

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prädiktoren für eine frühe erfolgreiche CPAP-Entwöhnung  
bei Frühgeborenen <32 SSW

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Christina Walden, geb. Krischer  
aus Neuwied am Rhein

Mainz, 2024

Tag der Promotion:

08. Februar 2024

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	<b>3</b>
2.1 Frühgeburt: Definition, Epidemiologie und Outcome.....	3
2.2 Das neonatale Atemnotsyndrom .....	4
2.3 Behandlungsstrategien bei neonatalem ANS .....	6
2.4 Surfactanttherapie.....	7
2.5 BPD .....	7
2.5.1 Formen der BPD .....	8
2.5.2 Definition .....	9
2.5.3 Prophylaxe und Therapie .....	10
2.5.4 Prognose.....	11
2.6 Beatmung.....	12
2.6.1 Nasale CPAP-Therapie .....	13
2.7 CPAP-Entwöhnung .....	14
2.7.1 Weaning-Methoden .....	14
2.7.2 Das CICADA-Schema .....	16
2.7.3 Entwöhnungszeitpunkt .....	18
2.8 Forschungsziel dieser Arbeit .....	19
<b>3 Methoden</b> .....	<b>20</b>
3.1 Studiendesign .....	20
3.2 Einschlusskriterien .....	20
3.3 Ausschlusskriterien .....	20
3.4 Datengewinnung .....	21
3.5 Baseline-Analyse .....	22
3.6 Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern.....	23

3.7	Untersuchung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen .....	25
3.8	Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach GA .....	25
3.9	Statistische Methoden .....	25
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
4.1	Studienteilnehmer .....	27
4.2	Basischarakteristika der Studienteilnehmer .....	28
4.3	Entwöhnungsversuche .....	32
4.4	Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern.....	32
4.5	Beschreibung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen.....	38
4.5.1	GA.....	38
4.5.2	Dauer der IMV.....	38
4.5.3	PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs .....	39
4.5.4	PDA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs.....	39
4.5.5	GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs .....	39
4.5.6	FiO <sub>2</sub> zu Beginn des ersten Entwöhnungsversuchs .....	39
4.5.7	Mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch .....	39
4.5.8	Anzahl der Sättigungsabfälle <80%.....	39
4.6	Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle.....	41
4.6.1	Univariable Modelle.....	41
4.6.2	Volles Modell.....	42
4.6.3	Rückwärts selektiertes Modell .....	43
4.7	ROC-Kurvendarstellung .....	44
4.8	Verteilung der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem .....	
	GA .....	45
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>47</b>
5.1	GA als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg .....	47
5.1.1	Niedriges GA und BW als Zeichen von Unreife .....	48
5.1.2	Stratifikation nach GA.....	49
5.2	PDA als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg .....	49

5.3	AF als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg .....	50
5.4	GW als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg .....	51
5.4.1	BW als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg .....	52
5.5	Einfluss der übrigen Prädiktorvariablen auf einen frühen Entwöhnungserfolg.....	53
5.6	Erfolgsrate für Entwöhnung beim ersten Versuch.....	54
5.7	Entwöhnungsmethoden.....	55
5.8	Einfluss der Komorbiditäten und demographischen Merkmale auf den..... Entwöhnungserfolg.....	56
5.9	Stärken der Studie.....	58
5.10	Limitationen der Studie.....	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>IX</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>XVIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

-	bis
%	Prozent
/	pro, je
<	unter, kleiner/weniger als
>	über, größer/mehr als
O <sub>2</sub>	Sauerstoff (chem. Summenformel)
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
ANS	neonatales Atemnotsyndrom
Apgar-Score	Score zur Beurteilung des klinischen Zustands eines Neugeborenen
ARDS	engl. acute respiratory distress syndrome
AUC	engl. area under the curve
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BW	engl. birth weight: Geburtsgewicht
CICADA	engl. ceasing CPAP at standard criteria: CPAP-Entwöhnung nach Standardkriterien
CPAP	engl. continuous positive airway pressure: kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck
d	lat. dies: Tag(e)
DRG	engl. diagnosis related groups: diagnosebezogene Fallgruppen
Einh.	Einheit(en)
ELBW	engl. extremely low birth weight: extrem niedriges Geburtsgewicht
EPICure	eine Serie von Langzeit-Kohortenstudien zu Überleben und Morbiditäten frühgeborener Kinder
et al.	lat. et alii/aliae: und andere
FiO <sub>2</sub>	engl. fraction of inspired oxygen: inspiratorische Sauerstofffraktion

