

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Leiter: Prof. Dr. Helmut Hummler

**Pulmonale Morbidität bei sehr unreifen
Frühgeborenen unter Verwendung einer
noninvasiven Erstversorgungs- und
Beatmungsstrategie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Elisa Parys
Tübingen
2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler

2. Berichterstatter: PD Dr. Frank Reister

Tag der Promotion: 10.07.2014

MEINEN GELIEBTEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	v
1 Einleitung	1
2 Methodik	4
2.1 Allgemeines Studiendesign	4
2.2 Einschlusskriterien für die Air-leak Analyse	4
2.3 Einschlusskriterien für den Vergleich mit der COIN-Studie	5
2.4 Datenerhebung	5
2.5 Erläuterung der Zielvariablen	6
2.6 Allgemeine Statistik	15
2.7 Poweranalyse	15
2.8 Vergleich mit der COIN-Studie	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Deskriptive Analyse des Ulmer Kollektivs	17
3.2 Logistische Regression	30
3.3 Vergleich mit der COIN Studie	32
4 Diskussion	35
4.1 Analyse von Air-leaks	35
4.2 Risikofaktoren Analyse	41
4.3 Vergleich mit der COIN-Studie	42
5 Zusammenfassung	46
6 Literaturverzeichnis	47

Abkürzungsverzeichnis

AAP		American Academy of Pediatrics
AHA		American Heart Association
BPD		Bronchopulmonale Dysplasie
COIN		Nasal CPAP or Intubation at Birth for very preterm Infants
CPAP		Continuous positive Airway Pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CRP		C-reaktives Protein
FRC		Funktionelle Residualkapazität
ILCOR		International Liaison Committee on Resuscitation
IVH		Intraventrikuläre Hämorrhagie
NEC		Nekrotisierende Enterokolitis
PACS		Picture Archiving and Communication System
PDA		Persistierender Ductus arteriosus
PIE		Pulmonal interstitielles Emphysem
PTX		Pneumothorax
PVL		Periventrikuläre Leukomalazie
Rachen-IMV		Intermittent Mandatory Ventilation, über den Rachen appliziert
RDS		Respiratory distress syndrome, Atemnotsyndrom
ROP		Retinopathy of Prematurity, Frühgeborenenretinopathie
SGA		Small for gestational age
SSW		Schwangerschaftswoche

1 Einleitung

Sehr unreife Frühgeborene leiden häufig an einem Atemnotsyndrom. Dies wird seit vielen Jahren mit zusätzlichem Sauerstoff, seit den 70er Jahren mit positivem Druck in Form von Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) und bei Versagen von CPAP in der Regel mit Intubation und Beatmung symptomatisch behandelt (Gregory et al. 1971). Seit Ende der 80er Jahre wird das Atemnotsyndrom zusätzlich mit exogenem Surfactant kausal therapiert.

Die frühzeitige oder prophylaktische Applikation von exogenem Surfactant führt zu einer Reduktion von Air-Leaks wie z. B. dem Pneumothorax und ist einigen Studien zufolge eventuell mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung intraventrikulärer Hirnblutungen assoziiert (McCord et al. 1988). Allerdings wird die Applikation von Surfactant in der Regel mit Intubation und zumindest einer vorübergehenden Beatmung durchgeführt.

Die Lungen von sehr unreifen Frühgeborenen sind äußerst leicht verletzbar. Bereits wenige Atemzüge mit zu groß gewählten Tidalvolumina bei der Erstversorgung können die Lungen von unreifen Versuchstieren empfindlich schädigen (Bjorklund et al. 1997). Mechanische Beatmung kann durch einen zusätzlichen beatmungsinduzierten Lungenschaden zur Entstehung von chronischen Lungenerkrankungen, auch bronchopulmonale Dysplasie (BPD) genannt, beitragen und ist ein relevanter Marker für Morbidität und Mortalität (Jobe, Bancalari 2001).

Die perinatale respiratorische Adaptation des Neugeborenen aus der intrauterinen Umgebung erfordert eine Reihe von sehr eingreifenden Umstellungsvorgängen, die das Frühgeborene häufig nicht ohne Unterstützung sicher erbringen kann.

Die fetale Lunge ist intrauterin mit Flüssigkeit gefüllt und muss extrauterin durch Atemarbeit belüftet werden (te Pas et al. 2008). So wird während der vaginalen Geburt ein Teil der Flüssigkeit durch Kompression des gesamten Thorax aus der Lunge gepresst (Borell, Fernstrom 1962). Die Resorption des Fruchtwassers ist von der postnatalen Atemtätigkeit abhängig.

Das Frühgeborene kann aufgrund der weniger kräftig entwickelten respiratorischen Muskulatur bei gleichzeitig beeinträchtigter Lungenmechanik durch Surfactantman-

gel eine Belüftung der Lunge zur Stabilisierung einer mit Gas gefüllten funktionellen Residualkapazität (FRC) ohne fremde Unterstützung oftmals nicht erreichen (te Pas et al. 2008).

Die Richtlinien zur Neugeborenenversorgung von der American Heart Association (AHA) und der American Academy of Pediatrics (AAP) sind von den internationalen ILCOR Richtlinien abgeleitet. Sie sind durch ein stufenweises Vorgehen charakterisiert und orientieren sich am Erfolg der Adaptation des Neugeborenen. Nach den initialen Maßnahmen wird ein Frühgeborenes nur beatmet wenn es entweder nicht selbst suffizient atmet, die Herzfrequenz < 100 / min beträgt oder wenn eine Zyanose trotz Sauerstoffapplikation weiter besteht.

Obwohl die Beatmung mit möglichst geringem positiven Druck als bisheriger Standard angesehen wird, gibt es Untersuchungen darüber, dass die Anwendung von positivem Druck über mehrere Sekunden (Blähmanöver) eventuell geeigneter ist um eine gasgefüllte FRC zu rekrutieren, die Eigenatmung zu stabilisieren und damit eine mechanische Beatmung zu vermeiden (Lindner et al. 1999).

Eine andere Methode eine FRC zu rekrutieren und zu sichern ist die Anwendung von CPAP (Finer et al. 2010). In einer großen randomisierten Studie konnte unter frühzeitigem Einsatz von CPAP im Vergleich zur Intubation und Beatmung und frühzeitiger Verabreichung von Surfactant zwar die Notwendigkeit medizinischer Beatmung reduziert werden, wohingegen die Rate an Kindern, die starben oder eine BPD entwickelten, sich nicht verringerte (Morley et al. 2008). Allerdings waren Air-Leaks (Pneumothorax, Pneumoperikard und pulmonalinterstitielles Emphysem) signifikant häufiger in der CPAP Gruppe.

In der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der Universität Ulm wird seit 1996 das Blähmanöver als Standard bei der respiratorischen Unterstützung von Früh- und Neugeborenen im Kreissaal angewendet.

Eine am Perinatalzentrum Ulm durchgeführte Kohortenstudie hat gezeigt, dass durch dessen Anwendung die Intubationsrate von unreifen Frühgeborenen reduziert werden kann (Lindner et al. 1999).

In einer randomisierten Studie war das Blähmanöver im Vergleich zur Rachen-IMV bezüglich kurzfristigen Zielkriterien zumindest gleichwertig (Lindner et al. 2005). Bei diesem Blähmanöver wird der Atemwegsdruck durch fünfzehn Sekunden langes maschinelles Blähen mit zunächst 20 cm H₂O, bei nicht ausreichendem klinischen Ansprechen (z.B. anhaltende Zyanose/keine Abwehrreaktionen) anschließend mit 25 cm H₂O bzw. bei einem dritten Blähmanöver mit 30 cm H₂O über einen nasopharyngeal platzierten Tubus auf die Atemwege ausgeübt. Anschließend erfolgt eine Atmungsunterstützung durch CPAP. Ziel ist die Vermeidung der Intubation und Beatmung und der damit verbundenen mechanischen Schädigung des Lungengewebes.

Ob dieses Vorgehen tatsächlich zu besseren Behandlungsergebnissen wie einer geringeren Mortalität oder einer geringeren akuten und chronischen Morbidität führt, und sicher ist, ist derzeit noch nicht durch genügend große randomisierte Studien belegt.

Die Ziele unserer Studie waren:

1) Die deskriptive Analyse der Mortalität und der Morbidität, insbesondere der Häufigkeit von pulmonalen und anderen Komplikationen, des an der Ulmer Kinderklinik behandelten Kollektivs. Der Fokus lag bei dieser Analyse auf den Air-leaks (Pneumothorax, PIE und Pneumoperikard). Das Auftreten von Air-leaks wurde anhand von zwei Gruppen, nämlich Kinder mit pulmonalen Komplikationen (Air-leaks) und Kinder ohne Air-leaks untersucht.

2) Die Analyse spezifischer Risikofaktoren die mit pulmonalen Frühkomplikationen assoziiert sind.

3) Der Vergleich der Häufigkeit von pulmonalen und anderen Komplikationen des Ulmer Kollektivs mit der Rate derselben Zielvariablen aus den beiden Behandlungsgruppen der internationalen multizentrischen randomisierten Studie (COIN-Studie). Bei dieser Studie wurde eine non-invasive Erstversorgungsstrategie (CPAP) mit dem Standardverfahren (Intubation, Beatmung, Surfactanttherapie) verglichen (Morley et al. 2008).

Besondere Beachtung finden dabei Air-Leaks (Pneumothorax, pulmonales interstitielles Emphysem (PIE) und Pneumoperikard), da die Ergebnisse der COIN-Studie darauf hinweisen, dass eine non-invasive Erstversorgungsstrategie die Rate dieser pulmonalen Frühkomplikationen ungünstig beeinflussen könnte (Morley et al. 2008).

2 Methodik

2.1 Allgemeines Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse der am Universitätsklinikum Ulm behandelten Kinder. Grundlage waren die Daten aus den Krankenakten und die Original-Röntgenbilder des Patientenkollektivs von 2005 bis 2009.

2.2 Einschlusskriterien für die Air-leak Analyse

In die Datenanalyse einbezogen wurden Frühgeborene, welche im Zeitraum vom 10. November 2004 bis 17. August 2009 am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden. Das Gestationsalter musste $\leq 28 + 6$ SSW postmenstruell bzw. nach Frühschall (festgelegt durch den Geburtshelfer) betragen. Ausgeschlossen wurden a priori Kinder mit prognoselimitierenden Fehlbildungen und schweren Stoffwechselerkrankungen.

Insgesamt wurden in dem genannten Zeitraum 302 Frühgeborene mit einem Gestationsalter $\leq 28 + 6$ SSW behandelt.

Für die Analyse der Air-leaks (Pneumothorax, pulmonal interstitielles Emphysem und Pneumoperikard) wurden wegen prognoselimitierender Fehlbildungen aus den statistischen Analysen ausgeschlossen:

3 Kinder mit Hydrops fetalis

1 Kind mit Hydrops fetalis und Lungenhypoplasie

1 Kind mit Lungenhypoplasie

Danach blieb eine Anzahl von 297 Studienkindern für die statistische Datenanalyse.

2.3 Einschlusskriterien für den Vergleich mit der COIN-Studie

Für den Vergleich mit der COIN-Studie war es nötig das Ulmer Kollektiv auf die Einschlusskriterien der COIN-Studie zu beschränken: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $25 + 0$ bis $28 + 6$ SSW welche im Alter von 5 Minuten spontan geatmet haben, also noch nicht intubiert waren, aber wegen Atemnotsymptomatik (vermehrte Anstrengung, Stöhnen, Zyanose) Atemunterstützung benötigten (zumindest O_2 , CPAP oder Rachen-IMV).

Bei den Ausschlusskriterien wurden ebenfalls die Vorgaben der COIN-Studie berücksichtigt: Alle Kinder mit einer angeborenen Fehlbildung, welche die Atmung direkt nach der Geburt beeinträchtigt, wurden nicht berücksichtigt. Dazu gehörte die Lungenhypoplasie der Hydrops fetalis und der angeborene Hydrocephalus. Dies führt letztendlich zu einer Anzahl von 166 Studienkindern für diesen Vergleich.

2.4 Datenerhebung

Um die benötigten Daten aus den Patientenakten zu erhalten, wurde mir nach Unterzeichnung einer Schweigepflichtserklärung der Zugriff auf die eingescannten Krankenakten und die Original-Röntgenbilder gewährt. Letztere waren seit dem Jahr 2007 mit dem PACS Programm im Krankenhausinformationssystem abgespeichert.

Bei der radiologischen Beurteilung von PIEs wurden zwei unterschiedliche Verfahren angewendet. Zum Einen wurden die Diagnosen der jeweils behandelnden Ärzte aus den Patientenakten des Krankheitsbildes „pulmonal interstitielles Emphysem“ herangezogen. Zum Anderen wurden alle Röntgenbilder in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Neonatologen der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Herrn Dr. Schmid, nachbefundet, um die schon bestehenden Diagnosen zu verifizieren.

Da im Online-Archiv nur Bilder von 2007 bis 2009 zur Verfügung standen, konnten auch nur diese nachbefundet werden. Bei den 2004 bis 2006 geborenen Kindern standen die herkömmlichen Röntgenbilder nicht zur Verfügung, sodass die Diagnosen aus der Krankenakte ohne nachträgliche Kontrolle verwendet wurden.

2.5 Erläuterung der Zielvariablen

Air-leaks: Pulmonal Interstitielles Emphysem, Pneumothorax und Pneumoperikard

Als Konsequenz eines Atemnotsyndroms und des damit einhergehenden verminderten Gasaustauschs ergibt sich in der Lunge eine hypoxämisch bedingte Azidose. Dadurch werden alveolokapilläre Membranen geschädigt und eine inflammatorische Reaktion im Lungenparenchym hervorgerufen, die eine morphologische Schädigung des Lungenparenchyms zur Folge hat. Zusätzlich begünstigt die Notwendigkeit bei der Eröffnung der unreifen Gasaustauscheinheiten hohe Beatmungsdrücke anzuwenden extraalveoläre Luftbildungen. Aus diesen pathophysiologischen Vorgängen heraus bilden sich oftmals Pneumothoraces und pulmonal interstitielle Emphyseme (PIE). Das PIE kann dabei ein Vorläufer eines Pneumothorax sein (Hentschel 2010a). Wir nahmen für die Zielvariable PIE die Diagnosen aus den Krankenakten ($n = 38$) sowie die bei der Nachbefundung diagnostizierten PIEs ($n = 6$).

Außerdem gehört das weitaus seltener auftretende Pneumoperikard zu der Gruppe der Air-leaks. Dabei kommt es durch eine Verletzung der Pleura zur Luftansammlung im Herzbeutel.

Atemnotsyndrom:

Wesentlich charakterisiert wird das Atemnotsyndrom über den Grad der Lungenunreife und einen primären Surfactant-Mangel.

Dadurch liegt nahe, dass der häufigste Grund für diese Erkrankung die Frühgeburtlichkeit ist. Durch die morphologische Unreife der Lunge ist der Gasaustausch erheblich gestört und durch zusätzliche unreifebedingte Mechanismen wird die Surfactant-Funktion eingeschränkt. Dadurch sind Frühgeborene mit Atemnotsyndrom sehr viel häufiger auf eine maschinelle Atemunterstützung angewiesen als reif geborene Kinder (Muntau 2009a, Höhn 2007a).

Betamethasongabe als Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt

Die pränatale Verordnung von Corticoiden, in der Regel Betamethason, an die Schwangere bei drohender Frühgeburt reduziert nach aktueller Studienlage die Häufigkeit und Schwere des Atemnotsyndroms und die Rate postnataler pulmonaler Komplikationen. Bei dieser Behandlung der Schwangeren wird zweimal im Abstand von 24 Stunden Betamethason verabreicht und wenn die Geburt nicht vor Ablauf von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erfolgt, wird der Corticoid-Zyklus als komplett bezeichnet (Linderkamp 2001).

Lungenblutung

Es handelt sich hierbei um eine akute Blutung, die von den Alveolen ausgeht und meist bei Frühgeborenen auftritt. Die Lungenblutung kann durch viele verschiedene Erkrankungen des Frühgeborenen ausgelöst werden wie z.B. durch eine Pneumonie, eine Azidose oder eine Gerinnungsstörung. Iatrogen können eine Surfactanttherapie und die Sauerstofftoxizität bei der Beatmung eine Lungenblutung begünstigen (Speer 2003). Mit der Verabreichung von Surfactant kommt es zum Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes, was über den offenen Ductus arteriosus in einen Links-Rechts-Shunt und letztendlich zu einem Lungenödem führen kann.

In unserer Studie wurde die Diagnose Lungenblutung aus den Arztbriefen übernommen.

Methylxanthine Koffein und Theophyllin:

Diese Medikamente werden in der Neonatologie zur Steigerung des Atemantriebes, der Zwerchfellkontraktilität und der Chemorezeptorempfindlichkeit eingesetzt. Koffein besitzt gegenüber Theophyllin eine größere therapeutische Breite und eine höhere Anwendungssicherheit und wird bei Frühgeborenen zur Behandlung der Apnoe eingesetzt. Auch die prophylaktische Gabe innerhalb der ersten drei Lebenstage eines Frühgeborenen ≤ 29 Wochen unter Beatmung hat nachweislich einen positiven Effekt auf die Beatmungsdauer des Kindes (Rüdiger 2010b, Poets 2010a).

