulation der Atemmuskeln durch das Atemzentrum kommt. Der Grund ist die Unreife des Atemzentrums, wodurch es zu einer abgeschwächten Antwort auf Kohlenstoffdioxid sowie zu einer paradoxen Reaktion auf Hypoxie, die sich in Apnoen anstatt der erwarteten Hyperventilation äußert, kommt. Klassischerweise ist die zentrale Apnoe nur von kurzer Dauer, wogegen längere Episoden häufig durch gemischte Apnoen verursacht werden. In manchen Fällen kommt es, besonders

bei Episoden über 20 Sekunden Dauer, durch Apnoen zur reflektorischen Bradykardie. Diese folgt der Apnoe üblicherweise nach 1-2 Sekunden und geht meistens vom Sinusknoten aus.(2)

#### *1.5.2.1 Therapie von Frühgeborenenapnoen*

Die erste wichtige Maßnahme ist, dass Frühgeborene mit Apnoen ein kardiorespiratorisches Monitoring erhalten. Bei milden und vorübergehend periodischen Episoden kann eine sanfte taktile Stimulation eine ausreichende Therapie darstellen. Sind die Episoden allerdings wiederkehrend und von idiopathischer Natur, hat sich die medikamentöse Therapie mit den Methylxanthinen Coffein oder Theophyllin bewährt. Der Wirkmechanismus liegt darin, die Empfindlichkeit auf Hyperkapnie zu erhöhen sowie die Kontraktilität des Zwerchfells zu stärken und einer Ermüdung entgegenzuwirken. Das Wirkprofil beider Medikamente ist gleich, wobei Coffein weniger Nebenwirkungen wie Tachykardie oder Fütterungsstörungen aufweist. Eine Alternative bei Unwirksamkeit der Methylxanthine stellt Doxapram dar, welches an peripheren Chemorezeptoren als wirksames Atemstimulans wirkt. Als nicht-medikamentöse Therapie stehen bei obstruktiven und gemischten Apnoen CPAP und die high-flow-Therapie mit Nasenkanülen zur Verfügung. Besonders CPAP hat sich durch die Atemwegsschienung und somit der Vorbeugung der Atemwegsobstruktion bewährt.(22) Eine prospektive Beobachtungsstudie konnte zeigen, dass auch die Lagerung bei Frühgeborenen Einfluss auf die Häufigkeit der Atempausen hat. So traten zentrale Apnoen häufiger bei Frühgeborenen auf, die in Bauchlage gelagert wurden als bei jenen in Rückenlage. Erklärt wird dies durch den längeren und tieferen Schlaf in Bauchlage, aus dem es den Frühgeborenen schwerer fällt zu erwachen, auch wenn potentiell lebensbedrohliche Ereignisse wie Apnoen eintreten. Es wird daher empfohlen, dass Neugeborene, besonders nach Entlassung, im Schlaf ausschließlich in Rückenlage positioniert werden.(24)

#### *1.5.2.2 Prognose von Frühgeborenenapnoen*

Nur schwere, wiederkehrende und therapierefraktäre Apnoen beeinflussen die Prognose der Frühgeborenen durch die damit verbundenen Komplikationen wie IVH, ROP und BPD. Im Normalfall persistieren die Apnoen nicht über ein postmenstruelles Alter von 37 Schwangerschaftswochen hinaus und haben auch keine Auswirkung auf die Langzeitprognose. Manchmal jedoch, insbesondere bei extremen Frühgeborenen unter 28 Schwangerschaftswochen, persistieren die Apnoen

bzw. Desaturationen über diese Zeit hinaus, was die Notwendigkeit des häuslichen kardiorespiratorischen Monitorings mittels Herz-Atem-Monitor sowie die elterliche Unterweisung in lebensrettenden Sofortmaßnahmen notwendig macht. Jedoch haben auch diese Kinder, zumindest aufgrund der Apnoen, kein erhöhtes Risiko des sudden infant death syndrome.(2)

### 1.5.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die BPD betrifft hauptsächlich Frühgeborene, die vor der 28. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1000g geboren wurden.(2) Die Lungen dieser Frühgeborenen befinden sich noch in der Entwicklung zu vollwertigen Gasaustauschorganen, weshalb Hypoxie, Hyperoxie, Volu- oder Barotrauma durch invasive Beatmung, Atemnotsyndrom mit zunehmendem Kollabieren der Alveolen sowie Infektionen einen vermehrt schädigenden Einfluss auf die Alveolarentwicklung nehmen können. Dies führt zu einer gestörten Septierung der Alveolen und zu einer Dysangiogenese der pulmonalen Mikrogefäße, was ein normales Lungenwachstum und die Lungenentwicklung bis ins Erwachsenenalter maßgeblich beeinträchtigen kann.(2,25)

Definiert ist die BPD als zum Zeitpunkt des postmenstruellen Alters von 36 Wochen oder zum Zeitpunkt der Entlassung für mindestens 28 Tage bestehender Sauerstoffbedarf. Sie wird in mild, moderat und schwer eingeteilt. Frühgeborene, die bei Entlassung oder im Alter von 36 Wochen postmenstruellen Alters positive Druckbeatmung und eine  $FiO_2$  über 0,30 benötigen, leiden unter schwerer BPD. Jene Frühgeborenen, die für zumindest 28 Tage Sauerstoff benötigten, aber zum Entlassungszeitpunkt oder beim Erreichen von 36 Wochen postmenstruellen Alters Raumluft atmen, werden hingegen mit leichter BPD diagnostiziert.(2)

Als Hauptpfeiler der BPD-Vorbeugung gelten eine rasche Extubation und Umstieg auf nicht-invasive Beatmungsformen, reflektiertes Titrieren der  $FiO_2$  und optimale Ernährung. Auch die Behandlung mit Coffein kann durch die geringere Rate an endotrachealer Intubation und den damit einhergehenden geringeren Sauerstoffbedarf das Risiko für BPD bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht senken.(25)

### *1.5.3.1 Behandlung der BPD*

Die Behandlung der BPD stützt sich auf hochkalorische Ernährung, Flüssigkeitsbeschränkung, medikamentöse Therapie, Aufrechterhaltung akzeptabler Sauerstoffsättigungswerte und rasche antiinfektiöse Therapie bei drohenden Infektionen.(2) Es gibt zudem vielversprechende Ergebnisse bei einem Behandlungsansatz mit Vitamin D, wodurch im Tiermodell eine Verringerung der Simplifizierung der alveolaren Strukturen gezeigt werden konnte.(26)

### *1.5.3.2 Prognose der BPD*

Frühgeborene haben gegenüber Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko neurologische und/oder respiratorische Störungen zu entwickeln. Bei Kindern mit BPD ist dieses Risiko nochmals erhöht. So erfahren diese Kinder eine verstärkte Reduktion der Lungenfunktion bis zum Jugendalter. Kinder, die eine schwere BPD überlebt haben, haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko im weiteren Leben einen pulmonalen Hypertonus oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung zu entwickeln. Hinzu kommt, dass unter Kindern mit BPD neurologische Auffälligkeiten, Entwicklungsstörungen und Cerebralpareesen häufiger auftreten als bei Frühgeborenen ohne BPD.(25)

## *1.6 Nicht-invasive Atmungsunterstützungen und Interfaces*

Was alle Atmungsunterstützungen gemeinsam haben ist die dafür erforderliche Spontanatmung der Patientinnen und Patienten. Im weiteren Verlauf werden verschiedene Modalitäten von nicht-invasiver Atmungsunterstützung in der Neonatologie aufgeführt und erläutert.

### *1.6.1 Continuous positive airway pressure (CPAP)*

Bei der Atmungsunterstützung mittels CPAP wird ein konstanter positiver Atemwegsdruck generiert, wodurch der Druck in den Atemwegen nie unter den eingestellten positive end expiratory pressure (PEEP) fällt. Am Ende einer physiologischen Expiration gleicht sich der Atemwegsdruck dem Druck in der Atmosphäre an. Im Vergleich dazu bleibt der Druck in den Atemwegen bei einer Atmungsunterstützung mit PEEP auf dem eingestellten positiven Niveau, was zu einer Erhöhung der FRC führt. Dies begünstigt durch eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und einer Verminderung des Rechts-Links-Shunts in den

pulmonalen Gefäßen die Oxygenierung. Ein weiterer positiver Effekt des PEEP ist die Verhinderung des Kollabierens von Alveolen und damit die Vorbeugung von Atelektasen.(27) Die Atmungsunterstützung mit CPAP wirkt sich zudem günstig auf die Stabilisierung der oberen Atemwege und der Thoraxwand aus. Es konnten außerdem Vorteile wie eine reduzierte Atemarbeit, geringeres Auftreten von Apnoen, verringerte Resistance und verbessertes Atemzugsvolumen auf diese Art der nicht-invasiven Atmungsunterstützung zurückgeführt werden.(25)

#### *1.6.2 Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)*

Bei dieser Form von nicht-invasiver Atmungsunterstützung wird unter Vermeidung eines invasiven Respirator-Patient-Interface (Endotrachealtubus) eine mechanische Beatmung durch die Applikation von PEEP und peak inspiratory pressure (PIP) verabreicht. NIPPV stellt eine Kombination aus CPAP und periodischen Druckerhöhungen, durch kurze Inspirationszeiten (0,3-0,5 s) bei variabler Frequenz (10-60/Min.) appliziert, dar.(28)

Vorteile dieser Atmungsunterstützung liegen in einer verringerten Atemarbeit (25) und in einem geringeren Extubationsversagen verglichen mit konventionellem Nasen-CPAP.(29) Eine Synchronisation der NIPPV mit den Atembemühungen des Neugeborenen scheint die Effektivität dieser Atmungsunterstützung, besonders in Bezug auf die Atemarbeit, zu steigern.(30) Gizzi et al. (31) konnten zudem in einer randomisierten cross over-Studie zeigen, dass die Anwendung von synchronisierter NIPPV im Vergleich zu Nasen-CPAP oder nicht synchronisierter NIPPV das Auftreten von Sauerstoffsättigungsabfällen und Bradykardien verbessern kann und zentrale Apnoen seltener auftreten.

Es gibt verschiedene Ansätze um eine Synchronisation durchzuführen, wobei eine pneumatische Kapsel zur Detektion abdomineller Bewegungen am häufigsten zur Anwendung kommt. Diese Form der NIPPV ist jedoch nur bei bestimmten Respiratoren möglich.(25) Eine andere Möglichkeit stellt der Pneumotachograph dar, welcher den inspiratorischen Flow des spontanen Atemzugs detektieren kann, wobei hier die Luftundichtigkeiten durch Mund oder Nase Probleme bereiten können.(28) Eine invasive und neuere Alternative stellt die Synchronisation mittels NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) dar, wobei die elektromyographische Aktivität des Diaphragma mittels Elektroden, die auf Höhe des unteren Ösophagus

in einer Magensonde platziert sind, gemessen wird. Die Attraktivität dieser Methode liegt darin, dass neben der genauen Inspirationsermittlung und -unterstützung auch die Inspirationsdrücke proportional an die Atembemühungen angepasst werden können.(25)

### *1.6.3 Nasal bilevel continuous positive airway pressure (BIPAP)*

Hierbei handelt es sich um eine Variante von NIPPV. Das Prinzip basiert auf dem Wechsel zwischen zwei positiven Druckebenen, wobei die behandelten Patientinnen und Patienten unabhängig davon zu jedem Zeitpunkt selbst zusätzlich atmen können. Im Vergleich zu NIPPV wird meist eine niedrigere Frequenz verwendet (10-30/Min.), das obere Druckniveau (PIP) wird in der Regel länger gehalten und unterscheidet sich vom unteren (PEEP) üblicherweise um nicht mehr als 4 cmH<sub>2</sub>O.(28) Da diese Atmungsunterstützung Gegenstand dieser Arbeit ist, wird im Kapitel 1.7 im Detail auf die klinische Anwendung des biphasischen Nasen-CPAP eingegangen.