FRC	engl. functional residual capacity: funktionelle Residualkapazität
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GW	Gewicht
i.v.	intravenös
IMV	invasive mechanische Ventilation
INSURE	engl. intubate-surfactant-extubate: Surfactant-Applikationstechnik mittels Intubation
IRDS	engl. infant respiratory distress syndrome: Atemnotsyndrom des Neugeborenen
IUGR	engl. intrauterine growth restriction: intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH II°	Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LBW	engl. low birth weight: niedriges Geburtsgewicht
LISA	engl. less invasive surfactant administration: weniger invasive Surfactant-Applikationstechnik
m/w	männliches oder weibliches Geschlecht
mech.	mechanisch
min	Minute
mind.	mindestens
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
npo	lat. nihil per os: Nahrungskarenz
o.g.	oben genannt
OR(s)	Odds Ratio(s)
p.m.	lat. post menstruationem: nach der (letzten) Menstruationsblutung

p25	25%-Perzentil
p75	75%-Perzentil
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PEEP	engl. positive endexpiratory pressure: positiver endexpiratorischer Druck
PMA	postmenstruelles Alter
PN	parenterale Ernährung
PNI	perinatologische Intensivstation
RCT	engl. randomised controlled trial: randomisierte, kontrollierte Studie
ROC	engl. receiver operating characteristic: Operationscharakteristik eines Beobachters
ROP	Retinopathia prämaturoorum
SD	engl. standard deviation: Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
Std.	Stunde(n)
SUPPORT	surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial
Tab.	Tabelle
VLBW	engl. very low birth weight: sehr niedriges Geburtsgewicht
W PMA	Wochen postmentruelles Alter
WHO	engl. world health organization: Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.....	21
Abb. 2: CPAP-Entwöhnungsschema für Frühgeborene mit Definition von Stabilitäts- und..... Instabilitätskriterien .....	24
Abb. 3: Flussdiagramm mit Ein- und Ausschlusskriterien für Studie mit Zahlen .....	27
Abb. 4: ROC-Kurven und AUC .....	44
Abb. 5: Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem..... GA .....	46
Abb. 6: Bescheinigung der Ethik-Kommission .....	XVII

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definition der BPD.....	10
Tabelle 2:	Modifiziertes CICADA-Schema mit Stabilitäts- und Abbruchkriterien.....	17
Tabelle 3:	Beschreibung der Studienkohorte .....	31
Tabelle 4:	Anzahl der benötigten Entwöhnungsversuche von der CPAP-Atemhilfe .....	32
Tabelle 5:	Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern.....	37
Tabelle 6:	Beschreibung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen.....	40
Tabelle 7:	Acht univariable Regressionsmodelle.....	42
Tabelle 8:	Volles Regressionsmodell .....	43
Tabelle 9:	Rückwärts selektiertes Regressionsmodell .....	44
Tabelle 10:	Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach .....	
	ihrem GA .....	46
Tabelle 11:	Gesammelte Daten zu allen durchgeführten Entwöhnungsversuchen.....	IX

## 1 Einleitung

Das Fachgebiet der Neonatologie befasst sich mit der Behandlung von Frühgeborenen und kranken Neugeborenen und hat sich seit den 1970er Jahren rasant weiterentwickelt. Meilensteine dieser Entwicklung waren beispielsweise die 1970 von Gregory et al. (lat. et alii/aliae: und andere) erstmals beschriebene Verwendung eines CPAP-Gerätes (engl. continuous positive airway pressure: kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck) als einfachste Form der Atemhilfe (1), die 1972 von Liggins und Howie publizierte Technik der pränatalen Lungenreifung durch Kortikosteroide (2) sowie auch das 1980 erstmalig von Fujiwara et al. veröffentlichte Verfahren der postnatalen Behandlung mit exogenem Surfactant (3).

Dabei zeigt sich, dass der Fortschritt im Gebiet der Neonatologie eng verbunden ist mit der Erforschung und Behandlung von Lungenerkrankungen und Atemstörungen bei neu- und frühgeborenen Kindern (4).

Bei Frühgeborenen kommt es durch die Unreife der verschiedenen Organsysteme häufig zu Störungen in der postnatalen Adaptation. Besonders häufig ist hierbei das Auftreten von pulmonalen Komplikationen. Die Lunge befindet sich während der 16.-28. SSW (Schwangerschaftswoche) im kanalikulären Stadium, einer kritischen Entwicklungsphase, während der die epitheliale Differenzierung und die Ausbildung der Blut-Luft-Schranke stattfindet. Ab der 28. SSW bilden sich durch allmähliche Septierung der Terminalsäcke im Verlauf die Alveolen, die postnatal einen suffizienten Gasaustausch ermöglichen. Im Falle einer vorzeitigen Geburt wird dieser physiologische Entwicklungsgang unterbrochen und es kommt zu einem Stopp oder zu einer Verzögerung der weiteren Lungenentwicklung, insbesondere hinsichtlich der Alveolarisierung und Kapillarisation (5, 6).