Glucocorticoidgabe:

Da in der Pathogenese der BPD die entzündliche Komponente eine entscheidende Rolle spielt, wird den Frühgeborenen zur Prävention einer BPD und auch zur Behandlung einer manifesten BPD Hydrocortison bzw. Dexamethason verabreicht. Die späte Applikation ist dabei von Vorteil, da sie gegenüber einer früheren Verabreichung vermutlich kein erhöhtes Risiko für eine Zerebralparese birgt (Rüdiger 2010c,d). Die Gabe von Dexamethason konnte in mehreren Studien nachweislich die Beatmungszeit bei Frühgeborenen verkürzen. Bei der Applikation im Zeitraum der zweiten Lebenswoche kann sie sogar die BPD Rate senken. Da dies mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist, wird dieses Vorgehen nur sehr zurückhaltend eingesetzt. Hydrocortison hat bei Frühgeborenen, die an einer BPD leiden, möglicherweise eine positive Wirkung auf die Lunge und ist bei entsprechender Dosierung nebenwirkungsärmer als Dexamethason (Stark et al. 2001).

Lungenhypoplasie:

Bei der Lungenhypoplasie kommt es aufgrund verschiedener maternaler oder fetaler Ursachen während des intrauterinen Wachstums zur Unterentwicklung der Lunge. Dies führt beim Neugeborenen zu einer verminderten Gasaustauschfläche und einem geringeren Gesamtquerschnitt der Lunge. Insbesondere An- und Oligohydramnion können zur Lungenhypoplasie führen. Die typischen Anzeichen nach der Geburt sind eine schwere

Atemnotsymptomatik und Zyanose, die oftmals sehr intensive Beatungsmaßnahmen erforderlich machen (Hummler 2010, Muntau 2009c).

Hintergründe und praktische Durchführung des Blähmanövers:

Die Lunge macht in ihrer Entwicklung einige Schritte durch, von annähernd drüsigem Gewebe bis hin zur hochverzweigten Alveolarstruktur. Während der Geburt muss dann innerhalb dieses Organs Wasser durch Luft ersetzt werden. Die Etablierung einer gashaltigen FRC in der Lunge ist für ein Neugeborenes mit einer erheblichen Atemanstrengung verbunden, die ein unreifes Frühgeborenes häufig nicht aufbringen kann. Daher benötigt ein Frühgeborenes oftmals Hilfestellung mit positivem Druck von außen.

Man setzt dem Neugeborenen eine Atemmaske über Nase und Mund und versucht diese unter leichtem Druck auf das Gesicht möglichst ganz abzudichten. Alternativ wird über einen nasopharyngealen Tubus, unter Verschluss des Mundes, positiver Atemwegsdruck erzeugt. Die Verabreichung von positivem Druck auf die Atemwege belüftet die Lunge passiv. Um das Risiko eines Barotraumas zu minimieren wird die Höhe des verabreichten Druckes vom Anwender limitiert. In der Neonatologie in Ulm werden die Druckstufen 20, 25 und 30 cm H₂O angewendet und dieser Druck jeweils 15 Sekunden lang appliziert. Das Atemgas ist dabei mit Sauerstoff angereichert.

Ob und wenn ja wie viele Blähmanöver mit welchem Druck nötig sind entscheidet der behandelnde Arzt ganz individuell bei jedem Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt und unter intensiver Beobachtung des Kindes. Er achtet dabei auf die Reaktionen des Kindes, insbesondere die Herzaktionen, die Eigenatmung, den Muskeltonus und gegebenenfalls einsetzende Abwehrreaktionen. Zum Zeitpunkt der Geburt der Studienkinder gab es in Ulm kein detailliertes Protokoll in dem die Indikationen, die Anzahl der Blähmanöver und die Wartezeit zwischen den Blähmanövern einheitlich festgelegt waren.

Die durchgeführten Blähmanöver der Lunge wurden in der Studie pro Patient einzeln erfasst indem Anzahl und jeweils applizierter Druck beachtet wurde. Zur Quantifizierung der respiratorischen Unterstützung wurde bei jedem Patienten die Zeit der Blähmanöver (in der Regel 15 Sekunden) mit dem angewendeten Druck und der jeweiligen Anzahl multipliziert. Die Summe dieser Produkte wurde Blähindex genannt. Die Summe der Blähindices schwankte zwischen 0 (das Kind wurde gar nicht gebläht) und 1725 (das Kind hat insgesamt 5 Blähmanöver erhalten). Die Patienten wurden je nach Ausmaß der verabreichten Atemunterstützung zusätzlich in folgende drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 entspricht dabei wenig Unterstützung: Blähindex 0-500 (n=59), Gruppe 2, mittlere Unterstützung: Blähindex 501-1000 (n=117) und Gruppe 3, viel Unterstützung: Blähindex 1001-1725 (n=105).

CPAP:

Das CPAP System ist ein System zur non-invasiven Beatmung und besteht aus zwei dünnen Silikonröhrchen als „Interface“ zwischen den kindlichen Atemwegen und dem Respirator. Manchmal wird in Ulm auch ein mononasaler CPAP über einen einzelnen nasopharyngeal platzierten Tubus verabreicht.

Durch diese CPAP-Systeme wird ständig ein positiver Druck in den terminalen Atemwegen aufrecht erhalten und verhindert bei Expiration einen Kollaps. Eine Erhöhung des CPAP Druckes erhöht die funktionelle Residualkapazität und fördert dabei den Gasaustauschprogradienten. Bei Ateminsuffizienz durch Atemnotsyndrom muss unter Umständen eine Therapie mit Surfactant durchgeführt werden. Der derzeitige Standard beim Versagen der CPAP Beatmung ist die Intubation und Surfactantgabe über den Tubus. Um eine Intubation zu vermeiden wird derzeit in Studien die Effektivität einer Surfactanttherapie parallel zur CPAP Beatmung via Magensonde überprüft (Gortner 2010a, Poets 2010b, Hentschel 2010b).

Intubationskriterien:

Eine wichtige Zielvariable ist die im weiteren Verlauf erforderliche Intubation. Dabei gibt es mehrere Indikatoren welche den behandelnden Arzt zur Anwendung einer Intubationstherapie bewegen können: Zum Einen ist eine Intubation angezeigt wenn ein Kind direkt postnatal ein schweres respiratorisches Versagen erleidet. Zum Anderen kann es später zu Situationen kommen, die eine Intubation erfordern. Dazu bewertet der behandelnde Arzt klinische Zeichen, Blutgasanalysen, transkutane Blutsauerstoffmesswerte und radiologische Veränderungen der Lunge. Es gibt bis jetzt keine einheitlich akzeptierten Grenzen der Blutgaswerte, die obligatorisch eine Intubation erforderlich machen (Gortner 2010b). Die Intubation als Erstversorgung wird in dieser Studie als Intubation nach spätestens fünf Minuten postnatal gewertet. Die Intubation im Kreissaal beinhaltet alle Kinder welche noch im Kreissaal intubiert wurden, also auch die Kinder die durch eine Intubation erstversorgt wurden.

Surfactant-Substitution:

Die Lunge muss nach der Geburt in sehr kurzer Zeit belüftet und zum Gasaustausch offengehalten werden. Beim Einatmen entsteht in der Lunge ein Unterdruck, der die Alveolen belüftet. Beim Ausatmen lässt der Unterdruck nach und elastische Fasern bringen diese passiv zurück zur Atemruhelage. Alveolen würden kollabieren wenn sie nicht durch Surfactant offengehalten würden. Dieser reduziert die Oberflächenspannung auf den dünnen Alveolarwänden und sorgt dafür, dass die einzelnen Alveolen und Bronchiolen bei intrapulmonalem Druckabfall offen bleiben. Dieser Mechanismus funktioniert bei Frühgeborenen oft nicht ausreichend, da das Lungengewebe noch keine ausreichenden Mengen Surfactant bilden kann.

Surfactant ist seit ca. zwanzig Jahren als Medikament verfügbar, kann jedoch nur

über die Atemwege, in der Regel durch endotracheale Intubation, verabreicht werden. Bei Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs muss deshalb intubiert und gewichtsadaptiert Surfactant verabreicht werden. Man weiß aus Studien, dass die Applikation von Surfactant häufig eine signifikante Verbesserung des Gasaustausches zur Folge hat und häufig eine rasche Reduktion der Beatmungsintensität erlaubt. Studien zeigen auch, dass die frühzeitige Applikation von Surfactant die Häufigkeit von Air-leaks (Pneumothorax, PIE und Pneumoperikard) reduziert (Soll 1999, Gortner 2010c).

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD):

Eine befürchtete Spätkomplikation ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Dies ist eine Erkrankung des Lungenparenchyms bei der eine Fibrosierung der Alveolarstruktur und eine Rarefizierung der Alveolen eintritt.

Den größten Einfluss bei der Entstehung einer BPD haben Parameter wie der Beatmungsdruck (Barotrauma) und die Sauerstofftoxizität (Mosca et al. 2011). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass nicht nur der Druck sondern auch das Atemzugvolumen seinen Teil zur Beanspruchung der Lunge beiträgt. Dabei wurde beobachtet, dass eine Lungenschädigung bereits bei einer geringen Anzahl an Beatmungszügen mit hohen Tidalvolumina auftritt (Volutrauma) (Thome 2010, Rüdiger 2010a). Zusätzlich zur beatmungsassoziierten Schädigung können pulmonale Inflammation oder genetische Faktoren zur Entstehung einer BPD beitragen.

In unserer Studie wird die Definition fortbestehenden Sauerstoffbedarfs 36 Wochen postmenstruell verwendet um eine mittels Pulsoxymetrie gemessene arterielle Sauerstoffsättigung von über 90 % zu erreichen.

Apgar-Score

Der Apgar-score ist eine Punkteskala, mit dem der behandelnde Arzt für ein Neugeborenes die Werte 0 bis 10 vergeben kann. Damit lässt sich der klinische Zustand eines Neugeborenen standardisiert bewerten. In Tabelle 1 ist die Systematik der Punktevergabe aufgeführt.

Vorzeitiger Blasensprung:

Bei der Zielvariablen „vorzeitiger Blasensprung“ sollte korrekterweise unterschieden werden zwischen einer ≤ 6 Stunden vor der Geburt eröffneten Fruchtblase und einer schon ≥ 6 Stunden vor der Geburt gesprungenen Fruchtblase, da das Risiko einer Amnioninfektion erst ab 6 Stunden nach Fruchtblaseneröffnung signifikant ansteigt. Dies war durch unzureichende Dokumentation in den Patientenakten nicht immer möglich. Somit wurde nur zwischen vorzeitig gesprungener Fruchtblase und bei Geburt eröffneter Fruchtblase unterschieden was die Aussagekraft dieses Parameters vor allem hinsichtlich der Gefahr einer Amnioninfektion einschränkt.

Tabelle 1: Apgar Score (Kretz, Schäffer 2007)

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Herzfrequenz	kein Herzschlag	unter 100/min.	über 100/min.
Atemanstrengung	keine	unregelmäßig, flach	regelmäßig, Kind schreit
Reflexe	keine	grimassieren	kräftiges Schreien
Muskeltonus	schlaff	leichte Beugung der Extremitäten	aktive Bewegung der Extremitäten
Farbe	zyanotisch, blass	Stamm rosig, Extremitäten zyanotisch	gesamter Körper rosig

Tabelle 1 zeigt das von Virginia Apgar entwickelte Punkteschema, das eine standardisierte Beurteilung über den klinischen Zustand eines Neugeborenen ermöglicht. Jeweils nach einer Minute, nach 5 Minuten und nach 10 Minuten ab Geburt wird aus der Tabelle für jedes der 5 Kriterien: Herzfrequenz, Atemanstrengung, Reflexe, Muskeltonus und Farbe, Punkte von 0 bis 2 vergeben, diese werden anschliessend zusammengezählt und ergeben den Apgarwert. Gesunde Neugeborene haben eine Minute nach Geburt einen Apgarwert von 9 oder 10, bei einem Einminutenapgarwert unter 5 besteht akute Lebensgefahr.

Ureaplasmen im Vaginal/Trachealsekret:

Dieser Erreger kann Ursache einer Frühgeburtlichkeit sein, da er häufig zur Chorioamnionitis und zum vorzeitigen Blasensprung führt. Es kann bei diesen Infektionen außerdem zum Abort oder einer Totgeburt kommen.

Bei Frühgeborenen kann dabei durch langanhaltende Infektion mit entsprechender Pneumonie eine Bronchopulmonale Dysplasie entstehen (Roos 2003).

Chlamydien im Vaginal/Trachealsekret:

Chlamydien können eine Frühgeburt auslösen. Sie sind zusätzlich Ursache von Pneumonien und Konjunktividen bei Frühgeborenen. Diese Pneumonien verlaufen in der Regel mit Husten, jedoch ohne Fieber. Röntgenologisch kann man typischerweise eine beidseitige Lungenüberblähung erkennen (Schulze 2010).

Sepsis:

Die manifeste Sepsis wurde in unserer Studie als positive Blutkultur in den ersten drei Lebenstagen definiert „early onset sepsis“. Nosokomiale Sepsen wurden nicht mit einbezogen.

Oligohydramnion:

Dieser Begriff steht für eine verminderte Amnionflüssigkeit im Verhältnis zum Gestationsalter. Grund hierfür kann eine geringere Bildung oder der Abgang von Amnionflüssigkeit sein. Dabei besteht die Gefahr einer intrauterinen Wachstumsverzögerung. Am Ausmaß der Wachstumsverzögerung ist festzumachen ob eine Intervention nötig ist (Hummler 2010).

Anhydramnion:

Dieser Parameter beschreibt ein Fehlen von Amnionflüssigkeit unabhängig vom Gestationsalter. In den ersten zwei Trimestern hat eine Schwangerschaft mit dieser Diagnose eine ungünstige Prognose, da es oftmals zu einer Wachstumsverzögerung und auch zur Unterentwicklung der fetalen Lunge, der sogenannten Lungenhypoplasie kommt (Hummler 2010).

Small for gestational age (SGA):

Die Zielvariable SGA ist ein Wert, der beim Neugeborenen ein zu geringes Geburtsgewicht in Bezug zum Gestationsalter ausdrückt und international standardisiert mit einem Gewicht unter der 10. Gewichtspercentile definiert ist (Höhn 2007b).

Mehrlinge:

Da es in den untersuchten Jahren nur Einlings- und Zwillingsgeburten gab, ist der Begriff Mehrlinge in der Studie mit Zwillingen gleich zu setzen.

Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH):

Eine intracerebrale Hirnblutung findet sich typischerweise bei Frühgeborenen. Deren Schweregrad ist proportional zur Reife des Kindes. Wenn die Blutung in die Ventrikel einbricht spricht man von einer intraventrikulären Hirnblutung. Dabei ist der Schweregrad 1 gekennzeichnet durch eine subependymale Blutung, bei Schweregrad 2 ist das Ependym rupturiert, Blut gelangt in den Seitenventrikel. Wenn die Blutung stärkere Ausmaße annimmt und den Ventrikel dilatiert, kennzeichnet das Schweregrad 3. Eine intraparenchymatöse Blutung mit hämorrhagischer Infarzierung des Hirngewebes durch Obstruktion der Vena terminalis wird als Schweregrad 4 bezeichnet.

Ursachen für eine intraventrikuläre Blutung können z.B. eine Hypoxie, eine Azidose, maschinelle Beatmung und ein Pneumothorax sein. Aus einer intraventrikulären Blutung kann sich ein posthämorrhagischer Hydrocephalus mit intracerebraler Druckerhöhung entwickeln, welcher chirurgisch drainiert werden muss.

Grad 3 bis 4 verursachen bei Frühgeborenen häufig klinische Symptome, die sich in erhöhtem Sauerstoff,- bzw. Ventilationsbedarf, Apnoen, Krampfanfällen oder muskulärer Hypotonie äußern können (Höhn 2007c, Muntau 2009b).

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL):

Bei der PVL liegt eine Schädigung der weißen Substanz des Gehirns vor, die vornehmlich im frühen dritten Trimenon entsteht und eine typische Komplikation bei Frühgeborenen ist. Angenommen wird, dass sie durch hypoxisch-ischämische, infektiöse oder hämorrhagische Ursachen bedingt sein kann. Die PVL ist eine der Ursachen für eine Cerebralparese, die wiederum je nach Ausmaß des Hirnschadens in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden kann. Eine sehr ausgeprägte Form der Schädigung kann eine schwere geistige Behinderung und cerebrale Sehstörung, sowie eine spastische Tetraparese zur Folge haben (Muntau 2009d, Koletzko, Kröner 2009b).