### *1.6.4 Nasal high-flow therapy*

Eine weitere Form der Atmungsunterstützung stellt die High-Flow-Therapie mittels Nasenkanüle (high flow nasal canula [HFNC]) dar, bei der über kleine Nasenkanülen warme, angefeuchtete Luft mit einem Flow von üblicherweise 2-8l/Min. appliziert wird.(25) Durch die einfache und schonende Anwendung stellt dies eine sehr beliebte und weit verbreitete Alternative dar, die die gleiche Effektivität nach Extubation aufweist wie konventioneller Nasen-CPAP.(32)

### *1.6.5 Interfaces*

Kurze binasale Prongs sind die am häufigsten verwendete und die effektivste Schnittstelle zwischen Respirator und Patient/Patientin, um nasalen CPAP oder biphasischen Nasen-CPAP (BIPAP) zu applizieren.(28,33) Da es aber durch die erforderlichen hohen Applikationsdrücke zu Verletzungen der kindlichen Nasen, am häufigsten im Bereich des Nasenseptums, kommen kann, ist mitunter der Wechsel auf ein anderes Device nötig. Eine Alternative stellt die Nasenmaske dar, bei deren Anwendung aber ebenfalls Verletzungen im Bereich des Nasenbereichs festgestellt wurden. Als Verletzungsbereich bei Maskenanwendung wurde hauptsächlich die Verbindung zwischen Nasenseptum und Philtrum beschrieben.(34)

Ein besonders großes Risiko für Verletzungen haben Frühgeborene, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren wurden oder ein Geburtsgewicht von unter 1500g haben. Weitere Risikofaktoren beinhalten die Benutzung einer falschen Größe oder eine fehlerhafte Anwendung.(33) Die Häufigkeit der Verletzungen wurde in einigen Studien für beide Devices als gleich beschrieben.(34–36) Das Ergebnis einer anderen Studie hingegen ergab, dass Verletzungen zwar gleich häufig auftreten, der Schweregrad der Verletzung bei der Anwendung von Nasenmasken aber geringer ist.(37) Als Langzeitfolge der CPAP-Therapie werden Gesichtsdeformierungen beschrieben, die hauptsächlich das untere Drittel der Nase und insbesondere den Nasensteg sowie das weiche Dreieck der Nase betreffen und sowohl zu schweren Asymmetrien als auch zu Atemwegobstruktionen führen können.(38) Als Konsequenz daraus schlagen Imbulana et al. (33) zur Reduktion von Nasenverletzungen die Verwendung von Nasenmasken oder das Umsteigen auf die alternative Atmungsunterstützung in Form von HFNC, die mit deutlich geringerem fazialem Trauma vergesellschaftet ist, vor.

Ein weiteres Problem aller Interfaces stellt die Undichtigkeit durch Mund und Nase dar, wodurch die Effektivität der Applizierung der gewünschten Drücke und Druckänderungen bei CPAP- oder BIPAP-Atmungsunterstützung eingeschränkt werden kann.(28)

Nasopharyngeale Prongs bzw. Tuben können auch zur Applikation von CPAP oder BIPAP verwendet werden, allerdings wurden dabei als unerwünschter Effekt vermehrte abdominelle Blähungen beobachtet.(28)

### *1.7 Klinische Anwendung des biphasischen Nasen-CPAP*

Biphasischer Nasen-CPAP oder BIPAP hat in der Neonatologie verschiedene Anwendungsgebiete. So findet diese Form der Atmungsunterstützung beispielsweise bei der Behandlung von AOP, nach Extubation oder in der Behandlung des Atemnotsyndroms Verwendung. Auch bei beginnender respiratorischer Insuffizienz oder als Atmungsunterstützung direkt nach der Geburt wird an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz vom biphasischen Nasen-CPAP Gebrauch gemacht.

### *1.7.1 Einsatz des biphasischen Nasen-CPAP bei der Behandlung von Apnoen*

Es gibt derzeit keine publizierte randomisierte kontrollierte Studie, in der der Einfluss von biphasischem Nasen-CPAP auf AOP als primäre Zielgröße untersucht wurde. Allerdings berichteten Zhou et al. (39) von der vielversprechenden Beobachtung eines signifikant geringeren Auftretens von Apnoen bei der Anwendung von biphasischem im Vergleich zu konventionellem Nasen-CPAP bei der Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 28-37 Schwangerschaftswochen.

### *1.7.2 Atmungsunterstützung nach Extubation mittels biphasischem Nasen-CPAP*

Die groß angelegte, multizentrische randomisierte Studie von Victor et al. konnte zeigen, dass beim Vergleich von konventionellem und biphasischem Nasen-CPAP nach Extubation von Frühgeborenen unter der 30. Schwangerschaftswoche innerhalb der ersten 14 Lebenstage keine Überlegenheit des biphasischen Nasen-CPAP bei gleichem mittlerem Atemwegsdruck bestand. Sowohl das Extubationsversagen innerhalb von 48 Stunden als primäres Outcome als auch die sekundären Outcome-Parameter wie erfolgreiche Extubation für sieben Tage, Säure-Basen-Haushalt nach Extubation, Beatmungsdauer, Alter bei Entlassung, Sauerstoffbedarf, Hospitalisierungsdauer und Bauchblähung waren in beiden Gruppen vergleichbar.(40)

Eine früher durchgeführte Studie, die ebenfalls die Verwendung von konventionellem und biphasischem Nasen-CPAP nach Extubation bei Frühgeborenen verglich, beschrieb die Anwendung des biphasischen Nasen-CPAP als sicher, konnte allerdings auch keine Überlegenheit gegenüber dem konventionellen Nasen-CPAP feststellen.(41)

### *1.7.3 Biphasischer Nasen-CPAP in der Behandlung des Atemnotsyndroms*

Verschiedene Studien verglichen die Anwendung von konventionellem Nasen-CPAP mit biphasischem Nasen-CPAP bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom. Zwei Studien konnten zeigen, dass sich biphasischer Nasen-CPAP positiv auf die respiratorische Situation der Patientinnen und Patienten auswirkte.(31,39) Es wurden dabei für biphasischen Nasen-CPAP eine verbesserte Oxygenierung, verminderte CO<sub>2</sub>-Retention und geringere Notwendigkeit von mechanischer Ventilation

beschrieben.(39) Lista et al. (42) konnten zudem eine geringere Dauer der Atmungsunterstützung in der Gruppe mit biphasischem Nasen-CPAP feststellen. Außerdem war die Auswirkung auf die Entzündungsantwort, welche anhand der Zytokine im Serum an zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen wurde, in beiden Gruppen vergleichbar.(42)

Wenngleich diese Ergebnisse vielversprechend sind, ist die aktuell verfügbare Literatur nicht eindeutig, ob biphasischer Nasen-CPAP kurz- und/oder langfristige Vorteile im Vergleich zu konventionellem Nasen-CPAP aufweist und ob diese Form der nicht-invasiven Atmungsunterstützung primär bei Frühgeborenen eingesetzt werden soll.

#### *1.7.4 Biphasischer Nasen-CPAP und bronchopulmonale Dysplasie*

Mit dem Hintergrund, dass die BPD mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einer damit einhergehenden höheren Hospitalisierungsrate verbunden ist, wurde in einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie die Anwendung von NIPPV und konventionellem Nasen-CPAP, mit dem Auftreten von BPD und dem Tod vor 36 Wochen postmenstruellen Alters als Hauptzielgrößen, verglichen. Untersucht wurden Frühgeborenen, die ein Geburtsgewicht von unter 1000g hatten und/oder vor der 30. Schwangerschaftswochen geboren wurden. Kirpalani et al. (43) konnten in dieser Studie zwischen den verschiedenen nicht-invasiven Atmungsunterstützungen jedoch weder einen signifikanten Unterschied beim Auftreten von BPD noch beim Überleben feststellen.

### *1.8 Klinische Fragestellung und Zielsetzung*

Die Nutzung des biphasischen Nasen-CPAP bei extremen Frühgeborenen ist wie bereits dargelegt in der entsprechenden Literatur heterogen. Des Weiteren sind Effekte und Limitationen dieser nicht-invasiven Atmungsunterstützung in diesem vulnerablen Patientengut bislang nur wenig untersucht. Die gegenständliche Diplomarbeit soll zu einem besseren Verständnis bezüglich Indikationen, Nutzung, Effekte, Sicherheit und Limitationen der biphasischen Nasen-CPAP-Atmungsunterstützung bei Frühgeborenen beitragen und damit einen strukturierten Überblick über diese vitale Maßnahme in der Neonatologie ermöglichen. Dazu wurden die Häufigkeit und Art der Nutzung des biphasischen Nasen-CPAP bei

extremen Frühgeborenen bis inklusive 28+6 Schwangerschaftswochen an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz ebenso wie dessen Einfluss auf Vitalparameter untersucht.

## **2 Material und Methoden**

### *2.1 Studienpopulation*

Als Studienpopulation wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie alle Patientinnen und Patienten ausgewählt, die im Jahr 2016 (1. Januar bis 31. Dezember) mit einem Gestationsalter von unter 29+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden und während der Behandlung an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, mindestens einmal eine nicht-invasive Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP erhielten.

Ausgeschlossen wurden jene Frühgeborenen, die keinen biphasischen Nasen-CPAP erhielten oder mit einem Gestationsalter von über 29+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden.

### *2.2 Studiendesign*

Das für die gegenständliche Diplomarbeit gewählte Studiendesign ist retrospektiv. Die Studie wurde an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, im Jahr 2016 durchgeführt. Hauptaugenmerk lag auf der Analyse der Verwendung der nicht-invasiven Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP (= sogenannter DuoPAP-Modus am Beatmungsgerät Fabian, Firma Acutronic, Schweiz) bei Frühgeborenen unter der 29. Schwangerschaftswoche. Gemäß der Abteilungs-internen Richtlinie sind die Indikationen hierfür (i) der Einsatz im Rahmen der respiratorischen Erstversorgung von Früh- und Reifgeborenen, (ii) bei respiratorischer Instabilität ohne initiale respiratorische Atmungsunterstützung, (iii) als Extubationshilfe und (iv) der Einsatz beim Apnoesyndrom des Frühgeborenen.(44)

Mit Hilfe des Chefarztsekretariats der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurde eine Liste mit jenen Patientinnen und Patienten erstellt, die im Jahr 2016 mit einem Gestationsalter von unter 29 Schwangerschaftswochen

geboren wurden und während der Behandlung an der Klinischen Abteilung für Neonatologie zumindest einmal eine Form von respiratorischer Unterstützung bzw. Beatmung erhielten. Anhand dieser Liste konnten die zugehörigen Patientinnen- und Patientenakten inklusive der handschriftlich geführten Beatmungsprotokolle aus dem Hausarchiv zur Erfassung und Auswertung entnommen werden. Aus der Liste konnten zudem bereits die patientinnen- und patientencharakterisierenden Daten Gestationsalter, Geburtsgewicht, Apgar-Score in Minute 1,5 und 10 sowie der Nabelarterien-pH entnommen werden. Hauptgegenstand der Analyse waren allerdings die während der Behandlung der Patientinnen und Patienten geführten Beatmungsprotokolle, anhand derer die gesammelten Daten in eine Microsoft Excel-Tabelle eingetragen wurden.

Die Studie wurde im Sinne der Helsinki Deklaration (2013) und der Good Scientific Practice-Leitlinien durchgeführt und ihre Durchführung mittels Votum der Ethikkommission Graz am 23.06.2017 (EK-Nummer: 29-421 ex 16/17) bewilligt.

### 2.3 Haupt- und Nebenzielgrößen

Hauptzielgrößen
Häufigkeit der DuoPAP-Therapie (Einsatz pro Patient/-in)
Dauer der DuoPAP-Therapie [Stunden]
Nebenzielgrößen
Intubationshäufigkeit innerhalb von 72 Stunden nach Umstellung auf DuoPAP (Therapieversagen)
Indikationen zur Therapie mit DuoPAP
Beatmungsparameter (Frequenz, PIP, PEEP, Inspirationszeit, Delta P [=PIP-PEEP] zu Beginn und bei Ende der Therapie mit DuoPAP
Spontanatemfrequenz vor Beginn und bei Ende der DuoPAP-Therapie
Häufigkeit von DuoPAP-Frequenzänderungen
FiO <sub>2</sub> zu Beginn und bei Ende der Therapie mit DuoPAP
pCO <sub>2</sub> -Werte vor Beginn und bei Ende der Therapie mit DuoPAP

*Tabelle 2: Haupt- und Nebenzielgrößen*

Es wurde für jedes Frühgeborene die Häufigkeit der Behandlung mittels DuoPAP, also wie oft eine solche Therapie pro Frühgeborenem begonnen wurde, und die kumulative DuoPAP-Therapiedauer in Stunden ermittelt. Diese Zielgrößen wurden als Hauptzielgrößen definiert.