Dadurch benötigen Frühgeborene anfänglich häufig eine Atemunterstützung.

Die nasale CPAP-Therapie gilt heutzutage als Standardtherapie bei Frühgeborenen mit initialer Spontanatmung (7). Hierbei wird über eine Maske oder binasale Prongs ein konstanter positiver endexpiratorischer Druck in den Atemwegen der Frühgeborenen erzeugt und aufrechterhalten. So wird das Kollabieren der Alveolen am Ende des Atemzyklus verhindert, die Oxygenierung des Blutes verbessert und die funktionelle Residualkapazität (engl. functional residual capacity, FRC) gesteigert (8).

Während Therapieindikation, Anwendung und Vorteile der CPAP-Therapie inzwischen recht gut erforscht sind, besteht nach aktueller Datenlage noch keine vollständige Klarheit über den Modus und optimalen Zeitpunkt zur Entwöhnung Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe. Es existieren bis heute keine verbindlichen Leitlinien zur CPAP-Entwöhnung Frühgeborener,

sodass die Vorgehensweisen auf neonatologischen Intensivstationen weltweit in erheblichem Maße variieren (9, 10).

Dabei scheint es einerseits im Hinblick auf potentielle folgenschwere Nebenwirkungen sowie den erhöhten Pflege- und Kostenaufwand ratsam zu sein, Frühgeborene möglichst schnell wieder von der CPAP-Atemhilfe zu entwöhnen (9). Andererseits hat sich gezeigt, dass eine zu frühe Entwöhnung Atelektasen, Apnoen und Bradykardien auslösen kann, verbunden mit der Notwendigkeit einer verlängerten CPAP-Therapie oder sogar Intubation (10).

Braucht ein Frühgeborenes mehr als einen Versuch, um von der CPAP-Atemhilfe wieder entwöhnt zu werden, scheint dies das Ausmaß an Lungenschädigungen und späteren Komplikationen weiter zu vergrößern. In diesen Fällen gelingt es den Frühgeborenen wahrscheinlich noch nicht, bereits eigenständig alle Lungenbereiche dauerhaft offen zu halten. Dadurch kommt es endexpiratorisch zum Kollaps insbesondere der terminalen Atemwege. Startet man dann erneut mit einer CPAP-Atemhilfe, muss die Lunge vermutlich erst wieder vollständig rekrutiert werden, damit ein suffizienter Gasaustausch stattfinden kann. In solch einem Fall mit mehreren erfolglosen Entwöhnungsversuchen kommt es zu wechselnden Intervallen von Atelektasen und Rekrutierung, welche die Lunge des Frühgeborenen zusätzlich schädigen können (11).

Bislang gelingt eine erfolgreiche CPAP-Entwöhnung beim ersten Versuch jedoch nur in etwa 20-40% der Fälle (12), etwa 10% der Kinder benötigen sogar mehr als drei Versuche, um endgültig von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden zu können (13).

Inzwischen sind erste Faktoren untersucht worden, welche eine frühe erfolgreiche Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe beeinflussen. Dazu gehören Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht (BW, engl. birth weight), Dauer der maschinellen Beatmung sowie das Vorhandensein eines persistierenden Ductus Arteriosus Botalli (PDA) (14).

Ziel dieser Arbeit war es, weitere relevante Faktoren zu ermitteln, anhand derer sich eine erfolgreiche Entwöhnung Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe beim ersten Versuch möglichst gut prognostizieren lässt. So soll dazu beigetragen werden, das Ausmaß an CPAP-Beatmungs- und -Entwöhnungsassoziierten Lungenschädigungen Frühgeborener weiter zu reduzieren.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Frühgeburt: Definition, Epidemiologie und Outcome

Als Frühgeburt bezeichnet man laut WHO (engl. world health organisation: Weltgesundheitsorganisation) eine Geburt vor Vollendung von 37 SSW oder nach weniger als 259 Tagen ab Beginn der letzten Menstruationsblutung (lat. post menstruationem, p.m.) (15). Eine weitere Differenzierung Frühgeborener kann entweder nach GA oder nach BW erfolgen. So unterscheidet man anhand des GA zwischen extrem früher Frühgeburt (unter 28 SSW), sehr früher Frühgeburt (28-32 SSW) und moderater Frühgeburt (32-37 SSW) (16). Anhand ihres BW können Frühgeborene in die drei Gewichtsklassen ‚extremely low birth weight‘ (ELBW: extrem niedriges Geburtsgewicht, <1000g), ‚very low birth weight‘ (VLBW: sehr niedriges Geburtsgewicht, <1500g) und ‚low birth weight‘ (LBW: niedriges Geburtsgewicht, <2500) unterteilt werden (17). Diese gewichtsbezogene Einteilung bietet den Vorteil, auch unter einfachen Bedingungen gut messbar zu sein.