Frühgeborenenretinopathie (ROP)

Diese Erkrankung beschreibt eine multifaktorielle vasoproliferative Netzhauterkrankung welche hauptsächlich von der Unreife eines Kindes abhängig ist und in schweren Fällen zur Erblindung des Frühgeborenen führen kann. Risikofaktoren sind die retinale Hyperoxie, Hyperkapnie und Blutaustauschtransfusionen.

Damit die Retinopathie bei Frühgeborenen nicht übersehen wird, müssen regelmäßig augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden. Bei dieser Erkrankung gibt es ebenfalls verschiedene Schweregrade, welche von 1 bis 5 eingeteilt werden. Stufe 5 bezeichnet dabei die komplette Netzhautablösung (AWMF-Leitlinien 2007). Eine Prävention besteht in der fortlaufenden Überwachung der Sauerstoffzufuhr bei der maschinellen Beatmung, sodass keine beatmungsassoziierten Hyperoxien an der Retina entstehen können.

Es gibt drei mögliche Therapieansätze: Die am häufigsten angewandte Lasertherapie, die Gefäßneubildungen verhindert, die Zerklage und die Kryotherapie (Muntau 2009e,

Koletzko, Kröner 2009a).

Zeit bis das Geburtsgewicht erreicht wurde:

Ein Neugeborenes nimmt in der Regel in den ersten Lebenstagen etwas an Gewicht ab, bei Frühgeborenen ca. 5 - 15 % des Körpergewichtes, bevor es wieder zunimmt. Die Anzahl an Tagen bis das ursprüngliche Geburtsgewicht wieder erreicht wird, ist ein guter Parameter um abzuschätzen wie schnell sich die Kinder adaptieren und Nährstoffe verwerten können. Ein Frühgeborenes leidet grundsätzlich auch an einer Unreife des Gastrointestinaltraktes, was die Aufnahme von Nährstoffen erschwert. Außerdem ist es bedingt durch eine Komorbidität wie z.B. eine Sepsis, Kreislaufinstabilität oder eine NEC oftmals erheblich schwieriger eine ausreichende Ernährung und damit auch eine Gewichtszunahme zu erreichen (Fusch 2010).

Nahrung voll aufgebaut

Der Parameter „Nahrung voll aufgebaut“ wurde in dieser Studie definiert durch den ersten Tag, an dem ein Kind keine intravenösen Nährlösungen mehr benötigte.

Fehlbildungen mit Relevanz für die Prognose:

Dabei wurden vor allem die Fehlbildungen erfasst, welche die pulmonale Morbidität eines Frühgeborenen entscheidend negativ beeinflussen können, sowie prognoselimitierende Fehlbildungen, also solche die so schwerwiegend sind, dass bei den betroffenen Kindern in der Klinik keine kurative Versorgung angestrebt wurde.

2.6 Allgemeine Statistik

Proportionen werden mit χ^2 -Tests, bzw. Fisher-Exakt-Tests analysiert, kontinuierliche Variablen mit Wilcoxon rank-sum tests. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 und eine beidseitige Testung festgelegt.

Alle Angaben von kontinuierlichen Variablen beziehen sich auf median (min.-max.). Bei den Angaben von Proportionen beziehen sich diese immer auf die gesamte Gruppe; bei Datenlücken ist die entsprechend geringere Patientenzahl angegeben.

Um für potentielle Confounder (Geschlecht, Gestationsalter, SGA-Status, Verwendung antenataler Steroide und Mehrlingsstatus) zu korrigieren wird beim Überprüfen der Risikofaktoren für Air-leaks eine logistische Regression durchgeführt.

In unserer Regressionsanalyse ist die Anzahl der Confounder, die wir zur Risikofaktorenanalyse heranziehen wollten durch die Gruppengröße der Air-leak Kinder beschränkt. Bei einer Anzahl von 63 Studienkindern in der Air-leak Gruppe wurde festgestellt, dass maximal 6 potentielle Confounder in die Analyse einbezogen werden. Es gab mehr als 6 Variablen die in der univariaten Analyse statistische Signifikanz aufwiesen. Aus diesen wählten wir die 6 Variablen, die für Air-leaks die größte klinische Relevanz bedeuteten aus.

2.7 Poweranalyse

Interessierende Zielvariablen beim Vergleich mit der COIN Studie sind die akute Lungenschädigung in Form eines Pneumothorax (9,1 % der Kinder in der CPAP Gruppe der COIN-Studie) bzw. die BPD als chronische Schädigung (29,3 % der Kinder in der CPAP Gruppe der COIN-Studie). Bei einem Alpha-Fehler von 0,05 hätte eine Gruppengröße der Ulmer Kinder von 300 Kindern eine Power von > 90 % einen signifikanten Unterschied von 100 % relativ bei der Zielvariable Pneumothorax bzw. von 50 % relativ bei der Zielvariable BPD zu erkennen.

In den Behandlungsjahren 2005-2009 wurden in der Ulmer Neonatologie 330 Frühgeborene < 28+6 SSW behandelt, sodass beschlossen wurde diese 5 Jahrgänge zu untersuchen.

2.8 Vergleich mit der COIN-Studie

Die Studie „Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants“, kurz COIN-Studie, ist eine große randomisierte Studie, bei der ein non-invasives Beatmungsverfahren (CPAP) mit einem proaktiven Vorgehen (Intubation und Surfactantverabreichung) verglichen wurde.

Ein Vergleich von Outcome-Variablen des Ulmer Kollektivs bietet sich deshalb an, weil in der COIN-Studie erstmals ein großes Kollektiv von Frühgeborenen mit einem non-invasiven Verfahren (CPAP) mit dem Ziel der Vermeidung von Beatmung unterstützt wurde - ein Ziel, das in Ulm seit vielen Jahren verfolgt wird, allerdings ohne dass je eine kontrollierte Studie durchgeführt wurde.

Für den Vergleich mit der COIN-Studie haben wir folgende Gruppen definiert: Gruppe 1 entspricht dem Kollektiv der COIN-Studie welches mit CPAP erstversorgt wurde ($n = 307$). Gruppe 2 umfasst die primär intubierten Kinder der COIN-Studie ($n = 303$) und Gruppe 3 ist das Ulmer Kollektiv ($n = 166$).

Es wurde ein Vergleich anhand der Zielvariablen der COIN-Studie durchgeführt. Dabei wurden erfasst: Die Häufigkeit einer Surfactantbehandlung, die Häufigkeit einer Methylxantinbehandlung, die Zeitdauer während der ein Kind irgendeine Art der Beatmungshilfe benötigte, die Anzahl der Intubationstage, die Anzahl der CPAP Tage, die Zeitdauer der Applikation von Sauerstoff, die Zeitdauer bis zum Erreichen des Geburtsgewichtes, die Zeitdauer bis zur vollen enteralen Ernährung, die Hospitalisierungszeit, die Häufigkeit an Komplikationen bei der Beatmung, im Einzelnen Pneumothorax, PIE, IVH Grad 3 und 4, PVL, Nekrotisierende Enterokolitis Grad 2 bis 3, Frühgeborenenretinopathie, persistierender Ductus arteriosus (ligiert und nicht ligiert), BPD, die Anzahl an Kindern die mit Sauerstoff entlassen wurde, die Häufigkeit einer postnatalen Behandlung der Kinder mit Corticoiden, die Anzahl der Kinder die gestorben sind und die Anzahl der Kinder die eine BPD entwickelt haben und gestorben sind.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse des Ulmer Kollektivs

Zu unserem untersuchten Ulmer Patientenkollektiv gehören alle frühgeborenen Kinder die zwischen dem 10. November 2004 und dem 17. August 2009 in der Ulmer Uniklinik zur Welt kamen, ein Gestationsalter $\leq 28 + 6$ SSW hatten ($n = 302$) und keine prognoselimitierende Fehlbildung ($n = 5$) aufwiesen (Tab.2). Das ist eine Anzahl von 297 Fällen. Da nicht in jeder Patientenakte die für die Studie relevanten Daten dokumentiert wurden gibt es einige Zielgrößen bei denen n kleiner als 297 ist.

Tabelle 2 listet die prognoselimitierenden Fehlbildungen in unserem Kollektiv auf. Andere Fehlbildungen wie z.B. Trisomie 13 und 18, Vacterl-Assoziation, hypoplastisches Linksherz, Immundefekte, Zwerchfellhernie oder schwere Stoffwechselerkrankungen sind im oben genannten Zeitraum und innerhalb des interessierenden Gestationsalters nicht aufgetreten.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit von Air-leaks bei allen unseren Studienkindern. Da Pneumothoraces und pulmonal interstitielle Emphyseme relativ häufig gemeinsam auftraten ergab sich in der Summe eine geringere Anzahl an Patienten mit Air-leaks.

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit von Air-leaks im untersuchten Zeitraum, 10. November 2004 bis 17. August 2009.

Die Röntgenbilder der Kinder aus den Jahren 2007-2009 wurden, wie im Abschnitt „Datenerhebung“ beschrieben, zusätzlich zur Diagnose „PIE“ aus der Akte, von einem erfahrenen Neonatologen nachbefundet. Dabei wurden weitere 6 Fälle gefunden, die in den Arztbriefen nicht erfasst waren. Zur Auswertung der Daten im Rahmen dieser Studie wurden PIEs, welche zum Zeitpunkt ihres Klinikaufenthaltes diagnostiziert wurden ($n = 38$), mit den nachträglich diagnostizierten PIEs ($n = 6$) zusammengefasst.

Tabelle 2: Prognoselimitierende Fehlbildung (n = 5)

Art der Fehlbildung	n (%)
Hydrops fetalis	4 (1,3 %)
Lungenhypoplasie	2 (0,7 %)

Tabelle 2 listet die Anzahl (n) der prognoselimitierenden Fehlbildungen bei Patienten mit und ohne Air-leaks in Prozent auf, die in unserem Kollektiv im untersuchten Zeitraum: 10. November 2004 bis 17. August 2009 an der Universitätsklinik Ulm aufgetreten sind. Da es ein Kind gab, das eine Lungenhypoplasie und einen Hydrops fetalis hatte, sind es in der Summe nur 5 Kinder (1,7%), die aufgrund von Fehlbildungen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3: Demographische Daten Gesamtkollektiv (n = 297)

Parameter	Patienten n (%) oder Median (Min. - Max.)
Geburtsgewicht [g]	790 (265 - 1660)
Gestationsalter in Tagen	182 (157 - 202)
Männliche Kinder	161 (54,2%)
Weibliche Kinder	136 (45,8 %)
Small for gestational age	35 (11,8 %)
Mehrlinge	82 (27,6 %)
Sectio	228 (77,0 %)

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die demographischen Daten der untersuchten Population, angegeben in Anzahl (n) und Prozent oder in Median mit Maximum und Minimum.

Tabelle 4: Air Leaks des Gesamtkollektivs (n = 297)

Parameter	Patienten n (%)
Pneumothorax	32 (10,8 %)
PIE (Pulmonal interstitielles Emphysem)	44 (14,8 %)
Pneumoperikard	1 (0,3 %)
Patienten mit Air-leaks*	63 (21,2 %)

* Pneumothorax und / oder PIE und / oder Pneumoperikard

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit, Anzahl (n) in Prozent, von Air-leaks bei allen unseren Studienkindern.

Tabelle 5: Air-leak Häufigkeit nach Gestationsalter

Woche* :	< 24	24	25	26	27	28
Pneumothorax	7	4	4	8	3	6
Pulmonales interstitielles Emphysem	9	7	12	6	3	7
Pneumoperikard	0	0	0	1	0	0
alle Air-leaks	16	11	16	15	6	13

* abgeschlossene SSW

In Tabelle 5 ist dargestellt welche und wie viele Air-leaks in der jeweiligen Schwangerschaftswoche (SSW <24 und jeweils 24 bis 28) vorkamen.

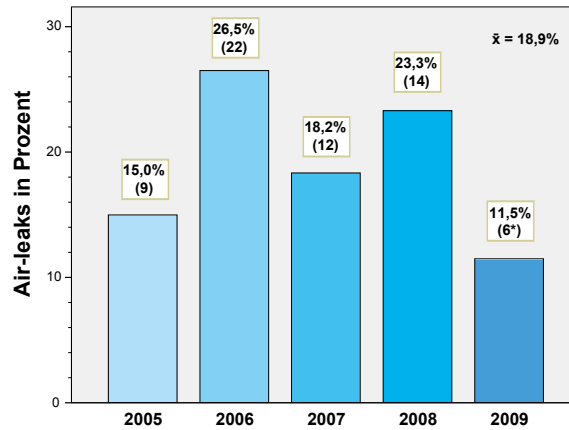


Abbildung 1: Air-leak Häufigkeit in Prozent und in absoluter Anzahl im Verlauf des Studienzeitraums - Geburtsjahrgänge von 2005 bis 2009. Die Kinder aus dem Jahr 2004 wurden nicht berücksichtigt, da nur Daten von November 2004 bis Dezember 2004 in unserer Analyse sind. (*) Da in 2009 nur Daten bis August vorhanden waren, wurden Prozent und Anzahl auf das gesamte Jahr hochgerechnet. Im Durchschnitt erkrankten über die Jahre 2005-2009 18,9% an Air-leaks.

Tabelle 6: Demographische Daten der Air-leak / Nicht-Air-leak Gruppen

Parameter	Patienten mit Air-leaks (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Werte
Geburtsgewicht [g]	740 (470 - 1410)	808 (265 - 1660)	0,218
Gestationsalter in Tagen	178 (162 - 201)	184 (157 - 202)	0,007
Männliche Kinder	36 (57,1 %)	125 (53,4 %)	0,598
Weibliche Kinder	27 (42,9 %)	109 (46,6 %)	0,598
Small for gestational age	5 (7,9 %)	30 (12,8 %)	0,286
Mehrlinge	24 (38,1 %)	58 (24,8 %)	0,036

In Tabelle 6 sind die demographischen Charakteristika in Anzahl (n) und Prozent der beiden Gruppen (Patienten mit und ohne Air-leaks) des Ulmer Kollektivs dargestellt. Der zugehörige p-Wert befindet sich in Spalte 3.

Tabelle 7: Perinatale Variablen

Parameter	Patienten mit Air-leaks (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Wert
Betamethasongabe pränatal (inkl. inkomplette Zyklen)	44 / 63 (69,8 %)	199 / 233 (85,4 %)	0,004
Vorzeitiger Blasensprung	27 / 62 (43,5 %)	74 (31,6 %)	0,078
Sectio caesarea	49 / 62 (79,0 %)	179 (76,5 %)	0,673
Oligohydramnion	3 / 62 (4,8 %)	9 (3,8 %)	0,720
Anhydramnion	9 / 62 (14,5 %)	11 (4,7 %)	0,006
Ureaplasmen / Chlamydien im Vaginal,- oder Trachealsekret	8 (12,7 %)	21 (9,0 %)	0,377

Tabelle 7 vergleicht perinatologische Variablen aus Schwangerschaft und Geburt der Gruppe mit Air-leaks gegenüber der Gruppe ohne Air-leaks in Anzahl (n) und Prozent. Der zugehörige p-Wert befindet sich in Spalte 3.

In Tabelle 6 sind die demographischen Charakteristika der beiden Gruppen (Patienten mit und ohne Air-leaks) des Ulmer Kollektivs dargestellt.

Die Verteilung von männlichen und weiblichen Kindern war in den beiden Gruppen gleich. Auch das Geburtsgewicht und die Häufigkeit der Diagnose SGA war in den beiden Gruppen annähernd gleich häufig.

Kinder mit Air-leaks hatten ein signifikant geringeres Gestationsalter und waren häufiger Mehrlinge (Abb. 2a)).

Tabelle 7 enthält perinatologische Variablen aus Schwangerschaft und Geburt.

Der vorzeitige Blasensprung, die Entbindung per Sectio, das Auftreten eines Oligohydramnions und die Besiedelung des Feten / der Mutter mit Ureaplasmen oder Chlamydien zeigte keine unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen. Kinder mit Air-leaks hatten seltener perinatal eine Betamethasonbehandlung erhalten. Ein Anhydramnion ist bei den Müttern der Kinder mit Air-leaks häufiger aufgetreten (Abb. 2

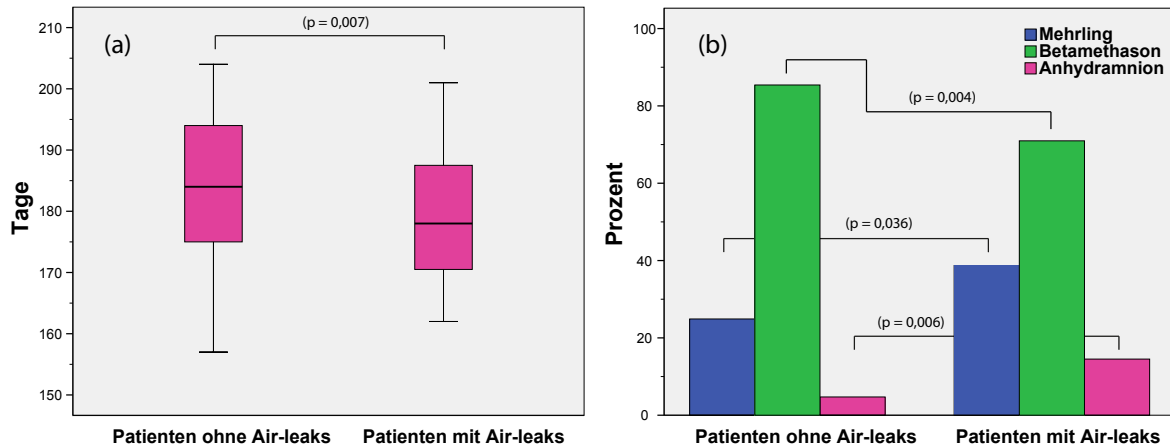


Abbildung 2:

- a) Gestationsalter in Tagen im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks. (Dies ist ein Boxplotmodell bei dem die farbige Box jeweils 50% der Daten beinhaltet. Die Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Whiskers befinden sich unterhalb und oberhalb der Box, sie enden oberhalb mit dem Maximum und unterhalb mit dem Minimum des Datensatzes.)
- b) Darstellung der Mehrlinge, Betamethasonanwendung und Auftreten von Anhydramnion in Prozent in der Gruppe mit Air-leaks im Vergleich zur Gruppe ohne Air-leaks.

b)).