Als Nebenzielgrößen wurde erhoben, welche Indikationen für die Atmungsunterstützung gestellt wurden sowie die am Beatmungsgerät eingestellten Parameter, die in weiterer Folge als Verlaufsdaten bezeichnet werden, jeweils zu Beginn der Atmungsunterstützung und vor der Umstellung auf eine andere Beatmungsform. Da die Indikationen zu Beginn der DuoPAP-Behandlung nicht in allen Fällen aus den Beatmungsprotokollen nachvollziehbar waren, wurde auch versucht, diese aus den ärztlichen Dekursen in den Patientinnen- und Patientenakten zu ermitteln. Die erfassten DuoPAP-Einstellungen umfassen  $\text{FiO}_2$ , Frequenz, PEEP, PIP und Inspirationszeit. Entsprechend der Leitlinie der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz sind die Parameter initial wie folgt einzustellen: Frequenz 20-40/Minute, Inspirationszeit 0,3-0,5 Sekunden, PEEP 3-5  $\text{cmH}_2\text{O}$  und PIP 2-5  $\text{cmH}_2\text{O}$  über dem PEEP.(44)

Weitere erfasste Nebenzielgrößen waren die Spontanatemfrequenz vor Beginn und vor Umstellung des biphasischen Nasen-CPAP, Häufigkeit von Frequenzänderungen,  $\text{pCO}_2$ -Wert vor Beginn und vor Umstellung der Behandlung und die eingestellte DuoPAP-Frequenz bei der  $\text{pCO}_2$ -Messung vor Umstellung.

Zudem wurde ermittelt, ob es sogenannte Therapieversagerinnen und -versager bei der Behandlung mittels biphasischem Nasen-CPAP gab. Das Therapieversagen wurde als Intubationspflichtigkeit innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP definiert. Als Intubationskriterien sind an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz das Vorliegen einer respiratorischen Azidose mit einem  $\text{pCO}_2$ -Wert von über 65 mmHg und einem pH-Wert von unter 7,25 in zwei SBH-Messungen im Abstand von zwei Stunden, das Auftreten einer ausgeprägten kardiozirkulatorischen Instabilität, steigender Sauerstoffbedarf abhängig von der jeweiligen Klinik, chronologischem Alter, Gestationsalter und radiologischen Veränderungen, signifikantes „air leak“ sowie drei oder mehr beatmungspflichtige Apnoen innerhalb einer Stunde definiert.

Nachdem bei den Frühgeborenen der biphasische Nasen-CPAP mitunter wiederholt angewendet wurde, entspricht die Anzahl der Datensätze zu den verschiedenen Parametern, abgesehen von den demographischen Patientinnen- und Patientencharakteristika, nicht der Absolutzahl der in diese Analyse inkludierten Patientinnen und Patienten. Um daher die Daten korrekt auswerten zu können, wurden Patientinnen- und Patientencharakteristika sowie die Verlaufsdaten gesondert analysiert. Bei den Verlaufsdaten wurde die Analyse einmal für alle inkludierten Patientinnen und Patienten und einmal gesondert ohne die Therapieversagerinnen und -versager durchgeführt.

## *2.4 Geräte und Interfaces*

### *2.4.1 Respirator*

Als Respirator wird an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz standardmäßig das Gerät Fabian HFO der Schweizer Firma Acutronic verwendet. Der Modus für den in der gegenständlichen Diplomarbeit verwendeten biphasischen Nasen-CPAP wird auf diesem Gerät DuoPAP genannt. Zusätzlich ist auf dem Gerät eine nicht-invasive Atmungsunterstützung mittels CPAP, Nasen-CPAP und O<sub>2</sub>-Therapie mittels HFNC sowie eine invasive Beatmung mittels SIMV, SIMV+PSV, IPPV und Hochfrequenzoszillation (HFO) möglich.

### *2.4.2 DuoPAP-Interfaces*

Als Interfaces wurden im Studienzeitraum nasale Prongs und nasale Masken der Firma Inspiration Healthcare Limited verwendet. Ebenso zur Anwendung kamen nasale Masken und Prongs des Infant Flow-Systems der Firma CareFusion. Alle Interfaces wurden je nach Körpergewicht in den entsprechenden Größen laut Herstellerangaben eingesetzt.

### *2.4.3 pCO<sub>2</sub>-Messung*

Um in regelmäßigen Abständen den Säure-Basen-Haushalt der Frühgeborenen zu kontrollieren, wird regelhaft kapilläres Blut aus der Ferse abgenommen. In selteneren Fällen steht bei Frühgeborenen ein arterieller Zugang zur Verfügung, aus dem auch Blut für die Analyse entnommen werden kann. Das gewonnene Blut wurde im Rahmen dieser Studie mit dem Gerät ABL 800 FLEX der Firma Drott analysiert.

## *2.5 Statistische Analysen*

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 23 für Windows v.23.0.0.0 (IBM Corporation, Armonk, New York) und Microsoft Excel für IOS v.15.32 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) durchgeführt. Numerische Daten wurden deskriptiv analysiert, je nach Verteilung als Mittelwert, Varianz und Standardabweichung oder Median, Minimum, Maximum und Interquartilsabstand angegeben und mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Häufigkeiten wurden in Prozent angegeben. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden Vergleiche mittels Student's t-Test und bei nicht-normalverteilten Variablen mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test ausgeführt. Zur Korrelationsanalyse wurde die Spearman-Korrelation für nicht parametrische Daten verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $<0,05$  angesehen.

## **3 Ergebnisse**

### *3.1 Studienpopulation*

Im Jahr 2016 wurden 32 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 29+0 Schwangerschaftswochen an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt und erhielten eine Form von Beatmung. Vier dieser Frühgeborenen (12,5%) erhielten allerdings nie eine nicht-invasive Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend erfüllten 28 Frühgeborene (87,5%) die erforderlichen Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen.

Bei vier der 28 eingeschlossenen Frühgeborenen (14,3%) trat ein Therapieversagen, das als Reintubation innerhalb 72 Stunden nach Therapiebeginn definiert wurde, auf. Diese Frühgeborenen wurden wie in den Methoden ausgeführt für die Analyse berücksichtigt.

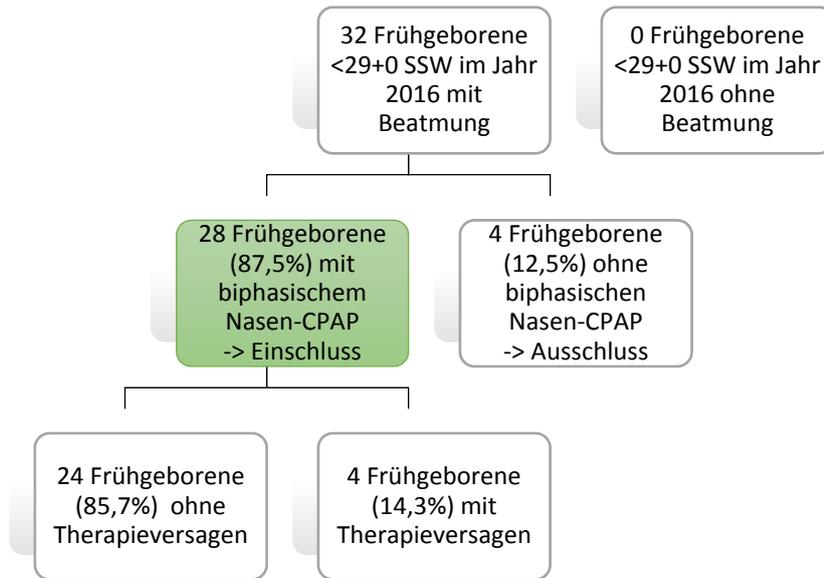


Abbildung 2: Studienpopulation (SSW: Schwangerschaftswochen)

### 3.2 Patientinnen- und Patientencharakteristika

In der Studienpopulation waren 11 weibliche und 17 männliche Frühgeborene. Vier der 28 Frühgeborenen (14,3%) verstarben im weiteren Verlauf, ihre Daten wurden jedoch in der Analyse berücksichtigt. Weitere relevante Patientinnen- und Patienteneigenschaften sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Median	Minimum	Maximum	Interquartilsabstand
<b>Gestationsalter [Wochen]</b>	25,7	23,3	28,9	2,2
<b>Geburtsgewicht [Gramm]</b>	722	440	1290	313
<b>Apgar 1</b>	5,5	1	9	3
<b>Apgar 5</b>	8	5	9	1
<b>Apgar 10</b>	9	6	10	1
<b>Nabelarterien-pH</b>	7,28	7,08	7,41	0,10

Tabelle 3: Patientinnen- und Patientencharakteristika

### 3.3 Hauptzielgrößen

#### 3.3.1 Häufigkeit der biphasischen Nasen-CPAP-Therapie

Die gegenständliche Atmungsunterstützung wurde im Median bei jedem der Frühgeborenen drei Mal angewandt. Die maximale Häufigkeit betrug zwölf bei einem Frühgeborenen und die minimale Anwendungshäufigkeit eins. Der Interquartilsabstand lag bei drei Therapiephasen.

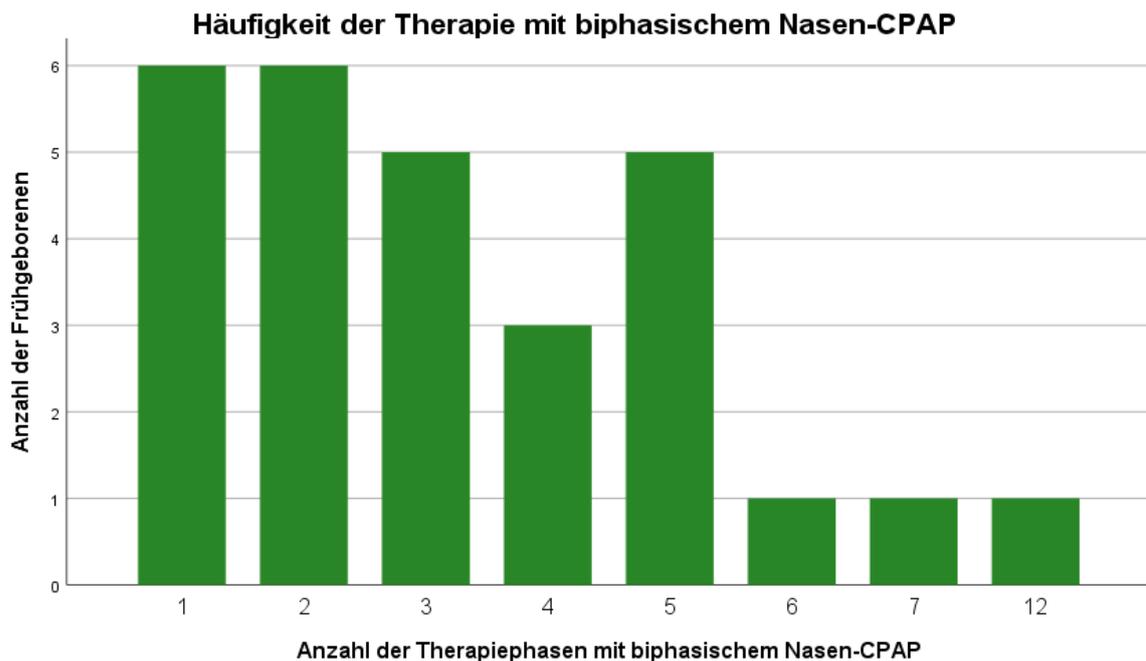


Abbildung 3: Häufigkeit der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP

#### 3.3.2 Dauer der biphasischen Nasen-CPAP-Therapie

Die mediane Dauer der biphasischen Nasen-CPAP-Therapie betrug 469 Stunden (19,5 Tage), wobei die maximale Dauer bei 1256 Stunden (52,3 Tage) und die minimale Dauer bei 13,5 Stunden (0,6 Tage) lag. Der Interquartilsabstand betrug 629,1 Stunden (26,2 Tage).