Frühgeburtslichkeit ist ein weltweites Phänomen mit jährlich etwa 15 Millionen betroffenen Kindern, wobei die jeweilige Häufigkeit in einzelnen Ländern stark variiert (16, 18). Bezogen auf Europa lag die Frühgeburtsrate im Jahr 2008 einer Studie zufolge zwischen 5,5% (Finnland) und 11,1% (Österreich) (19). In Deutschland betrug sie in demselben Jahr 9% (19), 2019 8,42% (20) und ist somit über die letzten Jahre hinweg fast unverändert hoch geblieben. Datenanalysen im Rahmen der KiGGS-Studie ergeben hierzulande sogar eine Frühgeburtsrate von 11,6%, Tendenz leicht steigend (21).

Diese Inzidenzzahlen und Trends sind von großer Bedeutung, da die Frühgeburt eine der Hauptursachen für perinatale Morbidität und Mortalität darstellt. Weltweit stirbt jährlich fast eine Million Kinder in der Neonatalperiode aufgrund von Komplikationen einer vorzeitigen Geburt, weitere 125.000 versterben innerhalb der ersten fünf Lebensjahre infolge von Frühgeburt. Dabei steigt das Sterberisiko proportional zum sinkenden GA der Kinder (22).

Überlebende Frühgeborene haben ein hohes Risiko sowohl für frühe, als auch für langfristige Morbiditäten. Sie sind teilweise lebenslang beeinträchtigt durch zerebrale Schäden, respiratorische Erkrankungen, Seh- oder Hörstörungen, sowie motorische Defizite (23).

Bei der Behandlung von früh- und neugeborenen Kindern steht vor allem die Lunge als Organ initial häufig im Mittelpunkt. Die postnatale Adaptation von Atmung und Gasaustausch an die extrauterinen Umgebungsbedingungen ist sehr störungsanfällig, insbesondere mit zunehmender Unreife des Frühgeborenen. Eine typische frühgeburtsassoziierte Erkrankung ist das neonatale Atemnotsyndrom (ANS), welches noch in den 1970er Jahren für die Hälfte

der betroffenen Kinder tödlich endete (4). Heutzutage liegt die Mortalitätsrate aufgrund eines ANS nur noch bei etwa 3%, obwohl der Anteil sehr unreifer Frühgeborener seither deutlich zugenommen hat. Diese Verbesserung der Chancen am Lebensanfang ist den großen Fortschritten im Fachgebiet der Neonatologie in den letzten Jahrzehnten zu verdanken (4).

Trotz der bereits erreichten Fortschritte bedarf es weiterer Forschung in diesem Gebiet. Nicht nur die an dieser Stelle beispielhaft zu nennende, nach aktuellen Daten leicht ansteigende Inzidenz der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einer bedeutenden Komplikation früher Atemwegserkrankungen, gilt es durch weitere Optimierung der Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern (4). Auch die enorm hohen Kosten, die im Rahmen der perinatalen Versorgung extrem frühgeborener Kinder anfallen, sind durch Verbesserung der klinischen Abläufe und Strukturen optimierbar. Derzeit belaufen sich die perinatalen Versorgungskosten eines extrem frühgeborenen Kindes auf mindestens 100.000 €. Im Falle einer Behinderung entstehen weitere Folgekosten (23), was näherungsweise bei einem Viertel der Kinder vorkommt. Letzteres belegt die standardisierte Nachuntersuchung der überlebenden Frühgeborenen aus der EPICure-Studie, deren Daten in Irland und Großbritannien erhoben wurden: im Alter von sechs Jahren wiesen 22, 24 beziehungsweise 34% der Kinder schwere, mäßige oder leichte Behinderungen auf (24)- auch das eine Situation, die durch weitere Forschung verbessert werden könnte. Jüngere Daten aus Niedersachsen zeigen, dass die Situation hierzulande ähnlich ist. Im Alter von fünf Jahren waren 14,1% der untersuchten ehemaligen extrem unreifen Frühgeborenen geistig und 17,4% körperlich behindert, 72,5% erhielten therapeutische Interventionen (25)- für die betroffenen Familien ein schweres Schicksal.