In Abbildung 2 a) wird das Gestationsalter der Gruppe ohne Air-leaks der mit Air-leaks gegenübergestellt. Abbildung 2 b) zeigt die Häufigkeit von Mehrlingen, die Häufigkeit einer Betamethasongabe und die Häufigkeit eines Anhydramnions im Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.

Tabelle 8 stellt die Erstversorgung detailliert mit allen erfassten Einzelheiten zu pulmonalen Erstversorgungsmaßnahmen dar.

Der Apgarwert wurde wie üblich zur ersten, fünften und zehnten Minute nach der Geburt errechnet und kann Werte von 0 bis 10 erreichen (Tabelle 1). Dabei zeigt sich zwischen der Gruppe der Air-leak Kinder und der Gruppe ohne Air-leaks ein Unterschied des Apgarwertes zur 5. und 10. Minute.

Erweiterte Reanimationsmaßnahmen wie Herzdruckmassage und Epinephringabe sind häufiger bei den Kindern mit Air-leaks durchgeführt worden.

Während tendentiell in der Gruppe ohne Air-leaks häufiger nur zwei Blähmanöver angewendet wurden, haben die Patienten mit Air-leaks signifikant häufiger ein drittes Blähmanöver mit 30 cm H₂O erhalten (55,2 % vs. 36,7 %; $p = 0,014$).

Auch bei der Intubation, ganz egal zu welcher Zeit intubiert wurde, zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit Air-leaks wurden insgesamt häufiger intubiert, sowohl bei der Erstversorgung innerhalb der ersten fünf Lebensmi-

Tabelle 8: Parameter der Erstversorgung im Kreissaal

Parameter	Patienten mit Air-leaks (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Wert
Apgar 1 min.	5 (1 - 9)	5 (0 - 10)	0,204
Apgar 5 min.	8 (2 - 10)	9 (1 - 10)	0,003
Apgar 10 min.	9 (5 - 10)	9 (3 - 10)	0,015
Herzdruckmassage	9 (14,3 %)	11 (4,7 %)	0,007
Epinephrin	16 / 62 (25,8 %)	17 (7,3 %)	0,000
Blähmanöver erhalten	58 (92,1 %)	218 (93,2 %)	0,763
Blähmanöver 0x	5 (7,9 %)	16 (6,8 %)	0,763
Blähmanöver 1x	6 / 58 (10,3 %)	32 / 218 (14,7 %)	0,381
Blähmanöver 2x	20 / 58 (34,5 %)	105 / 218 (48,2 %)	0,061
Blähmanöver 3x	31 / 58 (53,4 %)	79 / 218 (36,2 %)	0,024
Blähmanöver 4x	1 / 58 (1,7 %)	1 / 218 (0,5 %)	0,380
Blähmanöver 5x	0 / 58 (0,0 %)	1 / 218 (0,5 %)	1,000
Blähmanöver mit 20 cm H ₂ O	58 / 58 (100 %)	218 / 218 (100 %)	0,517
Blähmanöver mit 25 cm H ₂ O	51 / 58 (87,9 %)	178 / 218 (81,7 %)	0,450
Blähmanöver mit 30 cm H ₂ O	32 / 58 (55,2 %)	80 / 218 (36,7 %)	0,014
Blähindex	1125 (0 - 1575)	675 (0 - 1725)	0,054
Blähgruppe 1	11 (17,5 %)	48 (20,5 %)	0,590
Blähgruppe 2	20 (31,7 %)	106 (45,3 %)	0,053
Blähgruppe 3	32 (50,8 %)	80 (34,2 %)	0,016

Rachen IMV (Intermittant Mandatory Ventilation)	35 (55,6 %)	145 / 233 (62,2 %)	0,336
Intubation	63 (100 %)	171 (73,1 %)	< 0,001
Intubation bei der Erstversorgung ($\leq 5min.$)	34 (54,0 %)	60 (25,6 %)	< 0,001
Intubation im Kreissaal	36 (57,1 %)	82 (35,0 %)	0,003

Tabelle 8 stellt die Erstversorgung detailliert mit allen erfassten Einzelheiten zu pulmonalen Erstversorgungsmaßnahmen in Anzahl (n) und Prozent dar. Der zugehörige p-Wert befindet sich in Spalte 3.

nuten als auch im Verlauf der Kreissaalversorgung.

Alle anderen Variablen der Tabelle 8 wiesen keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit Air-leaks und der Gruppe ohne Air-leaks auf.

In Abbildung 3 wird in vier Einzelabbildungen a), b), c) und d) die Air-leak Gruppe der Gruppe ohne Air-leaks anhand von verschiedenen Parametern gegenübergestellt. In Abbildung 3 a) sieht man die Blähindices im Gruppenvergleich. Abbildung 3 b) zeigt die Häufigkeit des dreimaligen Blähens, des Blähmanövers mit 30 cmH₂O und der Blähgruppe 3 in beiden Gruppen. Abbildung 3 c) zeigt die Apgarwerte der beiden Gruppen die bei einer, fünf und zehn Minuten gemessen wurden. Abbildung 3 d) zeigt die Häufigkeit der Intubation (unabhängig vom Zeitpunkt der Intubation), die Häufigkeit der Intubation als Erstversorgung (Intubation bei $\leq 5min.$ ab Geburt), der Intubation im Kreissaal und der Anwendung von CPAP in beiden Gruppen.

Tabelle 9 zeigt die Parameter während der Intensivtherapie der Patienten. Sie umfasst die Beatmungsparameter und die Medikationen in der Zeit nach der Geburt.

Eindeutige Unterschiede gab es zwischen den beiden Gruppen bei der Intubation am ersten Lebenstag und der Intubationsdauer. Die Gruppe mit Air-leaks wurde häufiger am ersten Lebenstag intubiert und im Verlauf auch länger über einen Tubus beatmet. Eine CPAP Beatmung im Verlauf, also nicht als Erstversorgung, war bei der Gruppe ohne Air-leaks häufiger angewendet worden. Die Gruppe mit Air-leaks wurde häufiger und mit einer höheren Dosis Surfactant behandelt. Die Verabreichung von Koffein und Theophyllin war wiederum bei der Gruppe ohne Air-leaks häufiger. Die Kinder der Gruppe ohne Air-leaks benötigten länger um ihr Geburtsgewicht wieder zu erreichen. Bei den übrigen Parametern der Intensivtherapie konnten keine Unterschiede zwischen

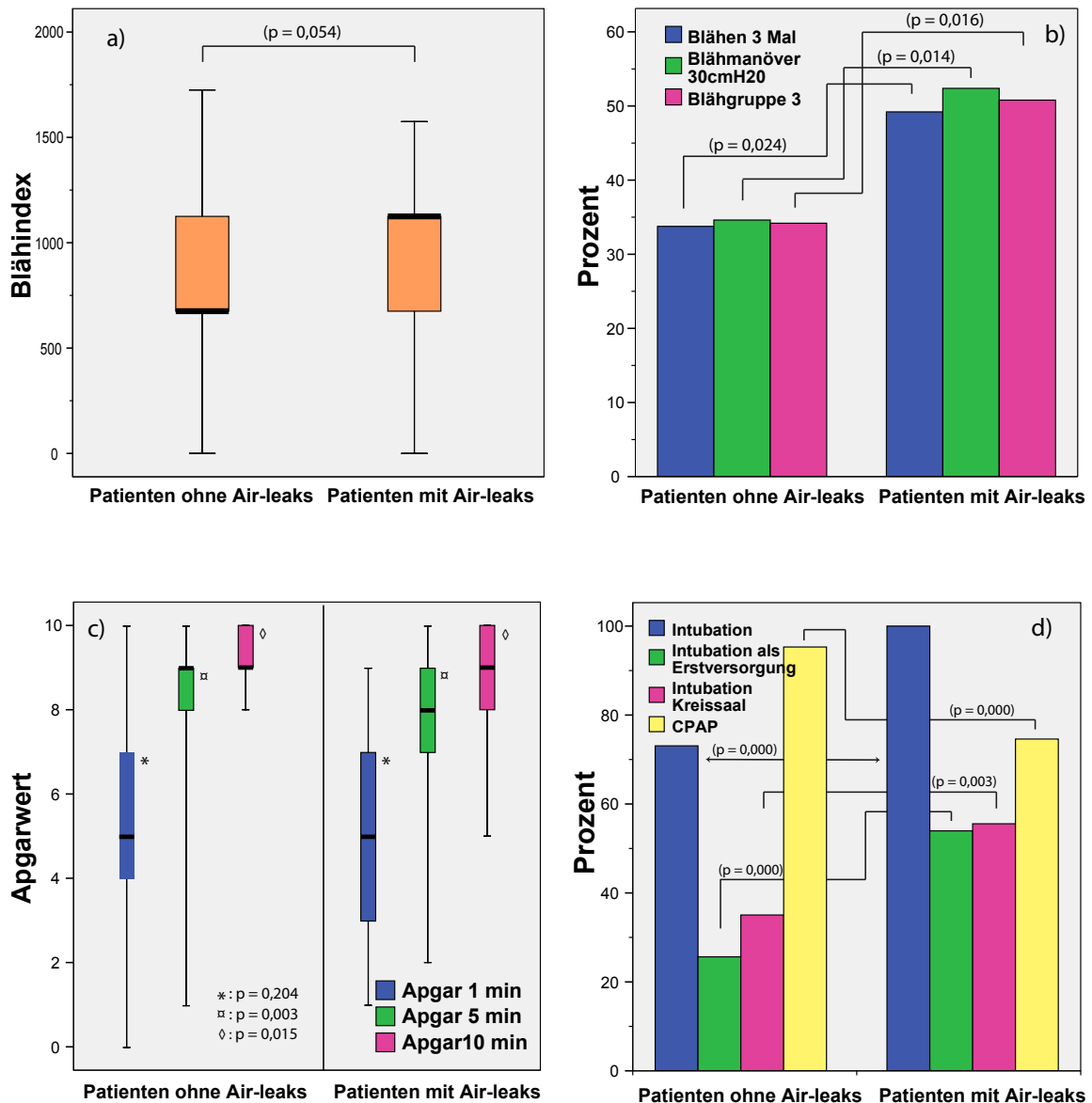


Abbildung 3:

Abbildung a) und c) sind Boxplotmodelle. Die farbige Box beinhaltet jeweils 50% der Daten. Die Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Whiskers befinden sich unterhalb und oberhalb der Box, sie enden oberhalb mit dem Maximum und unterhalb mit dem Minimum des Datensatzes.

- a) Blähindices im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks
- b) Häufigkeiten des dreimaligen Blähens, des Blähmanövers mit 30 cmH₂O und der Blähgruppe 3 im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.
- c) Apgarwerte bei 1, 5 und 10 Minuten im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.
- d) Häufigkeiten von Intubation, Intubation als Erstversorgung, Intubation im Kreissaal und CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)-Anwendung im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.

Tabelle 9: Parameter der Intensivtherapie

Parameter	Patienten mit Air-leaks (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Wert
Intubation am 1. Lebens-tag (nur intubierte Kinder)	57 / 62 (91,9 %)	137 / 171 (80,1 %)	0,033
Intubation am 2. Lebens-tag (nur intubierte Kinder)	4 / 62 (6,5 %)	14 / 171 (8,2 %)	0,787
Intubation am 3. Lebens-tag (nur intubierte Kinder)	1 / 62 (1,6 %)	6 / 171 (3,5 %)	0,678
Intubationsdauer [d]	14 (1 - 161)	6 (0 - 178)	< 0,001
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) im Verlauf	47 (74,6 %)	223 (95,3 %)	< 0,001
CPAP / Rachen-IMV (Intermittent Mandatory Ventilation) Dauer [d]	17 (0 - 108)	20 (0 - 81)	0,068
Letzter Tag mit Sauerstoff	45 (1 - 313)	42 (0 - 244)	0,474
Surfactant	60 (95,2 %)	145 (62,0 %)	< 0,001
Surfactant kumulative Dosis [mg/kg]	218 (0 - 1111)	110 (0 - 1321)	< 0,001
Coffein	39 (61,9 %)	196 (83,8 %)	< 0,001
Theophyllin	35 (55,6 %)	178 (76,1 %)	0,001
Hydrocortison postnatal	14 (22,2 %)	60 (25,6 %)	0,578
Dexamethason postnatal	2 (3,2 %)	2 (0,9 %)	0,199
Zeit bis Geburtsgewicht erreicht [d] (nur Überlebende)	7 (0 - 19)	10 (0 - 27)	0,007

Tabelle 9 zeigt die Parameter während der Intensivtherapie der Patienten. Sie umfasst die Beatmungsparameter und die Medikationen in Anzahl (n) und Prozent in der Zeit nach der Geburt.

den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

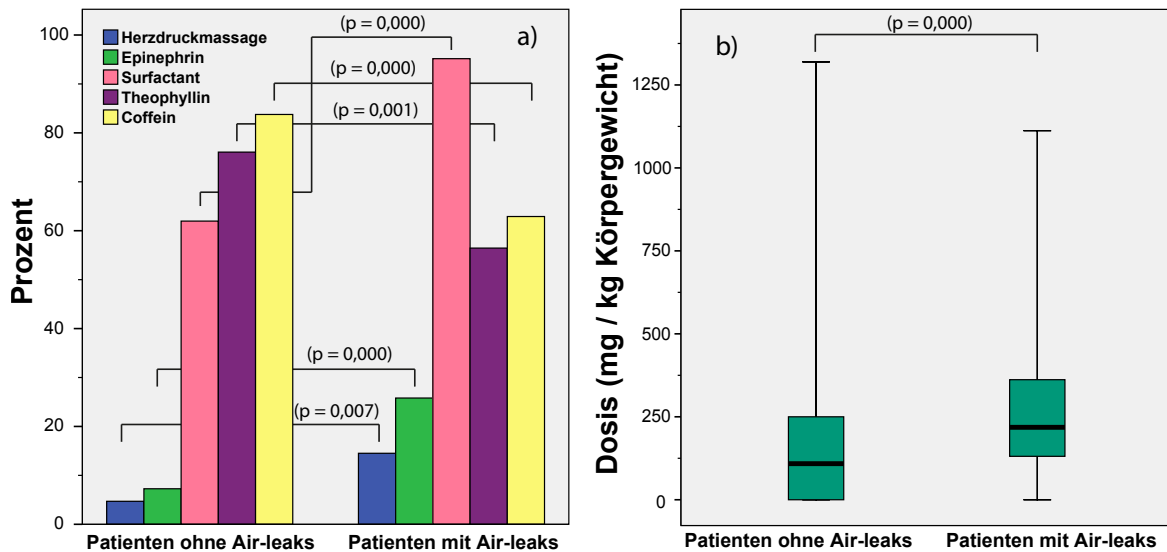


Abbildung 4:

- a) Häufigkeiten von Reanimationsmaßnahmen und Medikamente im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.
- b) Pro Kind verabreichte kumulative Surfactantdosis im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks. (Dies ist ein Boxplotmodell bei dem die farbige Box jeweils 50% der Daten beinhaltet. Die Linie innerhalb der Box ist der Median. Die Whiskers befinden sich unterhalb und oberhalb der Box, sie enden oberhalb mit dem Maximum und unterhalb mit dem Minimum des Datensatzes.)

In Tabelle 10 sind die Mortalität und Morbidität dargestellt.

Die Gruppe mit Air-leaks wies eine höhere Mortalität auf als die Gruppe ohne Air-leaks. Die Kinder aus der Gruppe mit Air-leaks erkrankten tendenziell häufiger an einer BPD. In der Gruppe mit Air-leaks erkrankten die Kinder auch häufiger an einer IVH und hatten häufiger eine höhergradige IVH (3.-4. Grad) und eine Sepsis. Alle weiteren Parameter in Tabelle 10 stellten sich zwischen den beiden Gruppen gleichermaßen dar.