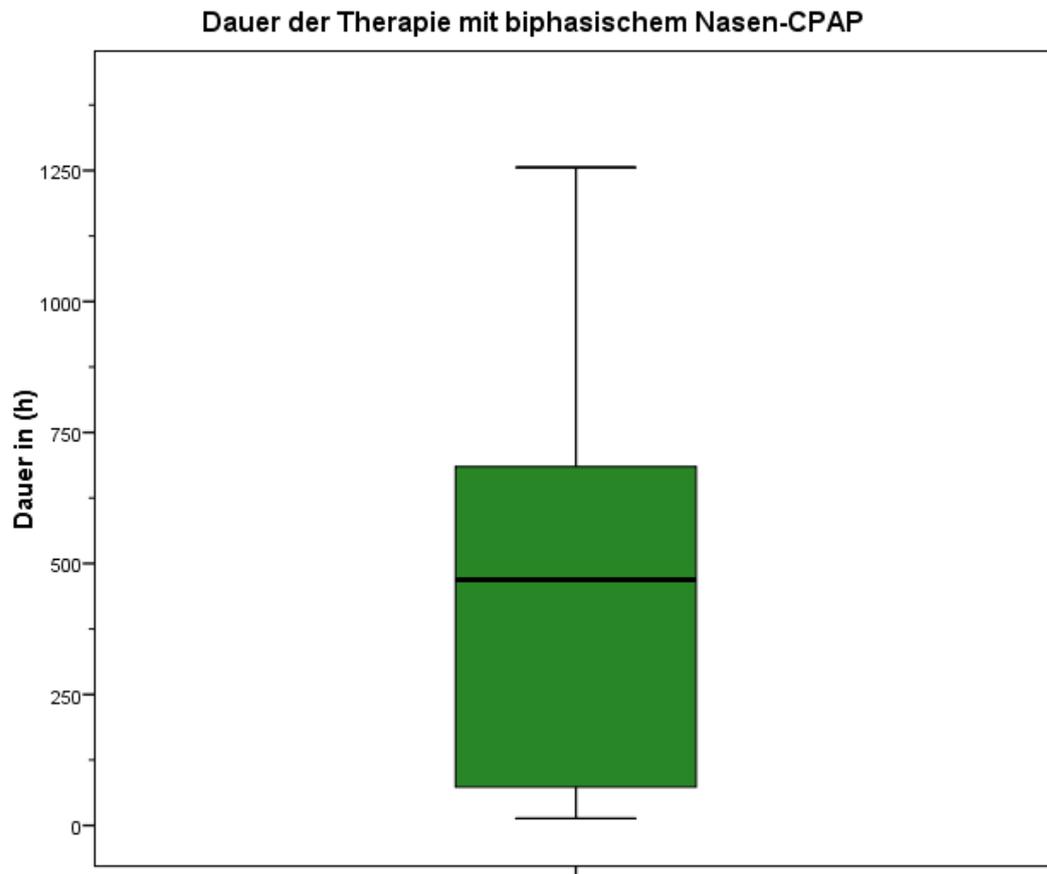


Abbildung 4: Dauer der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP

### 3.4 Nebenzielgrößen

#### 3.4.1 Indikationen zur Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP

Wie bereits dargestellt wurden 28 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen, jedoch wurde jede einzelne Anwendung der nicht-invasiven Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP analysiert, was insgesamt zu einer Fallzahl von 96 führt. Bei 64 der 96 Fälle (66,7%) konnte die Indikationsstellung zum Einleiten der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP retrospektiv nachvollzogen werden.

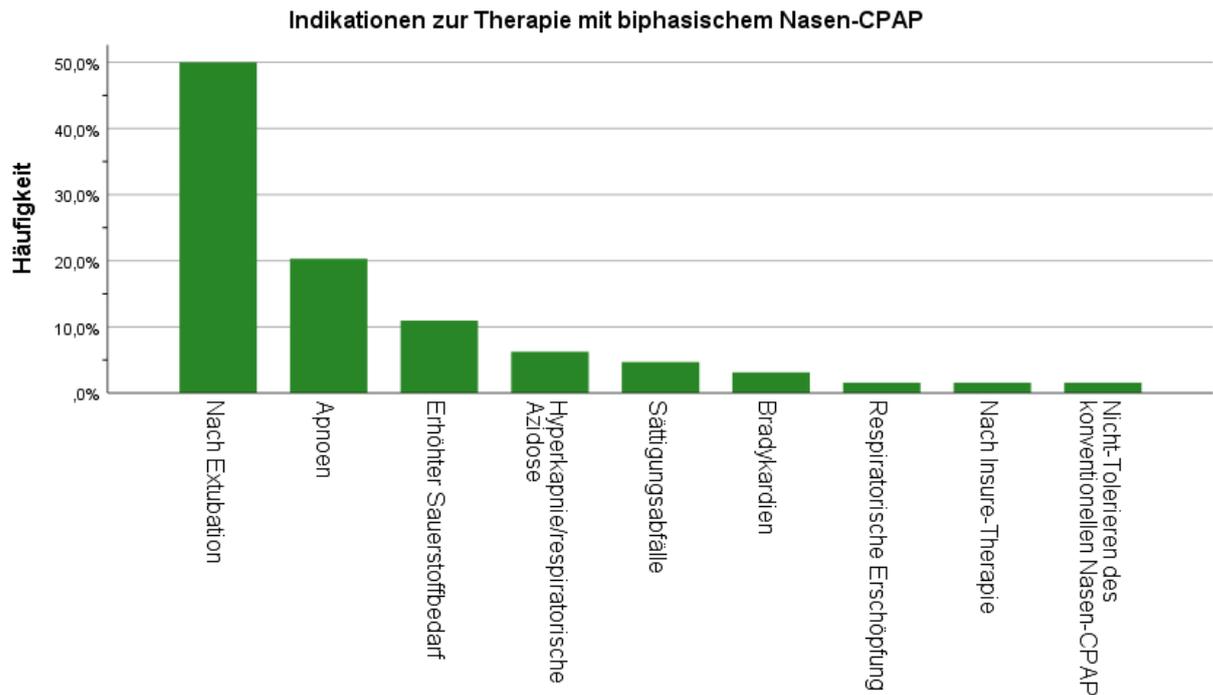


Abbildung 5: Häufigkeit der jeweiligen Indikationen zur Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP

Mit einer Häufigkeit von 50% der gültigen 64 Fälle, was einer Fallzahl von 32 entspricht, wurde der biphasische Nasen-CPAP nach Extubation eingeleitet, womit dies die häufigste Indikation darstellte. Aufgrund von Apnoen wurde in 13 Fällen (20,3%) eine Therapie begonnen und erhöhter Sauerstoffbedarf war bei sieben Fällen (10,9%) die Indikation. Hyperkapnie oder respiratorische Azidose führten in 6,3% der Fälle, also bei vier Frühgeborenen, zum Einleiten der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP. Mit einer Häufigkeit von 4,7%, was drei Fällen entspricht, waren Sauerstoffsättigungsabfälle der Grund für die Indikationsstellung. Bradykardien waren lediglich bei zwei Fällen (3,1%) ausschlaggebend für die Therapie. Bei jeweils einem Fall, also 1,6%, waren respiratorische Erschöpfung, Nicht-Tolerieren des konventionellen Nasen-CPAP und Zustand nach InSurE-Therapie die Indikationen zum Einleiten der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP.

### 3.4.2 Beatmungsparameter und Spontanatemfrequenz

	Median	Minimum	Maximum	Interquartilsabstand	Signifikanz
<b>Beatmungsfrequenz zu Beginn</b>	30	15	40	10	p-Wert: 0,442
<b>Beatmungsfrequenz bei Umstellung</b>	25	10	50	15	
<b>PEEP zu Beginn [cmH<sub>2</sub>O]</b>	5,5	4	7,5	1	p-Wert: 0,054
<b>PEEP bei Umstellung [cmH<sub>2</sub>O]</b>	5,5	3,8	8	1	
<b>PIP zu Beginn [cmH<sub>2</sub>O]</b>	9	5	12	2	p-Wert: 0,002
<b>PIP bei Umstellung [cmH<sub>2</sub>O]</b>	10	4,6	12	1	
<b>Delta P zu Beginn [cmH<sub>2</sub>O]</b>	4	0,6	7	1,75	p-Wert: 0,013
<b>Delta P bei Umstellung [cmH<sub>2</sub>O]</b>	4	0,8	7	2	
<b>Inspirationszeit zu Beginn [s]</b>	0,40	0,30	0,60	0,15	p-Wert: 0,318
<b>Inspirationszeit bei Umstellung [s]</b>	0,40	0,30	0,50	0,10	
<b>Spontanatemfrequenz zu Beginn</b>	60	28	120	22,3	p-Wert: 0,613
<b>Spontanatemfrequenz bei Umstellung</b>	59	32	120	20,8	

Tabelle 4: Beatmungsparameter und Spontanatemfrequenz

#### 3.4.2.1 Beatmungsfrequenz

Die deskriptive Analyse der Beatmungsparameter ergab bei der eingestellten Beatmungsfrequenz (= Drucklevel-Wechsel pro Minute) zu Beginn der Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP einen Median von 30, eine minima-

le Frequenz von 15, eine maximale Frequenz von 40 und einen Interquartilsabstand von zehn. Die mediane Frequenz bei Umstellung auf eine andere (invasive) Beatmungsform, Atmungsunterstützung oder Spontanatmung lag bei 25. Die niedrigste Frequenz war 10 und die höchste 50 bei einem Interquartilsabstand von 15. Beim Vergleich der Werte zu Therapiebeginn und -ende konnte mit einem p-Wert von 0,442 keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bei der Analyse ohne Therapieversager konnte mit einem p-Wert von 0,085 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Frequenz zu Beginn und der Frequenz bei Umstellung festgestellt werden.

#### *3.4.2.2 PEEP (positive end expiratory pressure)*

Bei der Analyse des PEEP wurde zu Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP ein Median von 5,5 cmH<sub>2</sub>O, ein Minimum von 4 cmH<sub>2</sub>O und ein Maximum von 7,5 cmH<sub>2</sub>O bei einem Interquartilsabstand von 1 cmH<sub>2</sub>O beobachtet. Bei Umstellung lag der Median bei 5,5 cmH<sub>2</sub>O, der niedrigste PEEP betrug 3,8 cmH<sub>2</sub>O und der höchste PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O (Interquartilsabstand: 1 cmH<sub>2</sub>O). Mit einem p-Wert von 0,054 ist der Unterschied zwischen beiden Variablen grenzwertig signifikant. Da die Mediane bei Beginn und bei Umstellung der Atmungsunterstützung gleich waren, erfolgte, um die Richtung der Signifikanz näherungsweise bestimmen zu können, ein Vergleich der Mittelwerte. Der PEEP-Mittelwert zu Beginn lag bei 5,4 cmH<sub>2</sub>O und bei Umstellung bei 5,5 cmH<sub>2</sub>O. Somit ergibt sich die Schlussfolgerung, dass der PEEP bei Umstellung tendenziell (nicht-signifikant) höher war als zu Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP.

Bei der Analyse ohne DuoPAP-Versager konnte mit einem p-Wert von 0,277 die obige grenzwertige Signifikanz nicht bestätigt werden. Somit besteht bei dieser Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen dem PEEP zu Beginn und dem PEEP bei Umstellung.

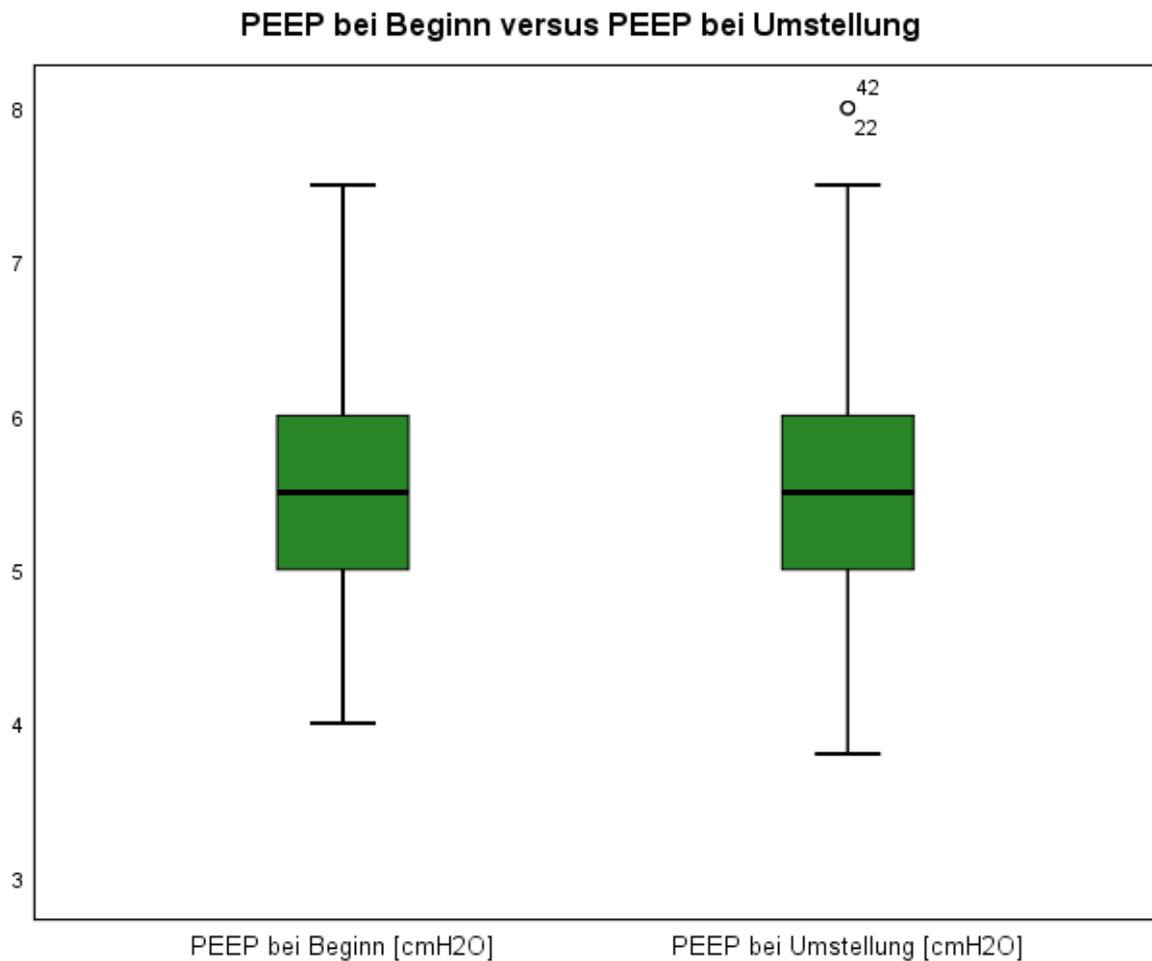


Abbildung 6: Vergleich PEEP bei Beginn mit PEEP bei Umstellung in der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager ( $p$ -Wert = 0,054)

#### 3.4.2.3 PIP (peak inspiratory pressure)

Der PIP war zu Beginn der Atmungsunterstützung im Median bei 9 cmH<sub>2</sub>O. Der minimale Wert lag bei 5 cmH<sub>2</sub>O und der maximale bei 12 cmH<sub>2</sub>O. Die Analyse bei Umstellung ergab einen Median von 10 cmH<sub>2</sub>O, ein Minimum von 4,6 cmH<sub>2</sub>O und ein Maximum von 12 cmH<sub>2</sub>O. Der Interquartilsabstand betrug sowohl zu Beginn als auch bei Umstellung der Atmungsunterstützung 2 cmH<sub>2</sub>O.