All die genannten Punkte veranschaulichen, warum Frühgeburtlichkeit immer noch einer der Hauptrisikofaktoren für ‚disability-adjusted life years‘ ist, was ‚verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod‘ bedeutet (26). Zugleich machen sie deutlich, wie groß der Bedarf an weiterer Forschung ist und in welchen beispielhaft aufgeführten Bereichen diese dringend erforderlich ist.

Um auf die große Bedeutung dieses Themenkomplexes aufmerksam zu machen, gibt es seit 2008 den jährlich stattfindenden ‚Welt-Frühgeborenen-Tag‘ am 17. November (27).

## **2.2 Neonatales ANS**

Das bereits kurz erwähnte ANS ist ein typisches Krankheitsbild bei Frühgeborenen, seltener auch bei reifen Neugeborenen, welches sich unmittelbar nach der Geburt oder aber in den ersten Lebensstunden manifestiert.

Ursächlich ist ein unreifebedingter, primärer Surfactantmangel (28). Surfactant (von engl. surface active agent) wird von den Typ-II-Pneumozyten der Lunge gebildet und ist ein oberflächenaktives Gemisch aus Phospholipiden und Proteinen, welches die Alveolaroberfläche mit einem dünnen Film auskleidet. Dort erfüllen die Phospholipide die Funktion, die Oberflächenspannung an der Luft-Wasser-Grenze in den Alveolen zu reduzieren und dadurch deren Kollaps am Ende der Expiration zu verhindern. Bei einem Mangel an Surfactant ist die Compliance des respiratorischen Systems durch die ausbleibende Herabsetzung der Oberflächenspannung vermindert. Es kommt zur Atelektasenbildung, verbunden mit einem erhöhten pulmonalen Eröffnungsdruck bei Inspiration und damit zu Epithelläsionen im Bereich der terminalen Atemwege. Im unbehandelten weiteren Verlauf führt eine proteinreiche Exsudation in die Alveolen funktionell zu einer zusätzlichen Inaktivierung von Surfactant und histologisch zum Bild von lamellenartigen Strukturen, den hyalinen Membranen, weshalb das Krankheitsbild früher auch ‚Hyaline Membrankrankheit‘ genannt wurde (4, 28).

Die endogene Surfactantproduktion beginnt bereits etwa ab 20 SSW. Aber erst ab 34-35 SSW wird Surfactant in ausreichenden Konzentrationen gebildet, um das Risiko für Atelektasen deutlich zu verringern. Das erklärt, warum Frühgeborene, wie eingangs erwähnt, besonders gefährdet sind, ein Atemnotsyndrom zu entwickeln. Statistiken belegen, dass etwa die Hälfte aller Frühgeborenen mit einem GA <32 SSW von dieser Erkrankung betroffen ist (4), wobei die Inzidenz mit abnehmendem GA weiter steigt. So tritt bei Frühgeborenen mit einem GA von 24 SSW ein ANS in etwa 90% der Fälle auf (7). Aber auch bei reifen Neugeborenen kommt es mit einer Häufigkeit von etwa 1% vor (4). Damit ist dieses Krankheitsbild ein signifikantes Problem in der perinatalmedizinischen Versorgung.

Klinisch manifestiert sich das Atemnotsyndrom durch eine zunehmende Tachydyspnoe und einen ansteigenden Sauerstoffbedarf in den ersten postnatalen Stunden. Das neu- oder frühgeborene Kind mit ANS muss eine erhöhte Atemarbeit leisten, um die Lunge bei jedem Atemzug wieder neu zu entfalten. Häufig tritt dabei ein typisches Atemgeräusch auf, ein endexpiratorisches Stöhnen. Es entsteht bei dem Versuch, endogen einen PEEP (eng. positive endexpiratory pressure: positiver endexpiratorischer Druck) zu erzeugen, um den Alveolarkollaps zu verhindern (1). Je nach Schweregrad des ANS sind auch weitere klinische Dyspnoezeichen wie Nasenflügeln und juguläre, sowie inter- und subkostale Einziehungen zu beobachten. Mithilfe des Silverman-Score lässt sich der Ausprägungsgrad der Dyspnoe anhand der klinischen Merkmale feststellen und im Verlauf beobachten (29).