Abbildung 4 a) zeigt die Häufigkeit einer Herzdruckmassage und die Häufigkeit der Verabreichung von Epinephrin, Surfactant, Theophyllin oder Coffein in der Air-leak Gruppe gegenüber der Gruppe ohne Air-leaks. Abbildung 4 b) zeigt die kumulative Surfactantdosis in mg/kg Körpergewicht welche die Kinder in der Air-leak Gruppe bzw. in der Gruppe ohne Air-leaks erhalten haben.

Abbildung 5 zeigt die Parameter Tod, BPD und Tod oder PBD im Vergleich zwischen der Air-leak Gruppe und der Gruppe ohne Air-leaks.

In Tabelle 11 wird ersichtlich unter welchen Bedingungen die Kinder entlassen wurden und wie sie sich bis dahin entwickelt haben.

Tabelle 10: Mortalität und Morbidität

Parameter	Patienten mit Air-leak s (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Wert
Tod	18 (28,6 %)	9 (3,8 %)	< 0,001
BPD (Bronchopulmonale Dysplasie)	21 / 60 (35,0 %)	54 / 224 (24,1 %)	0,089
Tod / BPD	39 / 60 (65,0 %)	62 / 224 (27,7 %)	< 0,001
Lungenblutung	8 (12,7 %)	13 (5,6 %)	0,092
IVH (Intraventrikuläre Hirnblutung)	34 (54,0 %)	75 (32,1 %)	0,001
IVH Grad 3 - 4	16 (25,4 %)	29 (12,4 %)	0,018
PVL (Periventrikuläre Leukomalazie)	1 (1,6 %)	3 (1,3 %)	1,000
ROP (Frühgeborenen-retinopathie)	18 (28,6 %)	65 (27,8 %)	0,901
ROP gelasert	2 / 18 (11,1 %)	16 / 65 (24,6 %)	0,135
ROP Zerklage	0 / 18 (0,0 %)	3 / 65 (1,3 %)	1,000
NEC (Nekrotisierende Enterokolitis) Grad 2 - 3	4 (6,3 %)	16 (6,8 %)	1,000
PDA (Persistierender Ductus arteriosus)	35 (55,6 %)	125 (53,4 %)	0,763
PDA ligiert	11 / 35 (31,4 %)	30 / 125 (24,0 %)	0,343
PDA Indometacin	26 / 35 (74,3 %)	94 / 125 (75,2 %)	0,875
Sepsis (positive Blutkultur)	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)	0,044
CRP (C-reaktives Protein) in den ersten 3 Tagen >20 mg / l	8 (12,7 %)	21 (9,0 %)	0,377

In Tabelle 10 sind die Mortalität und Morbidität in Anzahl (n) und Prozent dargestellt. Die zugehörigen p-Werte befinden sich in Spalte 3.

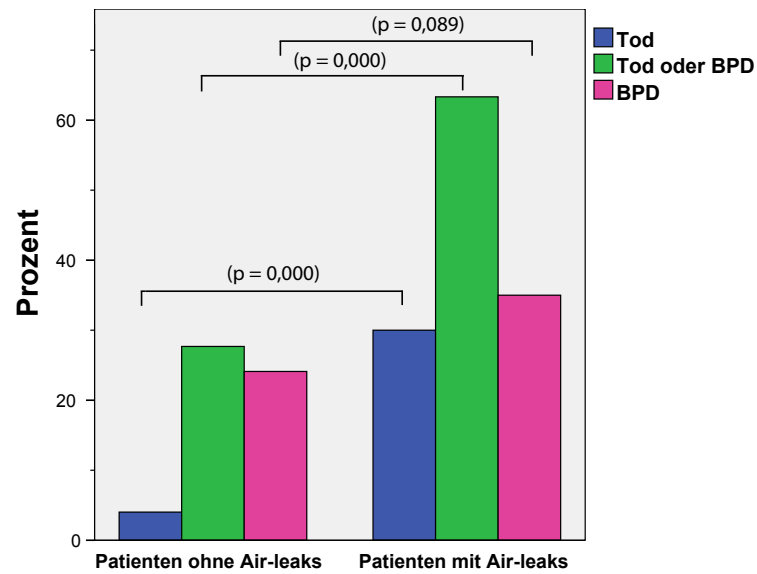


Abbildung 5: Häufigkeiten von Mortalität, BPD(Bronchopulmonale Dysplasie) sowie gemeinsames Auftreten von Mortalität und BPD im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks.

Die Kinder der Gruppe mit Air-leaks wurden im Median 19 Tage später entlassen. In der Gruppe mit Air-leaks war das Gewicht bei Entlassung signifikant höher und der Nahrungsaufbau dauerte tendentiell länger.

Tabelle 11: Sauerstoffbedarf bei Entlassung, Hospitalisierungsdauer, Parameter des Wachstums und der Ernährung

Parameter	Patienten mit Air-leaks (n = 63)	Patienten ohne Air-leaks (n = 234)	p-Wert
Entlassung mit Sauerstoff	5 / 61 (8,2 %)	16 / 222 (7,2 %)	0,794
Hospitalisierungsdauer [d]	105 (27 - 313)	86 (4 - 351)	0,443
Gewicht bei Entlassung [g]	2835 (1030 - 4760)	2600 (550 - 7570)	0,012
Kopfumfang [cm]	33 (25 - 38)	32 (24 - 40)	0,132
Körperlänge bei Entlassung [cm]	48 (38 - 58)	45 (34 - 64)	0,003
Nahrung voll aufgebaut (Lebenstag)	26 (8 - 60)	20 (8 - 200)	0,053

In Tabelle 11 wird ersichtlich unter welchen Bedingungen die Kinder entlassen wurden und wie sie sich bis dahin entwickelt haben. Die Daten dieser Tabelle mit Anzahl (n) und Prozenten bzw. der Median mit Maximum und Minimum beziehen sich hierbei nur auf die Überlebenden.

3.2 Logistische Regression

In die logistische Regression wurden diejenigen Variablen übernommen die zum einen a priori beeinflussbar sind (z.B. Applikation von pränatalen Steroiden), für die ein kausaler Zusammenhang möglich erscheint und die in der univariaten Analyse signifikant waren. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der logistischen Regression gelistet. Es wurden insgesamt sechs Variablen in die logistische Regression aufgenommen: die pränatale Betamethasongabe, die Surfactantverabreichung, die Epinephrinverabreichung, die Intubation im Kreissaal, das Gestationsalter und das Blähmanöver mit 30 cmH₂O. Die pränatale Betamethasongabe war mit einer niedrigeren Rate an Air-leaks assoziiert. Die Verabreichung von Surfactant und von Epinephrin im Kreissaal waren mit einem

signifikant höheren Risiko für Air-leaks assoziiert. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen dem Gestationsalter, der Intubation im Kreissaal, dem Blähmanöver mit einem Druck von 30 cmH₂O und dem Risiko Air-leak gefunden.

Tabelle 12: Logistische Regression - Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung von Air-leaks

Parameter	Signifikanz (p - Wert)	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Betamethasongabe pränatal	0,017	0,408 (0,196 - 0,851)
Surfactant	< 0,001	12,030 (3,387 - 42,723)
Epinephrin	0,003	3,557 (1,552 - 8,150)
Intubation im Kreissaal	0,266	0,657 (0,313 - 1,377)
GA (Gestationsalter in Tagen)	0,173	0,980 (0,951 - 1,009)
Blähmanöver 30 cm H ₂ O	0,208	1,531 (0,789 - 2,971)

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der logistischen Regression gelistet. Jeder Parameter wird mit einer Signifikanz(p-Wert) und der dazugehörigen Odds ratio (95% Konfidenzintervall) angegeben.

3.3 Vergleich mit der COIN Studie

In Tabelle 13 und Tabelle 14 sind die beiden Gruppen der COIN-Studie (CPAP-Gruppe und Intubations-Gruppe) den Ulmer Patienten gegenübergestellt.

Bezüglich der Beatmungsdauer (invasiv wie auch CPAP) gab es offenbar kaum Unterschiede zwischen beiden COIN-Behandlungsgruppen und dem Ulmer Kollektiv. Auffallend ist jedoch die für non-invasives Vorgehen relativ hohe Rate an Ulmer Kindern, die Surfactant erhielten. Keinen Unterschied fanden wir bei Parametern der Ernährung, der Gewichtsentwicklung in den ersten Lebenstagen und der Hospitalisierungsdauer.

Die Rate an Pneumothoraces ist der Rate in der COIN-Studiengruppe mit non-invasivem Vorgehen ähnlich. Auffallend ist jedoch die im Vergleich zu beiden COIN-Studiengruppen höhere Rate an PIE, sowie die höhere Rate an IVH im Ulmer Kollektiv.

Tabelle 13: Interventions,- und geographische Daten

Parameter	COIN CPAP n = 307	COIN Intubation n = 303	Ulmer Kollektiv n = 166
Surfactant Behandlung (%)	117 (38 %)	233 (77 %)	90 (54,2 %)
Methylxanthin Behandlung (%)	258 (84 %)	215 (71 %)	159 (95,8 %)
Anzahl der Tage mit Beatmung*	21 (7 - 14)	26 (7 - 45)	25 (7 - 41)
Anzahl der Tage mit invasiver Beatmung* (Intubation)	3 (0 - 11)	4 (1 - 14)	4 (0 - 12)
Anzahl der Tage mit CPAP Versorgung*	13 (4 - 30)	16 (3 - 32)	16 (4 - 29)
Anzahl der Tage mit Sauerstoffapplikation*	42 (17 - 71)	49 (27 - 75)	34 (8 - 57)
Anzahl der Tage bis zur vollen enteralen Ernährung	18 (12 - 28)	17 (11 - 29)	19 (14 - 28)
Anzahl der Tage bis das Geburtsgewicht erreicht wurde	13 (10 - 16)	13 (10 - 16)	10 (7 - 12)
Hospitalisierungsdauer in Tagen	74 (61 - 94)	79 (65 - 97)	79 (64 - 100)

*alle Beatmungszeiträume kumulativ

In Tabelle 13 sind die beiden Gruppen der COIN(Nasal CPAP or Intubation at Birth for very preterm Infants)-Studie (CPAP(Continuous Positive Airway Pressure)-Gruppe und Intubations-Gruppe) hinsichtlich Medikation, Beatmungsparametern und Ernährungsparametern sowie der Hospitalisierungsdauer den Ulmer Patienten gegenübergestellt.

Tabelle 14: Komplikationen

Parameter	COIN CPAP n = 307	COIN Intubation n = 303	Ulmer Kollektiv n = 166
Pneumothorax (%)	28 (9,1 %)	9 (3,0 %)	13 (7,8 %)
Pulmonales interstitielles Emphysem (%)	17 (5,5 %)	11 (3,6 %)	15 (9,0 %)
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3 oder 4 (%)	27 (8,9 %)	28 (9,3 %)	19 (11,4 %)
Periventrikuläre Leukomalazie (%)	9 (2,9 %)	12 (4,0 %)	1 (0,6 %)
Nekrotisierende Enterokolitis Grad 2 oder 3 (%)	12 (3,9 %)	15 (5,0 %)	8 (4,8 %)
Frühgeborenen Retinopathie (%)	163 (53,1 %)	180 (59,4 %)	34 (20,5 %)
Persistierender Ductus arteriosus (%)	99 (32,4 %)	112 (37,0 %)	84 (50,6 %)
Persistierender Ductus arteriosus ligiert (%)	47 (15,2 %)	54 (17,9 %)	12/84 (14,3 %)
Entlassung mit Sauerstoff (%)	23 (7,6 %)	29 (9,5 %)	10/159 (6,3 %)
Postnatale Corticosteroidbehandlung (%)	39 (12,7 %)	40 (13,2 %)	37 (22,3 %)
Tod bis 36 Wochen p.m.	20 (6,5 %)	18 (5,9 %)	2 (1,2 %)
BPD (Bronchopulmonale Dysplasie)	84 / 287 (29,3 %)	100 / 285 (35,1 %)	31/161 (19,3 %)
BPD oder Tod bis 36 Wochen p.m.	104 (33,9 %)	118 (38,9 %)	33/161 (20,5 %)

In Tabelle 13 sind die Morbidität und Mortalität der beiden Gruppen der COIN(Nasal CPAP or Intubation at Birth for very preterm Infants)-Studie (CPAP(Continuous Positive Airway Pressure)-Gruppe und Intubations-Gruppe) den Ulmer Patienten gegenübergestellt.

4 Diskussion

In den letzten Jahrzehnten ist es der Medizin gelungen durch eine fortschreitende Erstversorgungs- und Beatmungsstrategie immer unreifere Kinder erfolgreich zu therapieren. Zugleich ergaben sich dadurch jedoch neue Probleme und Komplikationen, die diese extrem frühgeborenen Kinder durch Unreife und die Notwendigkeit von Therapien und ihren Nebenwirkungen entwickelten. Deshalb muss die Vorgehensweise bei der Versorgung von Frühgeborenen stetig überprüft, mittels Studien Vor- und Nachteile erforscht und die Strategien den Forschungsergebnissen angepasst werden.

Gegenstand dieser Studie ist die deskriptive Analyse der Mortalität und der Morbidität des Ulmer Kollektivs unter besonderer Berücksichtigung pulmonaler Frühmorbidity, der Vergleich der Häufigkeit von pulmonalen und anderen Komplikationen unseres Kollektivs mit der COIN-Studie und die Analyse spezifischer Risikofaktoren die mit pulmonalen Frühkomplikationen assoziiert sind.

Neben den klassischen Erstversorgungsstrategien im Kreissaal wie Beatmung mittels Ambubeutel und Maske, Intubation, CPAP oder Rachen-IMV setzt man seit einigen Jahren vielversprechende Strategien wie das Blähmanöver ein, welches zu den non-invasiven Beatmungstechniken gehört. Es soll helfen rasch Lungenvolumen zu rekrutieren und dadurch das Frühgeborene zu stabilisieren, damit eine Beatmung vermieden werden kann. Das Blähmanöver wird an der Universitätskinderklinik Ulm seit 1996 routinemäßig eingesetzt und deshalb in dieser Studie besonders berücksichtigt.

4.1 Analyse von Air-leaks

Pulmonale Morbidität (Air-leaks) spiegelt sich in den Zielvariablen unserer Studie in den Erkrankungen Pneumothorax, pulmonal interstitielles Emphysem und Pneumoperikard wieder. Mithilfe der unterschiedlichsten Parameter während des Klinikaufenthaltes eines Frühgeborenen suchten wir mit einer univariaten Analyse nach Risikofaktoren, die mit Air-leaks assoziiert sind. Im Teil 3 der Studie überprüften wir durch eine multivariate Analyse diese möglichen Risikofaktoren.

Bei der Analyse des Ulmer Kollektivs gab es einige Variablen bei denen man signifikan-

te Unterschiede zwischen der Gruppe mit Air-leaks und der ohne Air-leaks feststellen konnte. Die Größe der beiden Gruppen beschränkte sicher auch die Power für das Aufzeigen signifikanter Unterschiede.

Die pränatale Lungenreifeinduktion mit Betamethason wurde in der Gruppe ohne Air-leaks statistisch signifikant häufiger durchgeführt. Es ist durch Studien belegt, dass die pränatal verabreichten Corticoide eine Prophylaxe des Atemnotsyndroms bewirken (Roberts, Dalziel 2006). Da das Atemnotsyndrom beim Kind wiederum die Entstehung von Air-leaks fördern kann, könnte die Lungenreifeinduktion einen positiven Effekt auf die Entstehung von Air-leaks haben und das würde eine niedrigere Rate an Air-leaks zur Folge haben (Adler, Wyszogrodski 1975, Stiles 2007).

Ein signifikanter Unterschied konnte auch hinsichtlich des in der Schwangerschaft aufgetretenen Anhydramnions beobachtet werden. Das Anhydramnion kann die Entwicklung der Lunge behindern und sogar zur Lungenhypoplasie führen. Vermutlich ist unter Anhydramnion die fetale Atemtätigkeit intrauterin eingeschränkt, was zur Fehlentwicklung der Lunge führen kann (Hummler 2010). Durch das Auftreten eines Anhydramnions kam es bei den Kindern der Air-leak Gruppe wahrscheinlich zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion direkt nach der Geburt. Dies wiederum könnte direkt, oder durch die dadurch notwendigen Beatmaßungsmaßnahmen die Entstehung von Air-leaks begünstigt haben.

Die Frühgeburtlichkeit selbst ist der größte Risikofaktor für das kindliche Atemnotsyndrom. Je unreifer die Kinder, desto stärker ist es in der Regel ausgeprägt (Wittwer 2003). Dabei ist die Schwere des Atemnotsyndroms proportional zur Unreife und damit zum Gestationsalter des Neugeborenen. Somit ist es naheliegend, dass die Kinder der Air-leak Gruppe unreifer waren als die Kinder ohne Air-leaks.