Bei einem  $p$ -Wert von 0,002 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messungen nachgewiesen werden. Aus dem Vergleich der Mediane lässt sich ableiten, dass der PIP bei Umstellung signifikant höher war als zu Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP.

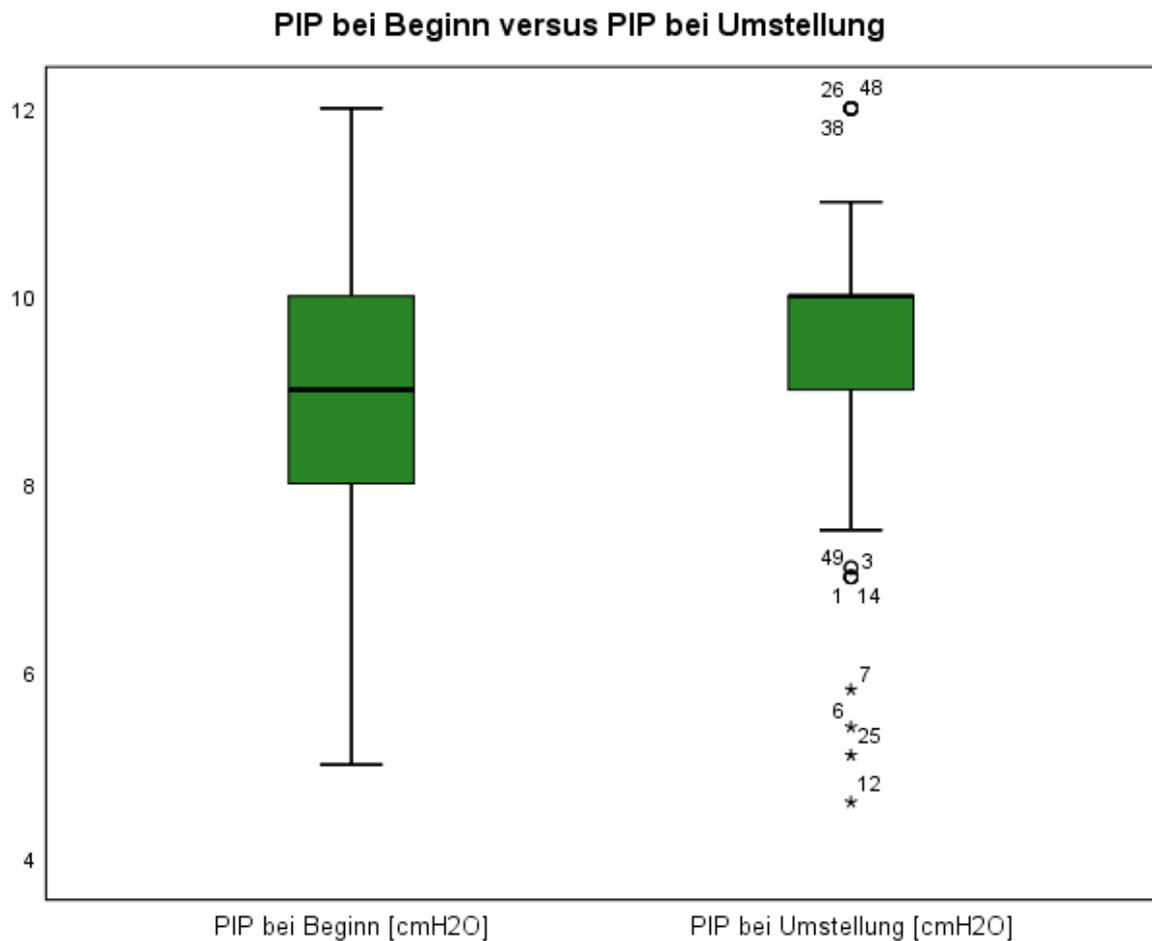


Abbildung 7: Vergleich PIP bei Beginn mit PIP bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager ( $p$ -Wert = 0,002)

Die Analyse ohne Therapieversager ergab mit einem  $p$ -Wert von 0,016 ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen PIP zu Beginn und PIP bei Umstellung. Bei einem Median von 9,5 cmH<sub>2</sub>O bei Beginn der Therapie mit DuoPAP und einem Median von 10 cmH<sub>2</sub>O bei Umstellung, weist die Richtung die gleiche Tendenz auf wie bei der Analyse inklusive der DuoPAP-Versager.

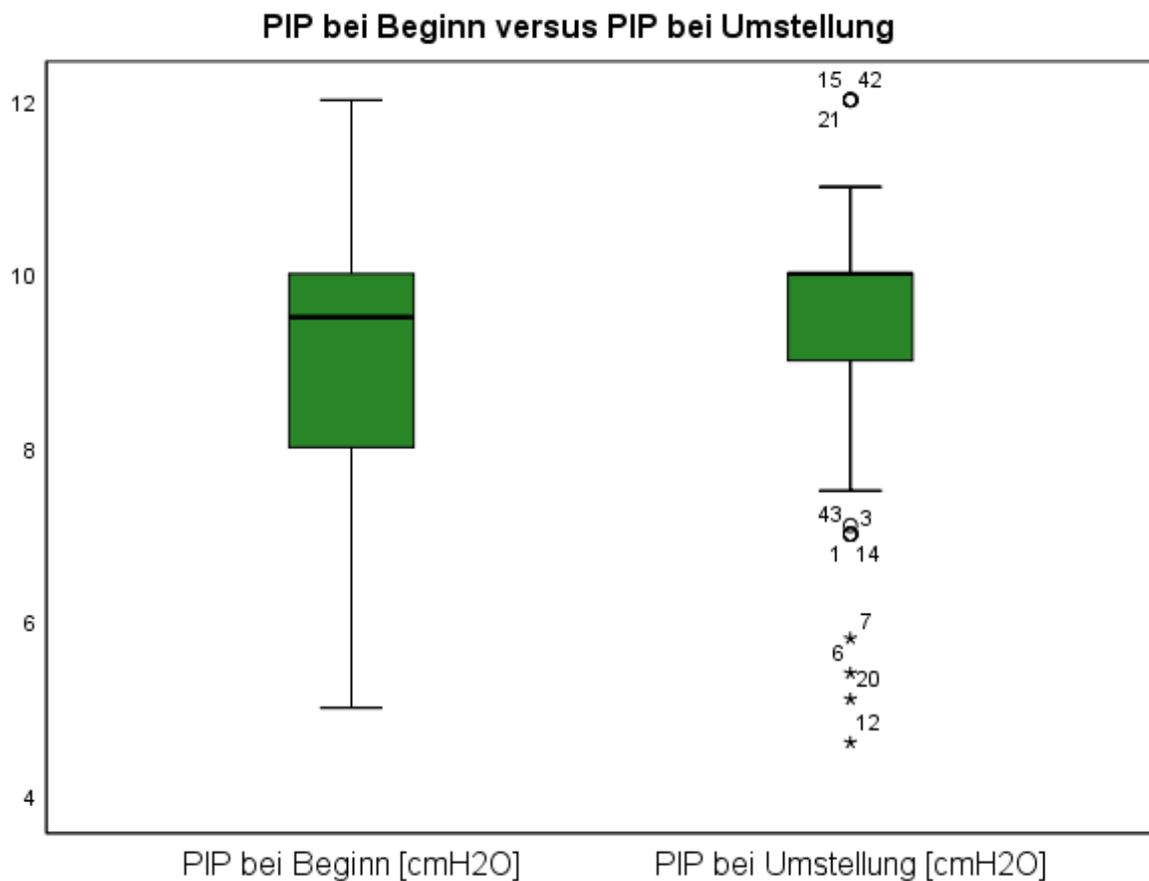


Abbildung 8: Vergleich PIP bei Beginn mit PIP bei Umstellung bei der Analyse ohne Therapieversagerinnen und Therapieversager ( $p$ -Wert = 0,016)

#### 3.4.2.4 Delta P

Bei Delta P bei Beginn (PIP zu Beginn minus PEEP zu Beginn) wurde ein Median von 4 cmH<sub>2</sub>O, ein Minimum von 0,6 cmH<sub>2</sub>O und ein Maximum von 7 cmH<sub>2</sub>O bei einem Interquartilsabstand von 1,75 cmH<sub>2</sub>O ermittelt. Delta P bei Umstellung (PIP bei Umstellung minus PEEP bei Umstellung) betrug im Median ebenfalls 4 cmH<sub>2</sub>O, war minimal 0,8 cmH<sub>2</sub>O und maximal 7 cmH<sub>2</sub>O bei einem Interquartilsabstand von 2 cmH<sub>2</sub>O. Der  $p$ -Wert von 0,013 ist gemäß Definition signifikant, jedoch betrug bei beiden Analysen der Median 4 cmH<sub>2</sub>O, weshalb zur Bestimmung der Richtung der Signifikanz die Mittelwerte verglichen wurden, obwohl bei den Daten keine Normalverteilung vorlag. Der Mittelwert zu Beginn der Atemunterstützung war 3,56 cmH<sub>2</sub>O und bei Umstellung 3,9 cmH<sub>2</sub>O. Daraus kann eine Richtung der Signifikanz näherungsweise abgeleitet werden, woraus folgt, dass Delta P bei Umstellung signifikant höher war als zu Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP.

Die Analyse ohne Therapieversager ergab mit einem p-Wert von 0,036 ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Delta P zu Beginn und Delta P bei Umstellung. Auch hier konnte anhand der Mediane keine Richtung der Signifikanz festgestellt werden. Beim Vergleich der Mittelwerte (3,66 cmH<sub>2</sub>O zu Beginn und 3,86 cmH<sub>2</sub>O bei Umstellung) weist die Richtung die gleiche Tendenz auf wie bei der Analyse inklusive DuoPAP-Versager.