Bei fortschreitender Hypoxie zeigt sich eine allmähliche Veränderung des Hautkolorits bis hin zur zentralen Zyanose. Aufgrund von zunehmender Erschöpfung des Kindes würde es bei

unbehandeltem Verlauf eines ANS schließlich zu progressivem respiratorischen Versagen mit Herzkreislaufstillstand kommen (30).

Das ANS ist eine klinische Diagnose, deren Schweregrad sich radiologisch abbilden lässt (28). Im Röntgen Thorax zeigen sich einzelne Verschattungen bis hin zur ‚weißen Lunge‘ als Zeichen einer ubiquitären Atelektase (4).

Im englischen Sprachgebrauch wird das Atemnotsyndrom des Neugeborenen als ‚infant respiratory distress syndrome‘, kurz IRDS, bezeichnet. Damit ist es abzugrenzen vom ARDS, dem ‚acute respiratory distress syndrome‘, welches durch einen *sekundären* Surfactantmangel ausgelöst wird, zum Beispiel infolge von Infektionen oder Traumata. Dieses Krankheitsbild, welches im radiologischen Befund dem IRDS sehr ähnlich sein kann, tritt bei Patienten aller Altersstufen auf. Somit ist es auch bei Neugeborenen möglich, beispielsweise im Rahmen eines Mekoniumaspirationssyndroms oder einer neonatalen Pneumonie, und kann in diesem Fall die Symptome eines ANS aggravieren (4).

### **2.3 Behandlungsstrategien bei neonatalem ANS**

Die Therapie eines Früh- oder Neugeborenen mit ANS sollte unbedingt in einer darauf spezialisierten Kinderklinik mit entsprechender technischer und personeller Ausstattung erfolgen. Da das Risiko für die Entwicklung eines ANS bei abnehmendem Geburtsalter rapide steigt, ist es zunächst von oberster Priorität, eine drohende Frühgeburt zu vermeiden (4).

Die pränatale Lungenreifungsbehandlung von Schwangeren mit Kortikosteroiden ist eine weitere wichtige Maßnahme, um die Inzidenz und den Schweregrad eines möglichen ANS bei einer anstehenden Frühgeburt zu senken. Durch die Gabe von Beta-, oder alternativ auch Dexamethason werden, neben der Induktion der Surfactantsynthese beim Feten, noch weitere positive und protektive Effekte erzielt. So sinken beispielsweise auch die perinatale Mortalität sowie die Inzidenz für intraventrikuläre Hirnblutungen (22).

Bei Auftreten eines mild ausgeprägten ANS helfen therapeutische Basismaßnahmen, wie das Aufrechterhalten einer thermoneutralen Umgebung und das Prinzip des ‚minimal handling‘ zur Vermeidung von kindlichem Stress (4). Im Rahmen der Allgemeinpflege ist auf ein umfassendes Monitoring zu achten und es gilt, die Ernährungseinstellung in Abhängigkeit von der Diurese zu optimieren (7).

Je nach Schweregrad der Dyspnoe gilt darüber hinaus eine frühzeitige Behandlung mit nasalem CPAP als Goldstandard zur Behandlung des neonatalen ANS (7). Schwere Verlaufsformen bedürfen einer invasiven Beatmung und/oder der Applikation von Surfactant (4).

## 2.4 Surfactanttherapie

Die Einführung der Surfactanttherapie stellt einen Meilenstein im Bereich der neonatologischen Versorgung dar. Wie in der Einleitung bereits kurz angerissen, berichteten Fujiwara et al. im Jahr 1980 erstmals von der erfolgreichen Behandlung des ANS Frühgeborener mit bovinem Surfactant (3). Sie erreichten mit ihrem Vorgehen eine deutliche Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs und somit eine Stabilisierung bei den betroffenen Kindern. Nach Veröffentlichung weiterer, vielversprechender Studien zu diesem Thema erfolgte Anfang der 1990er Jahre die Zulassung verschiedener Surfactant-Präparate, durch deren Einsatz in der Folge eine Senkung der ANS-assoziierten Mortalität und pulmonaler Komplikationen um etwa 50% erzielt werden konnte (6, 31).

Zunächst war die Applikation von Surfactant mit der Notwendigkeit einer Intubation verbunden. Dabei erfolgte die Gabe über einen liegenden endotrachealen Tubus. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass während der Behandlung der PEEP erhalten werden und man am Beatmungsgerät unmittelbar auf sich verändernde Parameter reagieren kann (4).