Eine weitere Einflussgröße ist offensichtlich die Mehrlingsgeburt. Bekannt ist durch Studien, dass sich vor allem beim zweitgeborenen Zwilling häufiger ein Atemnotsyndrom ausbildet (Arnold et al. 1987, Hacking et al. 2001). Außerdem führt die Mehrlingsschwangerschaft häufiger zur Frühgeburtlichkeit (Muglia, Katz 2010). In unseren Ergebnissen kann man klar erkennen, dass Kinder mit Air-leaks häufiger Zwillingsskinder waren als Kinder ohne Air-leaks. Daraus kann geschlossen werden, dass die intrauterinen und geburtlichen Probleme bei Zwillingen die Entstehung von Air-leaks fördern können.

Die Apgar-Werte, deren Definition in Abbildung 1 genauer ausgeführt sind, beschreiben den Zustand eines Kindes nach einer, fünf und zehn Minuten ab Geburt (Casey et al. 2001). Unsere Berechnungen diesbezüglich ergaben, dass die Kinder mit Air-leaks

insgesamt schlechtere fünf und zehn Minuten Apgarwerte aufwiesen als die Kinder ohne Air-leaks. Dies deutet darauf hin, dass die Adaptation an extrauterine Bedingungen bei diesen Kindern beeinträchtigt war. Es war bei den Kindern mit Air-leaks häufiger eine Herzdruckmassage sowie die Gabe von Epinephrin nötig. Das niedrigere Gestationsalter und die schlechteren Apgar-Werte der Kinder suggerieren, dass die Kinder in einer ungünstigeren Ausgangslage, das heisst kränker waren, und damit mehr Probleme bei der Adaptation nach Geburt hatten. Ein größerer Anteil der Kinder mit Air-leaks erhielt nach der Geburt ein Blähmanöver mit 30 cm H₂O Druck ($p = 0,014$). Wie in der Erläuterung der Zielvariablen beschrieben, ist die höchste Druckstufe mit 30 cm H₂O, wegen des Risikos eines Barotraumas, wahrscheinlich die gefährlichste für die Lunge. Es wäre denkbar, dass die Kinder aus der Gruppe mit Air-leaks pulmonal kränker waren und deshalb häufiger ein Blähmanöver mit 30 cm H₂O bekamen. Das Blähmanöver mit 30 cm H₂O könnte aber auch eine Überblähung der Lunge ausgelöst haben und zur Entstehung der Air-leaks beigetragen haben.

Für Blähmanöver mit niedrigeren Drücken (20 und 25 cm H₂O) fanden wir keine Assoziation mit Air-leaks, sodass anhand unserer Daten kein Hinweis für einen schädigenden Einfluss auf die pulmonale Frühmortalität nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich gab es wesentlich mehr Kinder in der Air-leak Gruppe die dreimal gebläht wurden ($p = 0,024$). Die Kinder ohne Air-leaks hatten dagegen zum Großteil nur ein oder zwei Blähmanöver erhalten. Ein zweites Zielkriterium, das darauf hinweist, dass das Blähmanöver möglicherweise mit der Entstehung von Air-leaks assoziiert ist, ist der Blähindex. Bei den Kindern mit Air-leaks sind wesentlich mehr Kinder in der Blähgruppe 3, welche die Kinder mit den höchsten Blähindices einschliesst ($p = 0,016$). Das deutet darauf hin, dass Kinder mit Air-leaks häufiger, länger und mit höheren Drücken gebläht wurden, als Kinder ohne Air-leaks. Die größere Anzahl an verabreichten Blähmanövern in der Air-leak Gruppe könnte aber auch dadurch erklärt werden, dass die Kinder mit Air-leaks unreifer waren und deshalb einer ausgeprägteren Intervention bedurften als die Kinder ohne Air-leaks. Darauf deutet z.B. das niedrigere Gestationsalter der Kinder mit Air-leaks hin. Mit unserem Studiendesign lässt sich aber nur die Assoziation, keine ursächlichen Zusammenhänge belegen.

Die Intubation birgt als invasive Beatmungsmethode die Gefahr der Lungenverletzung durch Baro,- oder Volutraumata. Außerdem werden die proximal gelegenen Lungenareale meist überbläht und die eher distal gelegenen Areale, für die man einen höheren Eröffnungsdruck benötigt, kollabieren. Dadurch bilden sich beatmungsassoziierte Atelektasen in der Lunge aus, die die ohnehin schon morbidie Lunge weiter in ihrer Funktion behindern (Slutsky 1999).

Aus der Gruppe mit Air-leaks wurden letztendlich alle Kinder intubiert, in der Grup-

pe ohne Air-leaks nur 73,1 % der Kinder ($p < 0,001$). Die Erstversorgung erfolgte in der Gruppe mit Air-leaks sehr viel häufiger mittels Intubation als in der Gruppe ohne Air-leaks ($p < 0,001$). Die Kinder der Gruppe mit Air-leaks wurden ebenfalls häufiger noch im Kreissaal intubiert ($p = 0,003$). Wenn der Intubationszeitpunkt im Vergleich gesehen wird, zeigt sich, dass deutlich mehr Kinder der Gruppe mit Air-leaks am ersten Tag intubiert wurden ($p = 0,033$). Im Bezug auf den Intubationszeitpunkt besteht am zweiten oder dritten Tag kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Kinder der Air-leak Gruppe mussten jedoch im Median länger intubiert und beatmet werden ($p < 0,001$). Insgesamt ist zu erkennen dass bei der Gruppe mit Air-leaks eine intensivere und invasivere Beatmungsstrategie verfolgt wurde oder werden musste als in der Gruppe ohne Air-leaks. Dass die Air-leak Gruppe seltener mit einer CPAP-Atemhilfe versorgt wurde unterstreicht diese Erkenntnis nochmals ($p < 0,001$).

Postnatal trägt die Therapie mit künstlich hergestelltem Surfactant dazu bei, das Atemnotsyndrom zu lindern und damit den Gasaustausch des Frühgeborenen zu verbessern (McCord et al. 1988).

Laut GNPI (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin) Leitlinien sollte Surfactant verabreicht werden, wenn herkömmliche Therapiestrategien wie die Gabe von Sauerstoff und die Anwendung von positivem Atemwegsdruck (CPAP) nicht zum gewünschten Erfolg führen, oder wenn bei einem Kind die Intubation und Beatmung notwendig ist. Es kann interventionell als sogenannte Rescue-Behandlung beim Atemnotsyndrom, oder auch prophylaktisch Surfactant gegeben werden (AWMF-Leitlinien 2007). Unsere Studienkinder mit bestehendem Atemnotsyndrom und Air-leaks wurden in 95,2 % der Fälle mit Surfactant therapiert um die pulmonale Situation zu verbessern. Bei den Kinder ohne Air-leaks wurde nicht so häufig (62 %) Surfactant verabreicht. Die Kinder welche an Air-leaks litten bekamen außerdem eine im Median doppelt so hohe Dosis Surfactant als die ohne Air-leaks verabreicht. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Therapie mit Surfactant bei Kindern mit Atemnotsyndrom sowohl die Beatmungszeiten verkürzen, als auch die Inzidenz von Air-leaks und die Mortalität senken kann (Engle 2008, Verder et al. 1994). Unsere Ergebnisse können so verstanden werden, dass die kränkeren Kinder, die häufiger und schwerer an einem Atemnotsyndrom und an Air-leaks erkrankten, eben deshalb häufiger und mit höheren Dosen Surfactant behandelt wurden. Andererseits wäre es denkbar, dass das Medikament Surfactant dazu beigetragen hat Air-leaks zu entwickeln. Es könnte auch daran gelegen haben, dass im Ulmer Kollektiv die vor 2009 sehr konservativ auf Beatmungsanwendung angelegte Intubations,- und Beatmungsstrategie zu einer höheren Rate an Air-leaks geführt hat. Jegliches Atemversagen, das in dieser Situation der Intubation und Beatmung bedarf, führte nach Hausrichtlinie zur Verabreichung von Surfactant, was dann automatisch die Assoziation von Surfactantapplikation und Air-

leaks begünstigte. Dass die Ulmer Strategie sehr konservativ auf Beatmungsanwendung angelegt war wurde inzwischen analysiert und publiziert (Fuchs et al. 2011).

Methylxantine werden regelmäßig zur Entwöhnung von der maschinellen Beatmung eingesetzt. Außerdem sind sie in der Neonatologie potente Medikamente um apnoeische Phasen zu vermindern (Schmidt et al. 2006). Theophyllin hat eine ähnliche Wirkung wie Koffein, jedoch ist Koffein weniger toxisch und hat eine längere Halbwertszeit als Theophyllin, weshalb es in der Neonatologie häufiger als Theophyllin eingesetzt wird. Die Studienkinder mit Air-leaks wurden seltener mit Methylxanthinen, Koffein oder Theophyllin, behandelt, obwohl sie weitaus häufiger eine Intubation benötigten. Ursache könnte die höhere Mortalität in der Gruppe der Kinder mit Air-leaks sein. Ein Kind das am respiratorischen Versagen stirbt, erreicht die Entwöhnungsphase die mit der Methylxanthinbehandlung einhergeht nicht.

Die Kinder ohne Air-leaks benötigten im Median drei Tag länger als die Kinder mit Air-leaks, um ihr Geburtsgewicht wieder zu erreichen. Die schnellere Gewichtszunahme bei den Kindern mit Air-leaks lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass diese Kinder kardiorespiratorisch instabiler waren, ggf. eine großzügigere Volumentherapie zur Stabilisierung des Kreislaufs bekamen, die Nierenfunktion initial häufiger beeinträchtigt war und sie dadurch Flüssigkeit im Interstitium retrahierten. Das Gewicht ist also in diesen Fällen vermutlich durch Ansammlung von kristalloiden Lösungen erhöht und nicht wegen Gewichtszunahme durch reelle Körpermasse.

In der Gruppe mit Air-leaks verstarben signifikant mehr Kinder als in der Gruppe ohne Air-leaks. Die Todesursachen sind unterschiedlich und vielfältig. Dadurch dass die Kinder mit Air-leaks im Vergleich zu den Kindern ohne Air-leaks kränker waren und verschiedentlich schlechtere Vorraussetzungen mitbrachten (Apgar, Gestationsalter, Beatmungsintensität), war zu erwarten, dass die Gruppe mit Air-leaks eine höhere Mortalität aufweist. Die höhere Mortalität lässt sich auch dadurch erklären, dass die Air-leak Kinder schwerwiegendere pulmonale Probleme hatten und dadurch wahrscheinlich häufiger an einer Gasaustauschstörung verstarben als die Kinder ohne Air-leaks.

Eine intraventrikuläre Hirnblutung ist bei Frühgeborenen mit dem Auftreten eines Atemnotsyndroms und der Entstehung von Air-leaks assoziiert. Bei erhöhten Raten an Atemnotsyndrom und Air-leaks trat die IVH wahrscheinlich deshalb häufiger in der Gruppe der Air-leak Kinder auf.

Eine manifeste Sepsis mit positiven Blutkulturen trat in der Air-leak Gruppe häufiger auf als bei den Kindern ohne Air-leaks. Die Mortalität und die Gefahr von pulmonalen und anderen Komplikationen steigt durch eine neonatale Sepsis (Brocklehurst

et al. 2011, Eschenbach 2002). Da es nur sehr wenige Kinder mit manifester Sepsis in unserem Kollektiv gab, ist dieser Parameter jedoch bei unseren Patienten von eher untergeordneter klinischer Bedeutung.

Das Risiko eines Amnioninfektionssyndroms ist beim vorzeitigen Blasensprung erhöht. Ausserdem ist er ein häufiger Grund für eine Frühgeburtlichkeit, welche wiederum den häufigsten Auslöser eines Atemnotsyndroms darstellt (Wittwer 2003, Parys 1985). Unsere Studiendaten ergaben bei diesem Parameter einen Trend in Richtung eines häufigeren vorzeitigen Blasensprungs in der Gruppe mit Air-leaks.

Eine Entbindung per Sectio wird der vaginalen Geburt bei Frühgeborenen wegen der vermuteten geringeren Traumatisierung, vor allem bei regelwidriger Lage, bei Mehrlingen oder bei Blasensprung, häufig vorgezogen. Man weiß zwar aus Studien dass durch diese Art der Entbindung die Gefahr für fetale pulmonale Komplikationen nach der Geburt steigt (Hales et al. 1993, van den Berg et al. 2001), unsere Studiendaten weisen allerdings nicht drauf hin, dass die Sectio per se ein relevanter Risikofaktor für Air-leaks ist.

Ein Oligohydramnion ist Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und fetale Wachstumsretardierung (Hales et al. 1993). Da in den beiden Gruppen jeweils nur sehr wenige Studienkinder mit der Diagnose Oligohydramnion eingeschlossen waren, können wir über die Erkrankung und deren Bezug zu Air-leaks keine Aussagen machen.

Die eher selten nachgewiesene Besiedelung des Vaginalsekretes oder des Trachealsekrets des Neugeborenen mit Ureaplasmen oder Chlamydien war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Eine periventrikuläre Leukomalazie, eine nekrotisierende Enterocolitis und die Geburt als small for gestational age (SGA) traten eher selten auf und ohne unterschiedliche Inzidenzen bei der Gruppenverteilung. Zur Untersuchung dieser Zielvariablen und deren Assoziation mit Air-leaks wäre aufgrund der geringen Häufigkeiten eine höhere Fallzahl notwendig.

Bei der Zielvariablen Frühgeborenenretinopathie (ROP) und persistierender Ductus arteriosus (PDA) sowie bei der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit beobachtet werden. Da die BPD ein wichtiger Parameter für die Langzeitauswirkung einer Lungenschädigung ist, wäre es äußerst interessant mit geeignetem Studiendesign die Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und den Air-leaks zu erforschen (Baraldi, Filippone 2007). Beide Krankheitsbilder dürften ähnliche Auslöser und Einflussfaktoren besitzen. Ob sie sich gegenseitig beeinflussen oder ob aus Air-leaks sogar eine BPD entstehen kann bleibt zu untersuchen.

Bei der Erfassung der ROPs wurde die Diagnose aus den Arztbriefen übernommen ohne alle Befunde im Rahmen des ophtalmologischen Screenings zu überprüfen. Dabei könnte es möglich sein, dass geringgradige ROPs (Grad I und II) z.T. untergegangen sind. Sie verursachen selten Komplikationen und bilden sich häufig selbstständig zurück, weshalb sie eventuell nicht als Diagnose im Arztbrief aufgeführt wurden. Aufgrund dieses Problems bei der Datenerfassung muss davon ausgegangen werden dass die ROP Grad I und II nicht vollständig erfasst wurde.

Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Air-leaks auch keine signifikanten Unterschiede bei der Versorgung mit Rachen-IMV und der Dauer einer Sauerstoffapplikation.

Parameter wie das Geburtsgewicht, die Hospitalisierungszeit und das Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant, da es zwischen den Gruppen hinsichtlich dieser Zielkriterien keine relevanten Unterschiede gegeben hat.

4.2 Risikofaktoren Analyse

Im zweiten Teil der Studie wurde das Augenmerk nochmals auf das Ulmer Kollektiv gelenkt. Dabei wurde die Frage nach den Ursachen der pulmonalen Frühkomplikationen mithilfe einer logistischen Regression untersucht.

In unsere multivariate Analyse schlossen wir die Parameter aus der univariaten Air-leak Analyse ein, die eine statistisch signifikante Assoziation mit Air-leaks zeigten und zugleich eine klinische Relevanz aufwiesen.

Dazu gehören die Häufigkeit des angewendeten Blähmanövers mit 30 cm H₂O und die Häufigkeit einer Intubation. Außerdem die Häufigkeit einer Surfactanttherapie, die Häufigkeit einer Epinephringabe und die Häufigkeit einer pränatalen Glucocorticoidverabreichung. Das Gestationsalter wurde als möglicher Confounder ebenfalls in die Berechnung mit einbezogen. Die Regressionsanalyse wurde zur Orientierung auch einmal inklusive der Variablen Anhydramnion berechnet(dies ist in der Studie nicht aufgeführt). Da sich daraus keine relevanten Änderungen ergaben und die Regressionsanalyse auf sechs Parameter beschränkt war um ihre Aussagekraft nicht zu mindern, wurde das Anhydramnion in unsere Berechnungen nicht mit eingeschlossen.

Bei der logistischen Regression wurde eine Assoziation von pränataler Verabreichung von Glucocorticoiden und einer niedrigeren Rate an Air-leaks ermittelt. Dieses Ergebnis ist plausibel, da pränatale Steroide das Risiko für ein Atemnotsyndrom reduzieren und damit Air-leaks als Komplikation eines schweren Atemnotsyndroms seltener auftreten

dürften. Dies würde bedeuten, dass die pränatale Verabreichung von Glucocorticoiden, wenn möglich, umgesetzt werden sollte.

Die beobachtete Assoziation der Verabreichung von Epinephrin mit dem Auftreten von Air-leaks dürfte am ehesten dadurch zu erklären sein, dass reanimationsbedürftige Frühgeborene insgesamt pulmonal kränker waren und die Verabreichung von Epinephrin daher einen Marker für die Schwere der Krankheit darstellt.