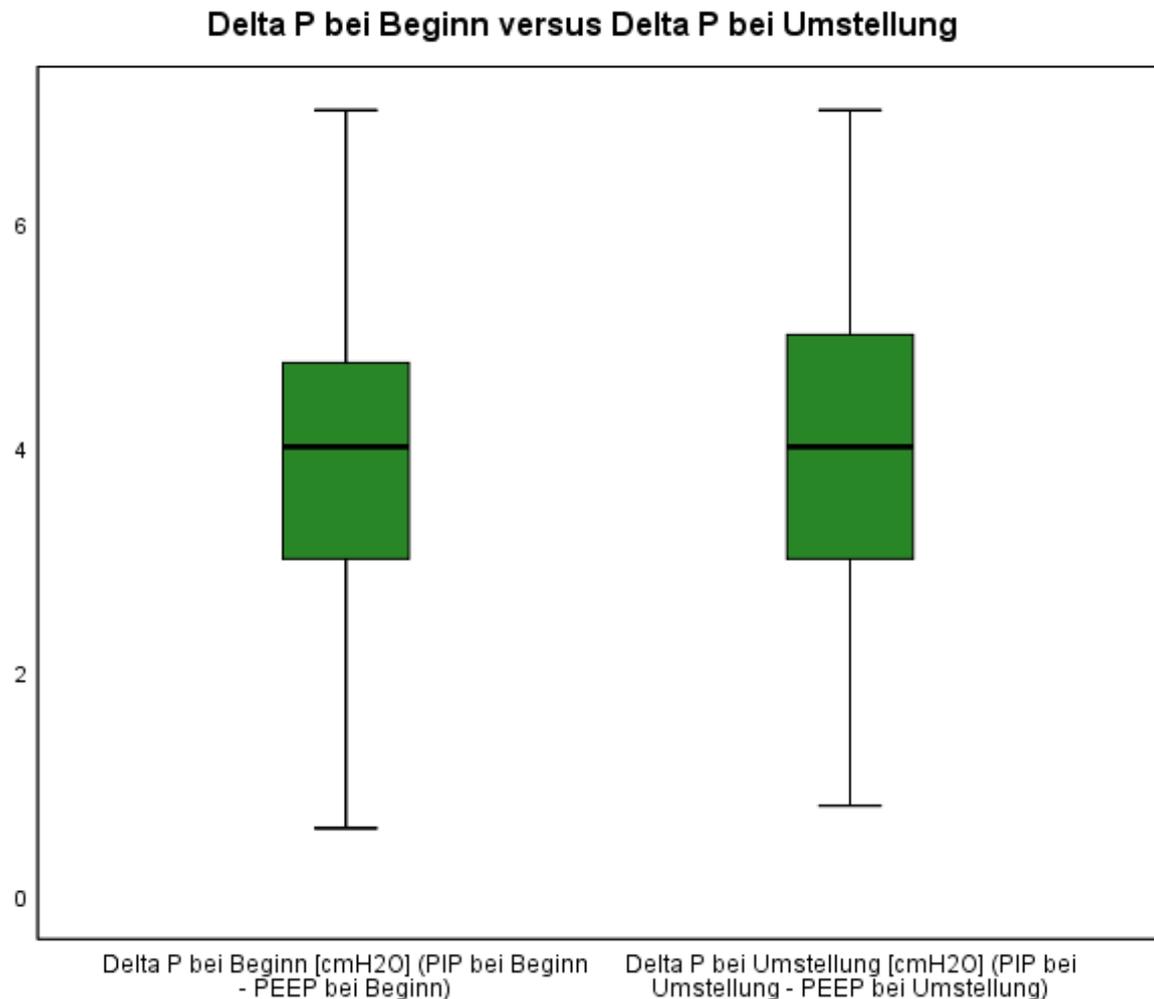


Abbildung 9: Vergleich Delta P bei Beginn mit Delta P bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,013)

#### 3.4.2.5 Inspirationszeit

Die Analyse der Inspirationszeit zu Beginn ergab einen Median von 0,40 Sekunden, ein Minimum von 0,30 Sekunden und ein Maximum von 0,60 Sekunden bei einem Interquartilsabstand von 0,15 Sekunden. Der Median bei der Variable Inspirationszeit zum Umstellungszeitpunkt lag ebenfalls bei 0,40 und das Minimum

ebenfalls bei 0,30 Sekunden. Als Maximum wurde 0,50 Sekunden bei einem Interquartilsabstand von 0,10 Sekunden beobachtet. Mit einem p-Wert von 0,318 beim Vergleich der Variablen ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Die Analyse exklusive DuoPAP-Versager ergab mit einem p-Wert von 0,346 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Inspirationszeit zu Beginn und der Inspirationszeit bei Umstellung.

#### *3.4.2.6 Spontanatemfrequenz*

Die mediane Spontanatemfrequenz zu Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP lag bei 60 Atemzügen pro Minute, die niedrigste Frequenz bei 28 und die höchste bei 120. Der Interquartilsabstand betrug 22,3 Atemzüge pro Minute. Bei Umstellung lag der Median der Spontanatemfrequenz bei 59 Atemzügen pro Minute, das Minimum bei 32 und das Maximum bei 120. Der Interquartilsabstand hierbei ist 20,8. Beim Vergleich der Variablen konnte mit einem p-Wert von 0,613 kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Der Unterschied war bei der Analyse ohne Therapieversager konnte mit einem p-Wert von 0,680 ebenfalls nicht signifikant.

#### *3.4.3 Häufigkeit von Beatmungsparameteränderungen*

Repräsentativ für Beatmungsparameteränderungen im Allgemeinen wurde die Häufigkeit von Frequenzänderungen am Respirator analysiert.

Im Median wurde die Frequenz neun Mal geändert. Die minimale Häufigkeit der Frequenzänderung lag bei null und die maximale bei 24 (Interquartilsabstand: 13).

#### *3.4.4 Sauerstoffbedarf*

Die mediane  $\text{FiO}_2$  lag zu Beginn der Atmungsunterstützung bei 0,26, der minimale Sauerstoffbedarf entsprach Raumluf mit 0,21 und der maximale Sauerstoffbedarf lag bei 0,80 bei einem Interquartilsabstand von 0,12. Bei Umstellung der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP wurde ein  $\text{FiO}_2$ -Median von 0,23, ein Minimum von 0,21 und ein Maximum von 0,94 bei einem Interquartilsabstand von 0,11 beobachtet. Der p-Wert von 0,095 lässt zwar keinen Nachweis eines signifikanten Unterschieds zu, jedoch zeichnet sich eine statistische Tendenz ab. Um ein möglicherweise durch Therapieversagerinnen und -versager verfälschtes Ergebnis auszuschließen, wurde eine erneute statistische Analyse ohne jene vorgenommen.

Ohne Therapieversager war die mediane  $\text{FiO}_2$  zu Beginn 0,25, der niedrigste Sauerstoffbedarf war 0,21 und der höchste 0,60 bei einem Interquartilsabstand von 0,09. Bei Umstellung war die  $\text{FiO}_2$  im Median 0,23. Das Minimum betrug bei dieser Variable 0,21 und das Maximum 0,7 bei einem Interquartilsabstand von 0,06. Es ergibt sich nach Ausschluss der Therapieversagerinnen und -versager mit einem p-Wert von 0,009 ein signifikanter Unterschied zwischen  $\text{FiO}_2$  zu Beginn und  $\text{FiO}_2$  bei Umstellung. Daraus folgt, dass der Sauerstoffbedarf bei der Umstellung signifikant geringer war als zu Therapiebeginn.

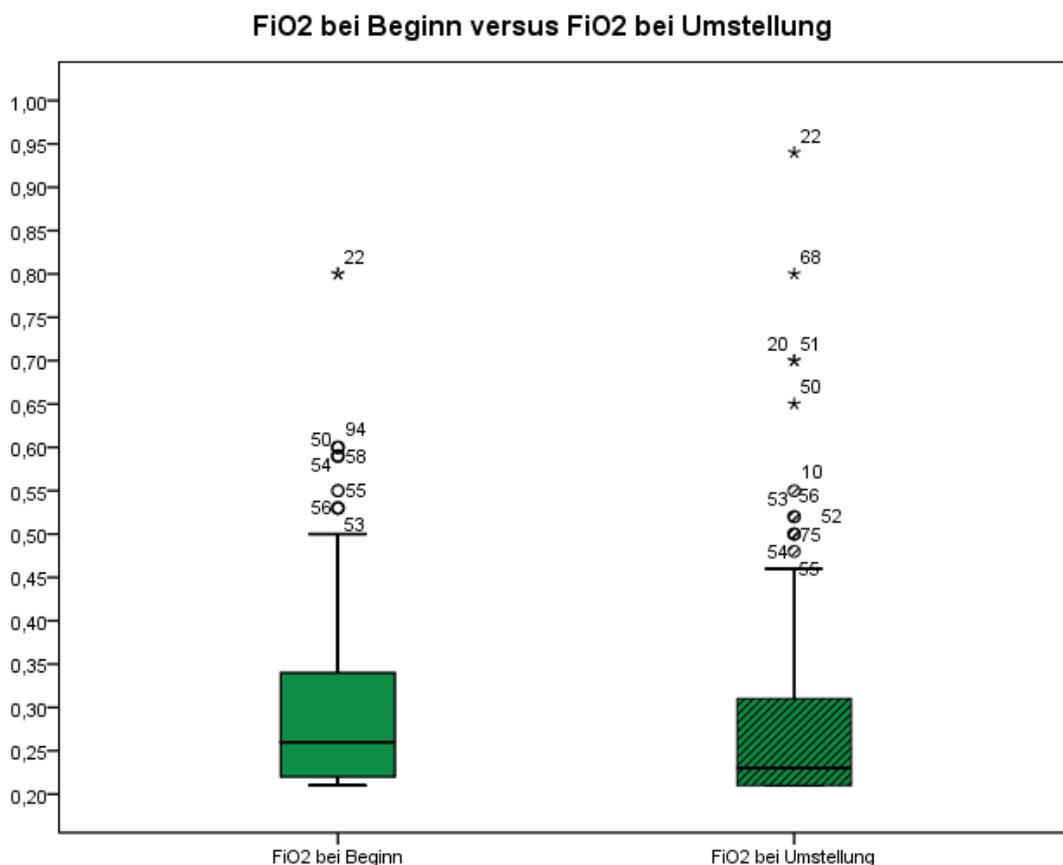


Abbildung 10: Vergleich  $\text{FiO}_2$  bei Beginn mit  $\text{FiO}_2$  bei Umstellung bei der Analyse inklusive Therapieversagerinnen und Therapieversager (p-Wert = 0,095)

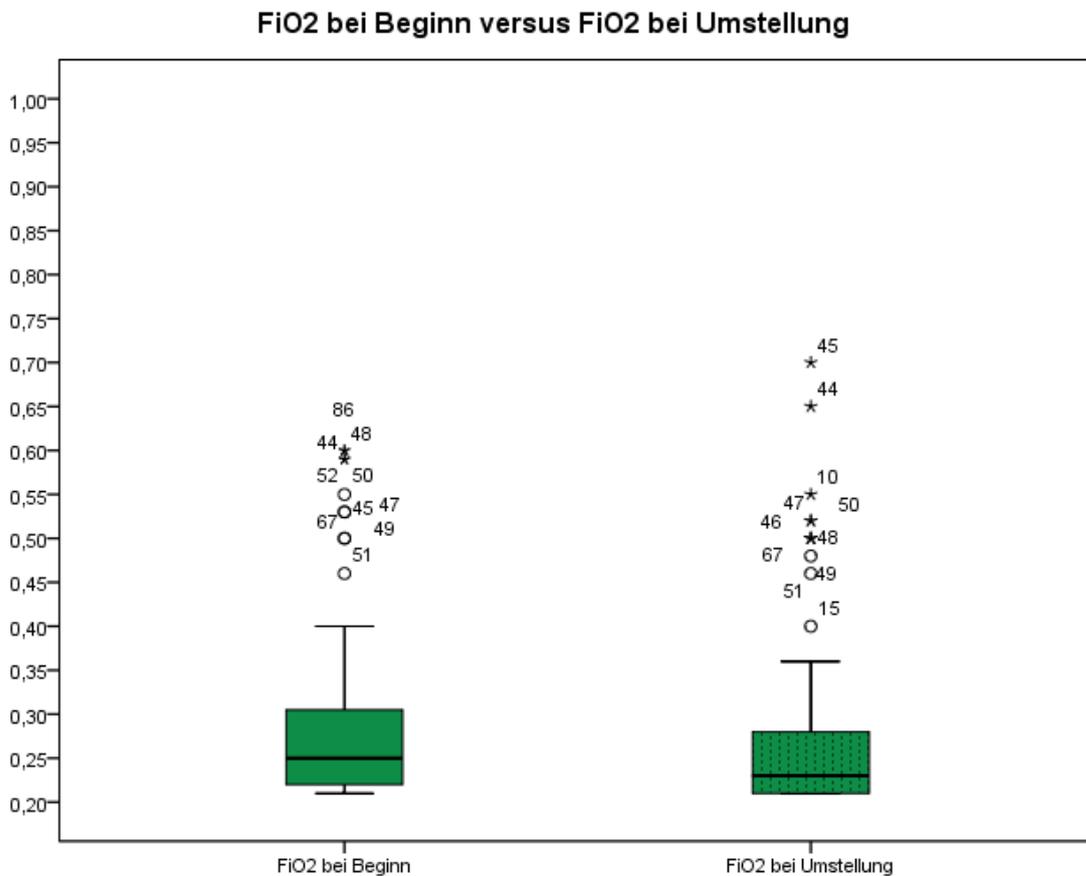


Abbildung 11: Vergleich FiO2 bei Beginn mit FiO2 bei Umstellung bei der Analyse ohne Therapieversagerinnen und Therapieversager ( $p$ -wert = 0,009)

### 3.4.5 Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Als weitere Variable wurde der  $p\text{CO}_2$ -Wert vor Beginn der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP und am Ende der Therapie analysiert.