Aufgrund der häufigeren initialen Behandlung mit CPAP zur Stabilisierung von Neugeborenen in den letzten Jahren wurde nach alternativen Methoden gesucht, um Surfactant möglichst schonend verabreichen zu können. Die INSURE-Technik (engl. intubate-surfactant-extubate) erlaubt eine Surfactantapplikation über eine kurzfristige Intubation, jedoch ohne anschließende maschinelle Beatmung. Bei der LISA-Technik (engl. less invasive surfactant administration) erfolgt die Surfactantgabe über eine dünne Sonde unter Spontanatmung bei Frühgeborenen mit CPAP-Atemhilfe (28). Insbesondere die letztgenannte Methode hat sich in Deutschland rasch verbreitet und erfolgt hierzulande inzwischen bei etwa 40% aller Surfactantanwendungen (4). Die Applikation kann dabei entweder therapeutisch oder prophylaktisch indiziert sein.

Die Surfactanttherapie gilt nach aktuellem Kenntnisstand als eine sehr sichere und gut untersuchte Behandlung, schwere Nebenwirkungen sind bislang nicht beschrieben worden (28). Sie trägt mit dazu bei, dass die Überlebensrate auch sehr unreifer Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen ist (30).

## 2.5 BPD

Die BPD ist eine der Hauptkomplikationen von sehr unreifen Frühgeborenen. Aufgrund derer gestiegener Überlebenschancen steigt auch der Anteil an Kindern, die im weiteren Verlauf Morbiditäten zeigen, welche früher so nicht zu beobachten waren (6). In Europa liegt die Inzidenz für eine BPD derzeit bei etwa 15-20% (4, 8). Dabei schwanken die einzelnen

Häufigkeiten sowohl im Vergleich zwischen verschiedenen Regionen, als auch zwischen einzelnen Zentren. Es ist daher davon auszugehen, dass die jeweiligen Therapiepraktiken vor Ort einen relevanten Einfluss auf das Vorkommen einer BPD haben (32).

### **2.5.1 Formen der BPD**

Die ursprünglich 1967 beschriebene Form der BPD, die sogenannte ‚alte BPD‘, entstand als Folge von Barotrauma und Sauerstofftoxizität. Sie wurde ausgelöst durch die damalige Form der maschinellen Beatmung mit hohen Beatmungs- und Sauerstoffpartialdrücken und ohne zur Verfügung stehenden Surfactant. Diese führte zu Entzündungsreaktionen und anschließend einem zystisch-fibrotischen Umbau der Lunge. Die betroffenen Kinder hatten ein GA von rund 30 SSW und waren somit deutlich älter als die Frühgeborenen, die in der heutigen Zeit aktiv intensivmedizinisch betreut werden können (33).

Frühgeborene mit der heutzutage anzutreffenden, sogenannten ‚neuen BPD‘-Form haben häufig ein GA von unter 26 SSW und sind damit deutlich kleiner und unreifer als die oben beschriebene Kohorte. Durch ihre vorzeitige Geburt erfolgt ein Stopp bzw. eine Verzögerung der Lungenentwicklung im Übergangsstadium zwischen der terminal-sakkulären und der alveolären Phase (4, 6, 34).

Aber nicht allein die Unreife des pulmonalen Systems führt zur potentiellen Manifestation einer BPD. Es wird inzwischen angenommen, dass zudem sowohl pränatale Faktoren als auch wiederholte postnatale Verletzungen der sich entwickelnden Lunge über Inflamationsprozesse zu pathologischen Reparationsreaktionen führen, welche klinisch schließlich als BPD imponieren. Als pränatale Risikofaktoren werden beispielsweise eine intrauterine Wachstumsrestriktion (engl. intrauterine growth restriction, IUGR), Chorioamnionitis sowie mütterliches Rauchen diskutiert. Postnatale Verletzungen können u.a. durch das Fehlen von Surfactant, hohe Sauerstoffzufuhr, IMV (invasive mechanische Ventilation), inadäquate Ernährung und das Auftreten von Infektionen entstehen. Ethnische Zugehörigkeit und männliches Geschlecht stellen zusätzliche potentielle Risikofaktoren dar. Zwillingsstudien deuten überdies darauf hin, dass auch genetische Faktoren die Entstehung einer BPD beeinflussen können (35).

All diese Prozesse und Veranlagungsfaktoren können die postnatale Adaptation der Lunge an die Atmung und die extrauterinen Umgebungsbedingungen beeinträchtigen. Auch können sie eine reguläre Lungenentwicklung und die physiologischen Reparationsmechanismen stören (35).