Die Assoziation einer Therapie mit dem Medikament Surfactant mit dem Auftreten von Air-leaks ist unerwartet, da bei großen Studien zur Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms von Frühgeborenen mit der frühen im Vergleich zur späten Verabreichung von Surfactant eine geringere Rate an Air-leaks beobachtet wurde (Soll 1999, McCord et al. 1988). Denkbar wäre, dass die Kombination Blähmanöver und nachfolgende Surfactantbehandlung vermehrt zu Air-leaks führt. Demnach könnte es sein, dass das Blähmanöver zu einer Überdehnung von belüfteten Alveolen und die unmittelbar nachfolgende Surfactantverabreichung zu einer Deposition in diese besser belüfteten (überdehnten) Alveolen führt. Im weiteren Verlauf werden diese dann durch die Mehrversorgung mit Surfactant weiter überdehnt.

Ein höheres Gestationsalter war mit einem Trend in Richtung einer niedrigeren Rate an Air-leaks assoziiert. Dies ist plausibel, da bei unreiferen Kindern ein Atemnotsyndrom häufiger vorkommt.

Bezüglich dem Blähmanöver mit 30 cm H₂O konnten wir in der logistischen Regression einen Trend in Richtung einer höheren Rate an Air-leaks feststellen. Dies könnte zum einen dafür sprechen, dass das Blähmanöver keinen unabhängigen Faktor in der Pathogenese der Air-leaks darstellt, oder dass unreifere Frühgeborene einen größeren Bedarf an respiratorischer Unterstützung bedürfen und dann durch das dritte Blähmanöver mit einem Druck von 30 cm H₂O ein akutes Barotrauma erfahren.

4.3 Vergleich mit der COIN-Studie

Der dritte Teil dieser Studie stellt einen Vergleich des Ulmer Kollektivs mit dem der COIN-Studie an. Dazu wurde die 297 Kinder umfassende Gruppe der Universität Ulm anhand der Einschlusskriterien und der Ausschlusskriterien der COIN-Studie angepasst. Für diesen Vergleich wurden also die Ulmer Kinder ausgeschlossen, die nicht den Einschlusskriterien der COIN-Studie entsprachen.

Somit werden im Folgenden die beiden Gruppen der COIN-Studie, Intubationsgruppe und CPAP-Gruppe, mit der Gruppe der Ulmer Kinder verglichen. Die Intubationsgruppe der COIN-Studie enthält die Kinder, die durch Intubation erstversorgt wurden, die CPAP Gruppe der COIN-Studie wurde durch CPAP Beatmung erstversorgt

und bei den Ulmer Kindern wurde eine individuelle Beatmungs,- und Erstversorgungsstrategie angewandt. Es wäre zu vermuten, dass das Ulmer Vorgehen am ehesten der non-invasiven CPAP Strategie der COIN-Studie entspricht. Dabei wäre zu erwarten, dass Charakteristika der Versorgung auf der Intensivstation, sowie Marker der Morbidität eher dieser Gruppe ähnlich sind. Das Ulmer Kollektiv zeigte aber bei einigen Zielvariablen der Beatmungsstrategie wie Surfactantbehandlung, Dauer der Beatmung, Dauer der Intubation und Dauer der CPAP Beatmung Häufigkeiten bzw. Werte, die im Vergleich mit der COIN-Studie eher den Werten der intubierten Gruppe entsprachen. Eine Surfactantbehandlung wurde in der CPAP-Gruppe der COIN-Studie am seltensten durchgeführt, die Ulmer Kinder lagen mit ihren Werten in der Mitte und die Kinder der Intubationsgruppe der COIN-Studie wurden am häufigsten mit Surfactant behandelt.

Im Schnitt wiesen die CPAP Kinder der COIN-Studie die kürzesten Beatmungszeiten, im Median 21 Tage, auf. Die Ulmer Kinder wurden etwas länger beatmet, im Median 25 Tage und die Kinder der Intubationsgruppe der COIN-Studie mussten am längsten beatmet werden, im Median 26 Tage. Die Intubationsdauer der CPAP Kinder der COIN-Studie war mit Median 3 Tagen kürzer als die der Intubationsgruppe der COIN-Studie und der Ulmer Kinder, welche im Median einen Tag länger beatmet werden mussten. Die intubierten Kinder der COIN-Studie waren weiterhin, im Hinblick auf Häufigkeiten von Parametern wie Hospitalisierungsdauer, Auftreten einer IVH Grad 3-4, Auftreten einer NEC Grad 2-3 und Auftreten eines PDA, dem Ulmer Kollektiv näher, als die Kinder der COIN-Studie, welche primär mit CPAP versorgt wurden.

Bei der Variablen PDA fällt auf, dass bei unseren Studienkindern aus Ulm häufiger ein PDA nachgewiesen wurde als bei den Kindern der beiden Gruppen aus der COIN-Studie. Ob hier ein Zusammenhang mit der Erstversorgungsstrategie besteht bleibt unklar. Bei den Variablen späte Corticoidgabe und Mortalität mit 36 Wochen lagen die Ulmer Kinder und die intubierten Kinder der COIN-Studie in ihren Ergebnissen näher beieinander.

Eine späte Corticoidgabe erfolgte bei den Ulmer Kindern sehr viel häufiger als bei den Kindern der COIN-Studie. Dagegen ist die Mortalität bei unseren Studienkindern in Ulm mit 1,2% im Vergleich zur COIN-Studie mit 5,9% bzw. 6,5% geringer. Die Ursache hierfür kann naturgemäß mit diesen vergleichenden Beobachtungen nicht benannt werden.

Die CPAP-Gruppe der COIN-Studie war den Ulmer Kindern im Hinblick auf die Behandlung mit Methylxanthinen, der Dauer einer Sauerstoffapplikation und der Dauer bis zur vollen enteralen Ernährung näher als die Intubationsgruppe.

Bei den Komplikationen Pneumothorax, pulmonal interstitielles Emphysem und BPD ähnelte die Ulmer Gruppe eher der CPAP-Gruppe der COIN-Studie und nicht der In-

tubationsgruppe.

Die Häufigkeit von Pneumothoraces ist in der CPAP Gruppe der COIN-Studie mit 9,1 % und in der Ulmer Gruppe mit 7,8 % sehr ähnlich, wobei es in der Intubationsgruppe der COIN-Studie in nur 3 % der Fälle zur Ausbildung eines Pneumothorax kam. Dies ist vermutlich dadurch bedingt, dass die Kinder der Intubationsgruppe früher in der Phase des akuten RDS ihren Surfactant erhielten. Dieses gehäufte Vorkommen von Pneumothoraces bei einer non-invasiven Beatmungsstrategie im Vergleich zu invasiven Beatmungsmethoden ist letztlich in der COIN-Studie aufgezeigt worden und wird durch unsere Ergebnisse aus Ulm noch unterstrichen.

Beim pulmonal interstitiellen Emphysem lassen sich ähnliche Beobachtungen wie bei der Variablen Pneumothorax machen. Die non-invasiven Beatmungsstrategien in der CPAP-Gruppe und bei unseren Ulmer Studienkindern führen zu gehäuftem Auftreten von PIEs, allerdings sind die Ulmer Kinder mit 9 % noch häufiger betroffen als die CPAP Gruppe der COIN-Studie mit 5,5 % . Bei der invasiven Beatmungsstrategie, in der Intubationsgruppe, tritt ein PIE mit 3,6 % eher selten auf. Man kann darüber spekulieren, dass dies an den Intubationskriterien gelegen haben könnte. In Ulm wurde bei einer $\text{FiO}_2 > 0,60$ intubiert, genau wie in der COIN-Studie auch. Allerdings lagen die SpO_2 -Zielbereiche in Ulm bei niedrigeren Werten als in der COIN-Studie. Dies verschob die Intubationsindikation in Ulm eventuell auf noch spätere Zeitpunkte als in der COIN-Studie.

Von einer BPD sind die Ulmer Kinder mit nur 19,3 % seltener betroffen als die CPAP Kinder der COIN-Studie mit 29,3 %. Die Intubationsgruppe der COIN-Studie erreichte sogar eine BPD-Rate von 35,1 %. Dies könnte daran liegen, dass in Ulm ein SpO_2 Zielbereich von 80-92% Standard war, während in der COIN-Studie ein höherer O_2 Zielbereich eingesetzt wurde. Dies führt zu einer höheren Sauerstoffexposition was wiederum die BPD begünstigt (Flynn, Bancalari 2000).

Da die BPD die chronische Schädigung der Lunge aufzeigt, scheint es, dass die non-invasiven Beatmungsmethoden in Ulm und in der CPAP-Gruppe der COIN-Studie hinsichtlich dieser Erkrankung der primären Intubationsstrategie überlegen sind. Das Ulmer Kollektiv lag mit seinen Häufigkeiten auch hinsichtlich der Frühgeborenenretinopathie, der PVL und der Anzahl an Kindern die mit Sauerstoff entlassen wurden näher an der CPAP Gruppe als an der Intubationsgruppe der COIN-Studie. Auch die PVL ist im Ulmer Kollektiv mit nur 0,6 % weitaus seltener aufgetreten als in den Gruppen der COIN-Studie mit 2,9 % in der CPAP bzw. 4,0 % in der Intubationsgruppe. Die Kinder des Ulmer Kollektivs und die der CPAP Gruppe hatten beide ähnlich häufig einen Sauerstoffbedarf bei Entlassung. In der Intubationsgruppe war es häufiger notwendig bei Entlassung weiterhin Sauerstoff zu verabreichen.

Die Anzahl der Tage bis das Frühgeborene sein Geburtsgewicht wieder erreicht hatte

betrug in der CPAP Gruppe und der Intubationsgruppe der COIN-Studie im Median jeweils 13 Tage, die Ulmer Kinder benötigten dafür im Median nur 10 Tage.

Besonders interessant ist, dass die CPAP-Gruppe der COIN-Studie der Ulmer Gruppe hinsichtlich der Parameter Pneumothorax, Entlassung mit Sauerstoff und Dauer der Sauerstoffapplikation sehr ähnlich war. Gleichzeitig wiesen beide non-invasiven Beatmungsstrategien hinsichtlich dieser Parameter einen großen Unterschied zur Intubationsgruppe auf.

Diese Analyse liefert allerdings keinen Anhalt für eine Überlegenheit der Erstversorgungs- und Beatmungsstrategie des Ulmer Kollektivs, vor allem angesichts der hohen Rate an PIEs im Ulmer Kollektiv.

Andererseits ist bei der Hospitalisierungszeit, der Dauer der Beatmung, der Dauer der CPAP Beatmung und der Anzahl an NECs die Ulmer Gruppe der Intubationsgruppe der COIN-Studie sehr ähnlich. Gleichzeitig zeigen die beiden Gruppen bei diesen Parametern aber einen Unterschied zur CPAP-Gruppe der COIN-Studie.

Das bedeutet dass bei der Betrachtung der Erstversorgungs- und Beatmungsstrategie in Ulm die Zuordnung zur invasiven oder non-invasiven Strategie schwer fällt. Die Studienkinder in Ulm hatten in einigen Zielvariablen scheinbar bessere Werte erzielt: Die Zeit, die ein Kind zum Erreichen seines Geburtsgewichtes benötigt war bei unseren Studienkindern kürzer. Wir hatten in Ulm weniger Fälle von PVL, BPD und eine geringere Mortalität. Dafür war das PIE, die IVH, der PDA im Ulmer Kollektiv häufiger vertreten. Außerdem wurden mehr Kindern in Ulm Methylxanthine und späte Corticoide verabreicht. Zusätzlich muss darauf hingewiesen werden, dass es sich um unterschiedliche Kollektive handelt und naturgemäß unbekannte Confounder die Vergleichbarkeit limitieren.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Erstversorgungs- und Beatmungsstrategien sowie die damit assoziierten Komplikationen im Zeitraum vom 10. November 2004 bis 17. August 2009 bei Frühgeborenen $\leq 28 + 6$ Schwangerschaftswochen in der Sektion Neonatologie der Kinder,- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Ulm untersucht.

In einer univariaten Analyse, in der zwei Gruppen (Kinder mit Air-leaks / Kinder ohne Air-leaks) einander gegenübergestellt wurden, konnte bei verschiedenen Parametern eine Assoziation zu Air-leaks aufgezeigt werden.

Diese Parameter wurden in einer logistischen Regressionsanalyse als mögliche Risikofaktoren für Air-leaks getestet. Die Analyse ergab eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Air-leaks um das bis zu 12-fache durch die Applikation von Surfactant und um das bis zu 3,6-fache durch die Applikation von Epinephrin. Die pränatale Verabreichung von Glucocorticoiden stellte eine mögliche Risikominimierung für Air-leaks um 59% dar.

Zusätzlich wurde ein Vergleich von unserem Ulmer Patientenkollektiv mit der internationalen und randomisierten „Nasal CPAP or Intubation at Birth for very preterm Infants“ Studie (COIN-Studie) angestellt.

Obwohl die Dauer der invasiven und non-invasiven Beatmung des Ulmer Kollektivs sich nicht von den beiden Gruppen der COIN-Studie unterschieden, fanden wir eine höhere Rate an Air-leaks, intraventrikulären Hämorrhagien und persistierenden Ducti arteriosi im Ulmer Kollektiv. Die Rate an Bronchopulmonalen Dysplasien war niedriger. Diese Analyse liefert somit keine Überlegenheit der Ulmer Versorgungsstrategie.

6 Literaturverzeichnis

- Adler, S. M., Wyszogrodski, I. (1975), ‘Pneumothorax as a function of gestational age: Clinical and experimental studies’, *J. Pediatr.* **87**, 771–775.
- Arnold, C., McLean, F. H., Kramer, M. S., Usher, R. H. (1987), ‘Respiratory distress syndrome in second-born versus first-born twins. A matched case-control analysis’, *N. Engl. J. Med.* **317**, 1121–1125.
- AWMF-Leitlinien (2007), ‘S2-Leitlinie *Geburtshilfe / Neonatologie: Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes*’. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin und Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, AWMF-Leitlinien-Registernummer 024/019, (Stand 12/2007).
- Baraldi, E., Filippone, M. (2007), ‘Chronic lung disease after premature birth’, *N. Engl. J. Med.* **357**, 1946–1955.
- Bjorklund, L. J., Ingimarsson, J., Curstedt, T., John, J., Robertson, B., Werner, O., Vilstrup, C. T. (1997), ‘Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs’, *Pediatr. Res.* **42**, 348–355.
- Borell, U., Fernstrom, I. (1962), ‘The shape of the foetal chest during its passage through the birth canal. A radiographic study’, *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* **41**, 213–222.
- Brocklehurst, P., Farrell, B., King, A., Juszczak, E., Darlow, B., Haque, K., Salt, A., Stenson, B., Tarnow-Mordi, W., Brearley, S., Brocklehurst, P., Haque, K., Leslie, A., Stenson, B., Salt, A., Stephenson, J., Tarnow-Mordi, W., Ashby, D., Cockburn, F., Grant, A., Juszczak, B., McClelland, B., Modi, N., Thornton, H., Altman, D., Brocklehurst, P., Cooke, R., Dobson, S., Greene, B., Greisen, G., Neal, T., Pradhan, F., Tarnow-Mordi, W., Walden, B., Williams, R., Brocklehurst, P., Farrell, B., Juszczak, E., King, A., Armstrong, N., Ayers, S., Baker, P., Bowler, U., Catterall, B., Cavenish, V., Chan-Fook, C., Duxbury, M., Evans, D., Gates, S., Hawcutt, D., Logan, M., McElroy, H., Mohan, P., Morgan-Jones, E., Notman, J., Redshaw, M., Shakeshaft, C., Stevens, C., Williams, S., Zhao, R., Tarnow-Mordi, W., Darlow, B., Hague, W., Henderson-Smart, D., Isaccs, D., Simes, J., Sebastian, L., Barsenbach, R., Blanco, J., Brown, C., Cust, A., Guggal-Berri, P., Gebiski, V., Hay, M., O’Regan, L., Pillai, A., Mann, K., Martin, A., Sitha, S., van Host Pellekaan, C., Abalos, E., Carroli, B., Carroli, G., Rizzi, R., Sguassero, Y., Garcia, R. T., Raineri, A., Falco, O., Redondo, F., Farri, M., Funes, S. M., Burgaretta, C., Ramirez, L., Fernandez, F., Levinson, L.,