Vor Beginn der Therapie lagen die Werte im Median bei 50,2 mmHg. Das Minimum war 22 mmHg und das Maximum 78,2 mmHg bei einem Interquartilsabstand von 9,2 mmHg. Am Ende der Therapie konnte ein Median von 50,3 mmHg, ein Minimum von 29 mmHg und ein Maximum von 80,6 mmHg bei einem Interquartilsabstand von 13,7 mmHg beobachtet werden. Beim Vergleich der Werte vor Therapie mit jenen am Therapieende konnte mit einem  $p$ -Wert von 0,526 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch nach Bereinigung der Werte von Therapieversagern bestand mit einem  $p$ -Wert von 0,902 kein signifikanter Unterschied zwischen den  $p\text{CO}_2$ -Werten vor und am Ende der Therapie. Die  $p\text{CO}_2$ -Werte bei der Analyse ohne Therapieversager waren vor Beginn der Therapie im Median bei 50,2 mmHg, minimal bei 22 mmHg

und maximal bei 78,2 mmHg bei einem Interquartilsabstand von 9,4 mmHg. Vor Umstellung des biphasischem Nasen-CPAP, also am Ende der Therapie, betrug der mediane  $p\text{CO}_2$ -Wert 50,2 mmHg, das Minimum 29 mmHg und das Maximum 80,6 mmHg bei einem Interquartilsabstand von 12,1 mmHg.

#### 3.4.6 Korrelationsanalysen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden Zusammenhänge zwischen  $p\text{CO}_2$  und den Parametern Beatmungsfrequenz sowie Delta P, zudem zwischen  $\text{FiO}_2$  und Beatmungsfrequenz sowie Delta P jeweils am Ende der Atmungsunterstützung untersucht. Die Korrelationen wurden mit und ohne DuoPAP-Versager analysiert.

Es konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,305 und einer Signifikanz von 0,006 eine positive Korrelation zwischen  $p\text{CO}_2$  und Beatmungsfrequenz in der Gruppe inklusive DuoPAP-Versagern nachgewiesen werden. Eine positive Korrelation weist auf einen direkten Zusammenhang hin, dieser Zusammenhang ist jedoch zweiseitig. In diesem Fall bedeutet das, dass bei höherem  $p\text{CO}_2$  der Beatmungsparameter Frequenz ebenfalls höher war, oder dass bei niedriger eingestellter Beatmungsfrequenz der  $p\text{CO}_2$  gleichfalls niedriger war. In der Analyse ohne DuoPAP-Versager konnte dieser direkte Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,226 und einer grenzwertigen Signifikanz von 0,057 nicht beobachtet werden.

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen  $p\text{CO}_2$  und Delta P konnte in der Gruppe inklusive DuoPAP-Versager mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,216 und einer grenzwertigen Signifikanz von 0,055 kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich in der Analyse ohne DuoPAP-Versager mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,249 und einer Signifikanz von 0,035 eine signifikante positive Korrelation. Dies lässt auf einen direkten positiven Zusammenhang zwischen den beiden Variablen schließen.

Die Korrelationsanalyse von  $\text{FiO}_2$  und dem Beatmungsparameter Frequenz ergab sowohl bei der Analyse inklusive DuoPAP-Versager mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,395 und einer Signifikanz von unter 0,001 als auch bei der Analyse ohne DuoPAP-Versager mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,294 und einer Signifikanz von 0,006 einen direkten positiven Zusammenhang. Dies impliziert,

dass bei einer hohen  $\text{FiO}_2$  auch die Beatmungsfrequenz hoch, oder dass bei hoher Beatmungsfrequenz die  $\text{FiO}_2$  dementsprechend hoch war.

Die Korrelationsanalyse von  $\text{FiO}_2$  und Delta P ergab weder bei der Analyse inklusive DuoPAP-Versager (k-Wert: 0,107, Signifikanz: 0,306) noch bei der Untersuchung ohne DuoPAP-Versager (k-Wert: 0,114, Signifikanz: 0,294) ein Ergebnis, aus dem man auf einen statistisch relevanten Zusammenhang schließen könnte.

## 4 Diskussion

Es ist durch wissenschaftliche Evidenz hinreichend bewiesen, dass nicht-invasive Atmungsunterstützung bei Frühgeborenen mechanische Ventilation verhindern oder deren Notwendigkeit zumindest vermindern kann, und dass durch diese Therapie auch die Reintubationsrate in der Neonatologie gesenkt werden kann.(42,45) Jedoch ist die Rolle des biphasischen Nasen-CPAP als solche nicht-invasive Atmungsunterstützung bei extremen Frühgeborenen wenig untersucht und in der Literatur heterogen diskutiert.

Die gegenständliche, im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie sollte retrospektiv darlegen, wie die nicht-invasive Atmungsunterstützung mittels biphasischem Nasen-CPAP bei extremen Frühgeborenen unter der 29. Schwangerschaftswoche an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz verwendet wurde und ob diese Therapie als sicher anzusehen ist.

Es konnte eine mediane Behandlungsdauer von 19,5 Tagen beobachtet werden, wobei die Frühgeborenen im Median drei Mal eine Therapie mittels biphasischem Nasen-CPAP erhielten. Die häufigste Indikation hierbei war der Einsatz als Extubationshilfe. Die Effektivität dieser nicht-invasiven Atmungsunterstützung kann gemessen an den Parametern  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  und Therapieversagen unseren Ergebnissen zufolge zwar vermutet, aber nicht eindeutig bewiesen werden.

Lista et al. (42) berichteten bei dem Vergleich von biphasischem und konventionellem Nasen-CPAP als primäre respiratorische Unterstützung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 28 bis 34 Schwangerschaftswochen über eine mittlere Behandlungsdauer von 3,8 Tagen mit einer Standardabweichung von 1 in der Gruppe, die mit biphasischem Nasen-CPAP therapiert wurde. Diese Dauer war

gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant geringer. Die Behandlungsdauer, die in der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie festgestellt wurde, ist verglichen dazu um ein Vielfaches höher. Man muss dabei aber beachten, dass der biphasische Nasen-CPAP nicht in jedem Fall als primäre Atmungsunterstützung verwendet wurde, sondern dass die Hauptindikation der Einsatz als Extubationshilfe war. Zudem umfasst diese Analyse nicht nur eine Beatmungsperiode, sondern alle Beatmungsperioden vom Zeitpunkt der Geburt bis zur Entlassung und ist somit deutlich umfassender, aber auch heterogener. Die Studienpopulation war bei Lista et al. älter, was sich auch auf Dauer, Intensität und Erfolgsrate der Atmungsunterstützung auswirken kann. O'Brien et al. (41) untersuchten dagegen biphasischen Nasen-CPAP bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1250g in der Verwendung als Extubationshilfe im Vergleich zu konventionellem Nasen-CPAP. Diese Studie wäre insofern besser zum Vergleich der Beatmungsdauer geeignet, allerdings beinhalten die Zielgrößen dieser Studie lediglich den Extubationserfolg, welcher bei beiden Gruppen vergleichbar war, und die unerwünschten Effekte der Atmungsunterstützung, die bis auf die ROP, welche in der Gruppe mit biphasischem Nasen-CPAP signifikant höher war, ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich waren.

Mit einer Häufigkeit von 14,3% war ein Therapieversagen, definiert als Reintubation innerhalb von 72 Stunden nach Therapiebeginn, in dieser Studie eher selten. Die an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz gültigen Intubationskriterien sind unter 2.3 zusammengefasst. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Therapieversagens konnten andere Studien mit vergleichbaren Intubationskriterien darlegen. So berichteten Salvo et al. (45) von einem Therapieversagen von 12,9% (8/62) innerhalb von 12 Stunden nach Surfactant-Gabe. Victor et al. (40) stellten ein Versagen des biphasischen Nasen-CPAP innerhalb von 48 Stunden nach Extubation mit einer Häufigkeit von 21% (57/270) fest und Zhou et al. (39) berichteten lediglich von 4,4% (2/45) der Frühgeborenen, die ein Therapieversagen innerhalb von 24 Stunden nach Extubation aufwiesen. Alle genannten Studien verglichen biphasischen Nasen-CPAP mit anderen nicht-invasiven Atmungsunterstützungen und es wurde in keiner Studie eine Unterlegenheit und in der Studie von Zhou et al. sogar eine Überlegenheit des biphasischen Nasen-CPAP als Extubationshilfe festgestellt.(39,40,45).

Wie bereits ersichtlich weisen die genannten Studien trotz vergleichbarer Intubationskriterien doch deutliche Unterschiede hinsichtlich Studiengröße, Zeitraum, in dem das Therapieversagen definiert wurde, Alter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen auf. Jedoch helfen diese Zahlen dabei, das Ergebnis der gegenständlichen Diplomarbeit einzuordnen. Der Zeitraum von 72 Stunden nach Therapiebeginn zur Definition des Therapieversagens wurde gewählt, um eine möglichst lange Zeitspanne abzudecken und dementsprechend möglichst viele Fälle aufzeigen zu können. Möglicherweise ist die niedrige Rate des Therapieversagens bei Zhou et al. (39) dadurch zu erklären, dass hier nur ein Zeitraum von 24 Stunden gewählt wurde. Ein weiterer wichtiger Punkt bezüglich des Therapieversagens ist der Grund für dessen Auftreten, welcher nicht unbedingt nur in der Form der Atmungsunterstützung selbst zu suchen ist. Es kann beispielsweise ein septisches oder zentrales Geschehen die respiratorische Situation so negativ beeinflussen, dass dies zu einem Versagen des biphasischen Nasen-CPAP führt und nicht die Atmungsunterstützung an sich versagt hat. Dies ist aber aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Summe der Komorbiditäten der Frühgeborenen nur schwer zu erfassen. Eine weitere Vermutung ist, dass biphasischer Nasen-CPAP häufig bei Frühgeborenen, deren respiratorische Situation sich unter Therapie mit konventionellem CPAP verschlechtert hat, als „Rescue-Therapie“ mit dem Versuch eine Intubation und mechanische Ventilation zu vermeiden eingesetzt wird. Somit wäre das Therapieversagen unter biphasischem Nasen-CPAP nicht zwingend als Folge der Atmungsunterstützung an sich anzusehen.

Der verringerte Sauerstoffbedarf am Ende der Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP bei Analyse ohne Therapieversager, der unveränderte  $p\text{CO}_2$ -Wert am Ende der Therapie sowie obige Überlegungen zum Therapieversagen lassen im Rahmen dieser Studie eine Beurteilung der gegenständlichen nicht-invasiven Atmungsunterstützung als sicher zu. In der Studie von Zhou et al. (39) konnte bei dem Vergleich von biphasischem mit konventionellem Nasen-CPAP bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (Mittelwert der Gruppe mit DuoPAP: 1,31kg; Mittelwert der Gruppe mit Nasen-CPAP: 1,33kg) ebenfalls eine Verbesserung der Oxygenierung nach ein-, zwölf- und 24-stündiger Verwendung festgestellt werden. Es wurde hier allerdings nicht die  $\text{FiO}_2$ , sondern der  $\text{PaO}_2$  und der Oxygenierungsindex untersucht. Zudem konnte nach ein-, zwölf- und 24-stündiger

Therapie mit biphasischem Nasen-CPAP im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant niedriger  $p\text{CO}_2$  beobachtet werden.(39) Diese Signifikanz konnte bei den Analysen in der gegenständlichen Studie nicht bestätigt werden.

O'Brien et al. (41) bezeichnen den Einsatz des biphasischen Nasen-CPAP in der Verwendung als Extubationshilfe, was auch an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz die häufigste Indikation war, im Vergleich zu konventionellem Nasen-CPAP ebenfalls als sicher und effektiv. Jedoch beziehen sie sich nicht auf respiratorische Parameter, sondern auf die fehlende Unterlegenheit bezüglich Extubationserfolg, unerwünschter Effekte wie Pneumothorax, Magendurchbrüche, schwerwiegende Septumverletzungen und Lidödeme sowie Kurzzeit-Outcome wie Mortalität, Sepsis, BPD und NEC.

Bei der Analyse der restlichen Respiratorparameter konnten signifikante Unterschiede bei PIP und Delta P zwischen den Werten zu Beginn der Atmungsunterstützung und bei Umstellung festgestellt werden. Primär zu erwarten wäre eine Abnahme der Werte bei Umstellung im Vergleich zu jenen zu Beginn, jedoch zeigte unsere Analyse eine Tendenz in die gegensätzliche Richtung. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Parameter mit niedrigen Einstellungen gestartet und erst im Verlauf entsprechend den Bedürfnissen der Frühgeborenen, mit dem Ziel die respiratorische Situation zu verbessern, angepasst wurden. Andere Erklärungen könnten sein, dass nach der im Median über zweieinhalb Wochen dauernden Therapie die erforderlichen höheren Beatmungsdrücke auf das in dem Zeitraum zunehmende Körpergewicht der Frühgeborenen oder auf die mögliche Aggravierung der (chronischen) Lungenerkrankung zurückzuführen sind. Repräsentativ dafür, dass das Ziel der respiratorischen Stabilisierung in den meisten Fällen aber erreicht wurde, ist die beobachtete niedrigere  $\text{FiO}_2$  am Ende der Therapie.

Es ist auch interessant zu betrachten, wie der biphasische Nasen-CPAP tatsächlich im Vergleich zu den Leitlinien der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz in der klinischen Praxis verwendet wurde. Im Rahmen der retrospektiven Betrachtung konnte festgestellt werden, dass die evidenzbasierte Leitlinie bei der Ersteinstellung der ersten Behandlung der Patientinnen und Patienten mit biphasischem Nasen-CPAP auf alle Einstellungsparameter bezogen in 60,7% (17/28) der Fälle eingehalten wurde. Im Gegenzug bedeutet dies, dass in 39,3% (11/28) der Fälle

die Leitlinie nicht korrekt angewandt bzw. umgesetzt wurde. Auf die Beatmungsparameter aufgeschlüsselt gab es bei der Beatmungsfrequenz und Inspirationszeit keine Abweichungen, bei dem PEEP eine Abweichung in 17,9% (5/28) und bei Delta P in 21,4% (6/28) der Ersteinstellungen. Eine maximale Abweichung der Beatmungsfrequenz um 5/Minute nach oben, der maximale PEEP von 8 cmH<sub>2</sub>O sowie das maximale Delta P von 7 cmH<sub>2</sub>O können als Versuch, Ventilation und Oxygenierung durch verbesserte pulmonale Rekrutierung bzw. Förderung der FRC, interpretiert werden. Im Gegensatz dazu schränken eine Frequenz von weniger als 20/Minute (minimaler Wert in dieser Studie: 15/Minute), ein minimales Delta P (minimaler Wert in dieser Studie: 0,6 cmH<sub>2</sub>O) sowie eine minimale Inspirationszeit von 0,15 Sekunden möglicherweise die Effektivität der gegenständlichen Atmungsunterstützung ein. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann jedoch nicht mehr nachvollzogen werden, ob diese Einstellungen in Ausnahmesituationen nicht doch klinisch indiziert waren.

Bei der Korrelationsanalyse zum Zweck der Untersuchung der Effekte der Beatmungsparameter konnte in der Analyse ohne Therapieversager ein positiver Zusammenhang zwischen FiO<sub>2</sub> und Beatmungsfrequenz sowie zwischen pCO<sub>2</sub> und Delta P beobachtet werden. Ebenso positiv war in der Analyse mit Therapieversagern der Zusammenhang zwischen pCO<sub>2</sub> und Beatmungsfrequenz sowie die Korrelation von FiO<sub>2</sub> und Beatmungsfrequenz. Diese positiven Korrelationen implizieren, dass bei hoher bzw. niedriger Frequenz auch der pCO<sub>2</sub> und die FiO<sub>2</sub> dementsprechend hoch bzw. niedrig war. Ebenso bedeutet es, dass bei großem bzw. kleinem Abstand zwischen PEEP und PIP auch der pCO<sub>2</sub> hoch bzw. niedrig war. Dies widerspricht der Annahme, dass die gegenständliche Atmungsunterstützung einen positiven Effekt auf den Gasaustausch hat. Man hätte sich einen negativen Zusammenhang erwartet, um diese Vermutung zu bestätigen. Erklärbar sind diese Korrelationen allerdings dadurch, dass nicht die Frequenz oder Delta P der Grund für die schlechtere respiratorische Situation im Sinne einer höheren FiO<sub>2</sub> oder einem höheren pCO<sub>2</sub> sind, sondern dass bei einer Verschlechterung der respiratorischen Situation aufgrund einer anderen, unbekannteren Ursache ebendiese Beatmungsparameter angepasst wurden um der negativen Entwicklung entgegen zu wirken. Konkret bedeutet dies, dass beispielsweise bei einem pCO<sub>2</sub>-Anstieg die

Frequenz und / oder die Differenz zwischen PEEP und PIP mit dem Ziel erhöht wurden, den Gasaustausch zu verbessern.

#### *4.1 Limitationen*

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie weist einige Schwächen bzw. Limitationen auf. Als erstes ist hier die geringe Fallzahl von 28 zu nennen, welche daraus resultiert, dass lediglich das Jahr 2016 analysiert wurde und nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die mit einem Gestationsalter von unter 29+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden. Um die Stärke der Studie zu verbessern, könnte man die Einschlusskriterien auf mehrere Jahre erweitern oder Daten aus mehreren Zentren sammeln. Trotz der niedrigen Patientinnen- und Patientenzahl wurde die untersuchte Atmungsunterstützung insgesamt 96-mal angewandt und analysiert, da die meisten Frühgeborenen öfter als nur einmal mittels biphasischem Nasen-CPAP behandelt wurden. Dies führte allerdings auch dazu, dass Patientinnen und Patienten, die häufiger biphasischen Nasen-CPAP erhielten auch häufiger in die Analyse eingeflossen sind, was möglicherweise die Generalisierbarkeit der Ergebnisse negativ beeinflusst.

Auch das retrospektive Studiendesign an sich hat mehrere Einschränkungen. So ist nur eine Beobachtung der tatsächlich durchgeführten Therapie möglich und es können keine Vergleiche mit anderen Gruppen, beispielsweise mit anderen nicht-invasiven Atmungsunterstützungen, gezogen werden. Es waren lediglich Vergleiche der Werte der einzelnen Patientinnen und Patienten möglich, was aber wiederum den Vorteil hat, dass Fehler durch potentielle Gruppenunterschiede nicht auftreten konnten. Nachdem die Werte vor und nach der Therapie individuell analysiert wurden, waren sie auch immer vergleichbar.

Um eine umfassende Aussage zur Sicherheit des biphasischen Nasen-CPAP-Therapie treffen zu können wäre es zudem erforderlich gewesen, Nebenwirkungen im Laufe der Therapie strukturiert zu dokumentieren. Diese Erhebung war aufgrund des retrospektiven Designs ebenfalls nicht möglich.

## **5 Konklusion**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Studie zwar einige Limitationen aufweist, jedoch klar zeigt, dass die Atmungsunterstützung mittels biphasischem

Nasen-CPAP bei extremen Frühgeborenen an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz sehr häufig und auch lange zur Anwendung kommt. Es wird durch diese Therapie ermöglicht, die respiratorische Situation der Patientinnen und Patienten – gemessen unter anderem an den Variablen  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  und Therapieversagen – weitgehend stabil zu halten oder tendenziell sogar zu verbessern. Um unser Ergebnis allerdings bezüglich der Sicherheit der Atmungsunterstützung und deren Effektivität definitiv zu beweisen, sind größer angelegte prospektive Beobachtungsstudien oder randomisiert-kontrollierte Studien notwendig, die entweder multizentrisch und/oder über mehrere Jahre durchgeführt werden, um eine repräsentative Fallzahl zu erreichen. Bei einem prospektiven Studiendesign wäre es auch sinnvoll eine Vergleichsgruppe, die mit einer anderen nicht-invasiven Atmungsunterstützung (konventioneller Nasen-CPAP oder HFNC) therapiert wird, zu generieren. Des Weiteren ist es für die Beurteilung der Sicherheit erforderlich, Endpunkte mit unerwünschten Wirkungen vorab zu definieren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Howson C., Kinney MV, Lawn J. Born Too Soon: the global action report on preterm birth. [Internet]. 2012 [cited 2018 Mar 28]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamt12013/zusatz-definitionen.htm>
2. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. In: 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016. p. 848–858.
3. Lissauer T, Carroll W. Illustrated Textbook of Peadiatrics. In: 5th ed. Elsevier; 2018. p. 171–179.
4. Sitzmann FC. Pädiatrie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2007. 94–97 p.
5. Jorch G. Neonatologie [Internet]. 1st ed. Jorch G, Hübler A, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 [cited 2017 Apr 15]. 19–22 p. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-85528>
6. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlsberger B. Die Versorgung und Reanimation des Neugeborenen. Notfall + Rettungsmedizin [Internet]. 2015;18(8):964–983. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10049-015-0090-0>
7. Behrends JC, Bischofsberger J, Deuzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Physiologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2012. 158–159 p.
8. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. In: 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016. p. 844–848.
9. Jorch G. Neonatologie [Internet]. 1st ed. Jorch G, Hübler A, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 70–76 p. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-85528>
10. Saugstad OD, Ramji S, Irani SF, El-Meneza S, Hernandez EA, Vento M, et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. Pediatrics [Internet]. 2003 Aug;112(2):296–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897277>
11. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó F V, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. Pediatrics [Internet]. 2001 Apr;107(4):642–647. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11335737>
12. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. Biol Neonate [Internet]. 2005;87(1):27–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15452400>
13. The Apgar Score. Pediatrics [Internet]. 2015 Oct 1;136(4):819–822. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2651>
14. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. In: 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016. p. 824–825.

15. Jorch G. Neonatologie [Internet]. 1st ed. Jorch G, Hübler A, editors. Neonatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 166–168 p. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-85528>
16. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology [Internet]. 2017;111(2):107–125. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000448985>
17. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med [Internet]. 2010 May 27;362(21):1970–1979. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472939>
18. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2012 Nov 14;11:CD001456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152207>
19. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2014 Mar;99(2):F158-165. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277660>
20. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W, et al. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. BMC Pediatr [Internet]. 2011 Jan 17;11:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235822>
21. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. Neonatology [Internet]. 2016 Jun 3;109(4):352–358. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/444913>
22. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn AA of P. Apnea of Prematurity. Pediatrics [Internet]. 2016 Jan;137(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628729>
23. Fairchild K, Mohr M, Paget-Brown A, Tabacaru C, Lake D, Delos J, et al. Clinical associations of immature breathing in preterm infants: part 1-central apnea. Pediatr Res [Internet]. 2016;80(1):21–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959485>
24. Bhat RY, Hannam S, Pressler R, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. Pediatrics [Internet]. 2006 Jul;118(1):101–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818554>
25. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 Apr 22;389(10079):1649–1659. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28443559>
26. Liu C, Chen Z, Li W, Huang L, Zhang Y. Vitamin D Enhances Alveolar

- Development in Antenatal Lipopolysaccharide-Treated Rats through the Suppression of Interferon- $\gamma$  Production. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1923. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29354129>
27. Larsen R, Ziegenfuß T. *Beatmung* [Internet]. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. 222–224 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29662-8>
  28. Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP: what is the evidence in 2013? *Neonatology* [Internet]. 2013;104(3):203–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989138>
  29. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017;2:CD003212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146296>
  30. Chang H-Y, Claire N, D'ugard C, Torres J, Nwajei P, Bancalari E. Effects of synchronization during nasal ventilation in clinically stable preterm infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2011 Jan;69(1):84–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924313>
  31. Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, Castellano C, Mariani C, Campelli M, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2015 Jan;100(1):F17-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25318667>
  32. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016 Feb 22;2:CD006405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899543>
  33. Imbulana DI, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG, Owen LS. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2018 Jan;103(1):F29–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28970314>
  34. Yong S-C, Chen S-J, Boo N-Y. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2005 Nov;90(6):F480-483. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941825>
  35. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Oncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal Prong versus Nasal Mask for Applying CPAP to Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology* [Internet]. 2016;109(4):258–264. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859512>
  36. Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JFA, O'Donnell CPF. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Nov;130(5):e1170-1176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090339>

37. Chandrasekaran A, Thukral A, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Nasal masks or binasal prongs for delivering continuous positive airway pressure in preterm neonates-a randomised trial. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2017 Mar;176(3):379–386. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28091776>
38. Li Y, Sepulveda A, Buchanan EP. Late presenting nasal deformities after nasal continuous positive airway pressure injury: 33-year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2015 Mar;68(3):339–343. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465141>
39. Zhou B, Zhai J-F, Jiang H-X, Liu Y, Jin B, Zhang Y-Y, et al. Usefulness of DuoPAP in the treatment of very low birth weight preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Apr 11];19(4):573–577. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753873>
40. Victor S, Roberts SA, Mitchell S, Aziz H, Lavender T. Biphasec Positive Airway Pressure or Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Aug 1;138(2):e20154095–e20154095. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-4095>
41. O'Brien K, Campbell C, Brown L, Wenger L, Shah V. Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP- NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants'  $\leq 1,250$  grams: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012 Apr 4;12:43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475409>
42. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Daniele I, Cavigioli F, Rossi S, et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2010 Mar;95(2):F85-89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948523>
43. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 15;369(7):611–620. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944299>
44. Reiterer F, Pichler G, Morris N. *Beatmung - Nicht invasive Beatmung*. Graz; 2017.
45. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJI, Gavilanes AWD, et al. Noninvasive Ventilation Strategies for Early Treatment of RDS in Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Mar 1;135(3):444–451. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-0895>