- Agudo, E., Bisbal, M., Guerrero, M., Szyld, E., Brazda, G., Deguer, C. A., Ceriani Cernadas, J. M., Cravedi, V., Leyton, A., Prado, A., Herrera, N. R., Murad, M., Aguirre, J. D., Arosio, S., Picon, C., Posse, N., Rolon, S. V., Vacou, P., Buking, C., Soto Conti, C. P., Deckert, M., Kronemberger, M., Navarro, I., Collino, E., Peyrano, A. J., Bouceau, N., Bruni, M. T., Parga, L., Varela, D. M., Levinson, L., Sachetti, P., Alem, M. I., Camusso, H. C., Oviedo, A., Ponce de Leon, P. A., Diaz, R., Morante, J., Puig, G., del Barco, M., Filtrin, M. R., Oliveira, F., Halac, E., Alberto, G., Meskell, S., Reynolds, G., Craven, P., Hobson, L., Meredith, K., Chambers, C., Phelps, J., Morris, S., Buchan, J., Glover, R., Sarunac, J., Guaran, R., Pazanin, N., Stack, J., Casalaz, D., Saker, S., Wilson, D., Hayes, M., Kopp, H., Lewis, T., Coughtrey, H., Davies, K., Simeon, L., Cartwright, D., Hermann, G., Pritchard, M., Mills, J., Perkins, L., Plover, C., Butterley, K., Dargaville, P., Ryan, G., Graudins, I., Lui, K., Michalowski, J., Gibson, M., Jeffrey, M., Klucklow, M., Evans, N., Hay, J., Reid, S., Callanan, K., Doyle, L., Wong, S., Fa, P., Luig, M., Tarnow-Mordi, W., Twible, B., Bhatia, V., Goodchild, L., Western, K., Cossey, V., Dahl, M., Reinholdt, J., Hoest, B., Vad Pedersen, L., Dellagrammaticas, H., Iacovidou, N., Bradfield, L., Murphy, B. P., Ryan, C. A., Gojic, M., Vasiljevic, B., Darlow, B., McNeill, N., Pugh-Williams, D., Broadbent, R., McCaffrey, F., Johnson, O., Bushell, T., L'Anson, J., Wong, M., Battin, M., Anderson-Hawke, K., Kennedy, A., Brown, J., Kumar, P., Butler, S., Hale, A., Harris, D., Elder, D., Gibson, M., Bali, S., Cubitt, A., Jones, L., Rackham, O., Macrae, E., Staines, J., Konig, S., Wong, E., Marshall, F., Saeed, M. A., Maybor, C., Rose, S. J., Chatfield, S. L., Szpara, S., Elliot, L., Soe, T., Nycyk, J., Perry, M., Freeman, D., Rogahn, D., Kirby, H., Madar, J., Adiotomre, P., Watkinson, J., Al Hilaly, N. H., Wijetunge, V., Simpson, J., Wakefield, R., Ainsworth, S., McCormack, K., Peters, M., Tighe, H., Cruwys, M., Hoong, M. C., Crosbie, E., Knapton, A., Lal, M. K., Whalley, B., Pentelow, H., Rao, P., Doyle, H., Chang, J., Lam, S., Jani, B. R., West, G., Kirby, D., Kumararatne, B., Gopinathan, V., Irving, D., Hendry, S., Ibrahim, M., McGahon, A., Nicholl, R., Campbell, C., Dorling, J., Cousins, R., Kisat, H., Rao, R., Sheehy, D., Brazier, J., Thambapillai, R. E., Powls, A., Provan, S., Fox, P., Rubin, S., Barry, W. C., Handley, L., Henwood, J., Murdoch, E., Bhadoria, R., Shoilan, C., Lama, M., Shahili, S., Afshar, K., Yadav, M., Munyard, P., Nichols, P., Collinson, A., Mill, H., Al-Muzaffar, I., Fernandez, M., McCormick, J., Stenson, B., McCullagh, K., Sweet, D., Deshpande, S., Taplin, M., Barrow, L., Lawn, C., Cousins, J., Pike, A., Shephard, R., Speirs, C., Emmerson, A., Mercy, J., Groves, C. R., Jain, A., Waite, C., Otunla, T., Woodford, M., Arya, R., Qasim, M., Sivashankar, S., Armstrong, S., Coombs, R. C., Garvie, D., Holmes, S., Gupta, A., Bradshaw, J. M., Satodia, P., Glennard, A., Webb, R. D., Frost, J., Wilson, N., Long, D., O'Brien, S., Ighanesebhor, S., McManus, A., Garg, A., Triance, G., Blades, J., Russell-Taylor, M., Bowden, L., O'Brien, R. (2011), 'Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin', *N. Engl. J. Med.* **365**, 1201–1211.
- Casey, B. M., McIntire, D. D., Leveno, K. J. (2001), 'The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants', *N. Engl. J. Med.* **344**, 467–471.
- Engle, W. A. (2008), 'Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate', *Pediatrics* **121**, 419–432.
- Eschenbach, D. A. (2002), 'Prevention of neonatal group B streptococcal infection', *N. Engl. J. Med.* **347**, 280–281.

- Finer, N. N., Carlo, W. A., Walsh, M. C., Rich, W., Gantz, M. G., Laptook, A. R., Yoder, B. A., Faix, R. G., Das, A., Poole, W. K., Donovan, E. F., Newman, N. S., Ambalavanan, N., Frantz, I. D., Buchter, S., Sanchez, P. J., Kennedy, K. A., Laroia, N., Poindexter, B. B., Cotten, C. M., Van Meurs, K. P., Duara, S., Narendran, V., Sood, B. G., O'Shea, T. M., Bell, E. F., Bhandari, V., Watterberg, K. L., Higgins, R. D., Jobe, A. H., Caplan, M. S., Oh, W., Hensman, A. M., Gingras, D., Barnett, S., Lillie, S., Francis, K., Andrews, D., Angela, K., Fanaroff, A. A., Siner, B. S., Schibler, K., Bridges, K., Alexander, B., Grisby, C., Mersmann, M. W., Mincey, H. L., Hessling, J., Goldberg, R. N., Auten, K. J., Fisher, K. A., Foy, K. A., Siaw, G., Stoll, B. J., Piazza, A., Carlton, D. P., Hale, E. C., Archer, S. W., Lemons, J. A., Hamer, F., Herron, D. E., Miller, L. C., Wilson, L. D., Berberich, M. A., Blaisdell, C. J., Gail, D. B., Kiley, J. P., Cunningham, M., Hastings, B. K., Irene, A. R., Auman, J. O., Huitema, C. P., Pickett, J. W., Wallace, D., Zaterka-Baxter, K. M., Stevenson, D. K., Ball, M. B., Proud, M. S., Fiascone, J. M., MacKinnon, B. L., Nylen, E., Furey, A., Collins, M. V., Cosby, S. S., Phillips, V. A., Rasmussen, M. R., Wozniak, P. R., Arnell, K., Bridge, R., Demetrio, C., Widness, J. A., Klein, J. M., Johnson, K. J., Everett-Thomas, R., Ohls, R. K., Rohr, J., Lacy, C. B., Phelps, D. L., Reubens, L. J., Burnell, E., Rosenfeld, C. R., Salhab, W. A., Allen, J., Guzman, A., Hensley, G., Lepps, M. H., Martin, M., Miller, N. A., Solls, A., Vasil, D. M., Wilder, K., Morris, B. H., Tyson, J. E., Harris, B. F., Lis, A. E., Martin, S., McDavid, G. E., Tate, P. L., Wright, S. L., Burnett, J., Jensen, J. J., Osborne, K. A., Spencer, C., Weaver-Lewis, K., Peters, N. J., Shankaran, S., Bara, R., Billian, E., Johnson, M., Ehrenkranz, R. A., Jacobs, H. C., Cervone, P., Gettner, P., Konstantino, M., Poulsen, J., Taft, J., Avery, G., Gleason, C. A., Allen, M. C., Bangdiwala, S. I., Blaisdell, C. J., Gail, D. B., Hunt, C., Boyle, R. J., Clemons, T., D'Alton, M. E., Das, A., Poole, W. K., Keszler, M., Redmond, C. K., Ross, M. G., Thomson, M. A., Weiner, S. J., Willinger, M., Markowitz, G. D., Hutchinson, A. K., Wallace, D. K., Freedman, S. F. (2010), 'Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants', *N. Engl. J. Med.* **362**, 1970–1979.
- Flynn, J. T., Bancalari, E. (2000), 'Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes', *J AAPOS* **4**, 65–66.
- Fuchs, H., Lindner, W., Leiprecht, A., Mendler, M. R., Hummler, H. D. (2011), 'Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age', *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **96**, F343–347.
- Fusch, C. (2010), Physiologische Grundlagen, Abs. Postnatale Adaptation, in A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 148–149.
- Gortner, L. (2010a), Idiopathisches Atemnotsyndrom, Abs. Applikation eines kontinuierlich positiven Atemwegsdrucks (cpap), in A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 169.
- Gortner, L. (2010b), Idiopathisches Atemnotsyndrom, Abs. Mechanische Beatmung, in

- A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 169–170.
- Gortner, L. (2010c), Idiopathisches Atemnotsyndrom, Abs. Surfactant-Behandlung beim Atemnotsyndrom Frühgeborener, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 170–171.
- Gregory, G., Kitterman, J., Phibbs, R., Tooley, W., Hamilton, W. (1971), 'Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure', *N. Engl. J. Med.* **284**, 1333–40.
- Hacking, D., Watkins, A., Fraser, S., Wolfe, R., Nolan, T. (2001), 'Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins', *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **84**, F117–121.
- Hales, K. A., Morgan, M. A., Thurnau, G. R. (1993), 'Influence of labor and route of delivery on the frequency of respiratory morbidity in term neonates', *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **43**, 35–40.
- Hentschel, R. (2010a), Extrapulmonal bedingte Einschränkung der Alveolaroberfläche, Abs. Vorstufen des Pneumothorax, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 203.
- Hentschel, R. (2010b), Extrapulmonal bedingte Einschränkung der Alveolaroberfläche, Abs. Continuous positive Airway Pressure, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 214–215.
- Höhn, T. (2007a), Neonatologie, Abs. Atemnotsyndrom, *in* E. Mayatepek, ed., 'Pädiatrie', 1 Aufl, Elsevier Verlag, München, Kapitel 5, S. 126–128.
- Höhn, T. (2007b), Neonatologie, Abs. SGA/LGA (small/large for gestational age), *in* E. Mayatepek, ed., 'Pädiatrie', 1 Aufl, Elsevier Verlag, München, Kapitel 5, S. 86.
- Höhn, T. (2007c), Neonatologie, Abs. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), *in* E. Mayatepek, ed., 'Pädiatrie', 1 Aufl, Elsevier Verlag, München, Kapitel 5, S. 144.
- Hummler, H. (2010), Pulmonale Erkrankungen, Abs. Lungenhypoplasie, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 189.
- Jobe, A. H., Bancalari, E. (2001), 'Bronchopulmonary dysplasia', *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, 1723–1729.
- Koletzko, B., Kröner, C. (2009a), Neonatologie, Abs. Frühgeborenenretinopathie (ROP), *in* 'Basiswissen Pädiatrie', 1 Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Kapitel 3, S. 26–27.
- Koletzko, B., Kröner, C. (2009b), Neonatologie, Abs. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), *in* 'Basiswissen Pädiatrie', 1 Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Kapitel 3, S. 28.

- Kretz, F., Schäffer, J. (2007), Abbildung Apgar-score, *in* ‘Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie’, 4 Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Kapitel 15, S. 226.
- Linderkamp, O. (2001), Erkrankungen in der Neugeborenenperiode, Abs. Surfactant-mangelsyndrom, *in* K.-H. Niessen, ed., ‘Pädiatrie’, 6 Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, Kapitel 3, S. 126–127.
- Lindner, W., Hogel, J., Pohlandt, F. (2005), ‘Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube’, *Acta Paediatr.* **94**, 303–309.
- Lindner, W., Vossbeck, S., Hummler, H., Pohlandt, F. (1999), ‘Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation?’, *Pediatrics* **103**, 961–967.
- McCord, F. B., Curstedt, T., Halliday, H. L., McClure, G., Reid, M. M., Robertson, B. (1988), ‘Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome’, *Arch. Dis. Child.* **63**, 10–16.
- Morley, C. J., Davis, P. G., Doyle, L. W., Brion, L. P., Hascoet, J. M., Carlin, J. B. (2008), ‘Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants’, *N. Engl. J. Med.* **358**, 700–708.
- Mosca, F., Colnaghi, M., Fumagalli, M. (2011), ‘BPD: old and new problems’, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **24 Suppl 1**, 80–82.
- Muglia, L. J., Katz, M. (2010), ‘The enigma of spontaneous preterm birth’, *N. Engl. J. Med.* **362**, 529–535.
- Muntau, A. (2009a), Neonatologie, Abs. Atmenotsyndrom, *in* ‘Intensivkurs Pädiatrie’, 5 Aufl, Elsevier GmbH/Urban&Fischer, München, Kapitel 1, S. 8–9.
- Muntau, A. (2009b), Neonatologie, Abs. Hirnblutungen, *in* ‘Intensivkurs Pädiatrie’, 5 Aufl, Elsevier GmbH/Urban&Fischer, München, Kapitel 1, S. 11–13.
- Muntau, A. (2009c), Neonatologie, Abs. Lungenhypoplasie, *in* ‘Intensivkurs Pädiatrie’, 5 Aufl, Elsevier GmbH/Urban&Fischer, München, Kapitel 1, S. 16–17.
- Muntau, A. (2009d), Neonatologie, Abs. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), *in* ‘Intensivkurs Pädiatrie’, 5 Aufl, Elsevier GmbH/Urban&Fischer, München, Kapitel 1, S. 13–14.
- Muntau, A. (2009e), Neonatologie, Abs. Retinopathia praematurorum (ROP), *in* ‘Intensivkurs Pädiatrie’, 5 Aufl, Elsevier GmbH/Urban&Fischer, München, Kapitel 1, S. 11.
- Parys, I. R. (1985), Über den Einfluss der artifiziellen Amniotomie auf den Geburtsverlauf und den Zustand des Neugeborenen, PhD thesis, Frauenklinik Universität Tübingen.

- Poets, C. und Karen, T. (2010a), Atemregulation beim Neugeborenen, Abs. Koffein, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 183–184.
- Poets, C. und Karen, T. (2010b), Atemregulation beim Neugeborenen, Abs. Nasale Atemhilfe, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 184.
- Roberts, D., Dalziel, S. (2006), 'Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth', *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD004454.
- Roos, R. (2003), Neonatologie, Abs. Chlamydien, *in* M. Lentze, K. Heyne, Hrsg, 'Pädiatrie: Grundlagen und Praxis', 2 Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Kapitel 7, S. 479.
- Rüdiger, M. (2010a), Bronchopulmonale Dysplasie, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 175–180.
- Rüdiger, M. (2010b), Bronchopulmonale Dysplasie, Abs. Koffein, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 179.
- Rüdiger, M. (2010c), Bronchopulmonale Dysplasie, abs. Pränatale Prävention, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 177.
- Rüdiger, M. (2010d), Bronchopulmonale Dysplasie, Abs. Steroidapplikation, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 179.
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., Tin, W. (2006), 'Caffeine therapy for apnea of prematurity', *N. Engl. J. Med.* **354**, 2112–2121.
- Schulze, A. (2010), Idiopathisches Atemnotsyndrom, Abs. spezielle formen neonataler pneumonien, *in* A. Hübler, G. Jorch, Hrsg, 'Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen', 6. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Kapitel 10, S. 199–200.
- Slutsky, A. S. (1999), 'Lung injury caused by mechanical ventilation', *Chest* **116**, 9S–15S.
- Soll, R. (1999), 'Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome', *Cochrane Database of Sys. Rev.* **4**, CD001456.
- Speer, C. (2003), Neonatologie, Abs. Lungenblutung, *in* M. Lentze, K. Heyne, Hrsg, 'Pädiatrie: Grundlagen und Praxis', 2 Aufl, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Kapitel 7, S. 457.
- Stark, A., Carlo, W., Tyson, J., Papile, L., L.L., W., Shankaran, S., Edward F. Donovan, E., Oh, W., Bauer, C., Saha, S., Poole, W., Stol, B., Fanaroff, A., Ehrenkranz, R., Korones, S., Stevenson, D. (2001), 'Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants', *N. Engl. J. Med.* **344**, 95–101.

- Stiles, A. D. (2007), ‘Prenatal corticosteroids—early gain, long-term questions’, *N. Engl. J. Med.* **357**, 1248–1250.
- te Pas, A. B., Davis, P. G., Hooper, S. B., Morley, C. J. (2008), ‘From liquid to air: breathing after birth’, *J. Pediatr.* **152**, 607–611.
- Thome, U. (2010), ‘Schonende Beatmung in der Neonatologie’, *Kinder-und Jugendmedizin* **10**, 9–14.
- van den Berg, A., van Elburg, R. M., van Geijn, H. P., Fetter, W. P. (2001), ‘Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature’, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **98**, 9–13.
- Verder, H., Robertson, B., Greisen, G., Ebbesen, F., Albertsen, P., Lundström, K., Jacobsen, T. (1994), ‘Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group’, *N. Engl. J. Med.* **331**, 1051–1055.
- Wittwer, A. (2003), Diagnostik und Therapie der Frühgeburtlichkeit bei vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom, PhD thesis, Ludwig Maximilians Universität München.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. H. Hummler möchte ich für seine freundliche und hilfreiche Unterstützung und Beratung ganz herzlich danken.

Ebenso möchte ich Herrn B. Mayer vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie und Herrn Dr. M. Schmid für die nette Beratung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn R. Fröhlich.