So tritt im Rahmen einer BPD nach einem vergleichsweise milden primären Beatmungsverlauf mit relativ geringem Sauerstoffbedarf in den ersten Lebenstagen bis -wochen eine

progrediente klinische Verschlechterung der Lungenfunktion auf, verbunden mit Dyspnoe und steigendem Sauerstoffbedarf. Radiologisch zeigt sich zunächst ein granuläres Muster, im Verlauf dann ein milchglasartiges Erscheinungsbild mit diffusen Eintrübungen und im Zuge der chronischen Manifestation ein Mischbild aus Verdichtungen, zystoiden Aufhellungen und Atelektasen. Diese klinischen und diagnostischen Befunde sind Zeichen der gestörten Parenchymentwicklung mit einer deutlich reduzierten Zahl an Alveolen und pathologischer und verminderter Vaskularisation (4, 6, 33, 34).

Heutzutage kommt in den entwickelten Ländern hauptsächlich die neue Form der BPD vor. Auf diese wird sich im Folgenden primär bezogen.

### **2.5.2 Definition**

Die Definition der BPD wurde in den letzten Jahrzehnten immer wieder diskutiert und leicht verändert. Aufgrund der verbesserten Überlebenschancen extrem früh geborener Kinder und des Fortschritts in der Therapie Frühgeborener mussten regelmäßig Anpassungen vorgenommen werden, um Risikopatienten weiterhin präzise erfassen zu können. Laut Thébault et al. entspricht die Diagnose einer BPD mehr einem funktionellen Lungenassessment etwa zum Zeitpunkt der Entlassung des Frühgeborenen und sollte der Abschätzung der pulmonalen Langzeitbeeinträchtigungen dienen (35).

Im Folgenden wird eine Definition aus dem Jahr 2001 wiedergegeben, welche im Zeitraum der Datenerhebung für diese Arbeit gültig war. Inzwischen werden erneut Aktualisierungen diskutiert, welche die vielfältigen Formen an heute gängiger respiratorischer Unterstützung besser abbilden sollen (36).

Nach Jobe et al. wird die BPD in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt. Voraussetzung für eine Diagnosestellung ist eine Sauerstoffunterstützung mit  $>21\%$  in mind. (mindestens) den ersten 28 Lebenstagen. Das finale Assessment zur Abschätzung des Schweregrades erfolgt im Alter von 36 W PMA (Wochen postmenstruelles Alter) oder bei Entlassung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt (37).

Eine leichte BPD liegt demnach vor, wenn ein Frühgeborenes von unter 32 SSW zu diesem Zeitpunkt keinen zusätzlichen Sauerstoff mehr benötigt. Die Diagnose einer moderaten BPD für Kinder mit einem GA von  $<32$  SSW erfolgt, wenn mit 36 W PMA ein Sauerstoffbedarf mit einer  $FiO_2 < 0,3$  (engl. Fraction of inspired Oxygen: inspiratorische Sauerstofffraktion) besteht, und die einer schweren BPD, wenn Sauerstoffbedarf mit einer  $FiO_2 > 0,3$  oder eine Beatmungspflicht besteht.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die genaue Einteilung in Schweregrade und diagnostische Kriterien für eine BPD (Quelle: nach (37)).

GA	<32 SSW	>32 SSW
<b>Zeitpunkt der Untersuchung</b>	36 W PMA oder bei Entlassung	Lebenstag >28, aber <56 oder bei Entlassung
O <sub>2</sub> -Bedarf >21% für mind. 28d		
<b>Leichte BPD</b>	Atmung mit Raumluft bei 36 W PMA/bei Entlassung	Atmung mit Raumluft mit 56d/bei Entlassung
<b>Moderate BPD</b>	FiO <sub>2</sub> <0,3 mit 36 W PMA/bei Entlassung	FiO <sub>2</sub> <0,3 mit 56d/bei Entlassung
<b>Schwere BPD</b>	FiO <sub>2</sub> >0,3 oder Beatmung mit 36 W PMA/bei Entlassung *	FiO <sub>2</sub> >0,3 oder Beatmung mit 56d/bei Entlassung *

**Tabelle 1: Definition der BPD**

Bei allen o.g. alternativen Zeitpunkten gilt jeweils der zuerst eintreffende.

\*Beatmung meint Vorliegen einer CPAP-Beatmung oder Beatmung über Trachealtubus.

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswochen, W PMA Wochen postmenstruelles Alter, O<sub>2</sub> Sauerstoff, d Tag(e), BPD Bronchopulmonale Dysplasie, FiO<sub>2</sub> Inspiratorische Sauerstofffraktion

### 2.5.3 Prophylaxe und Therapie

Die meisten Behandlungsstrategien zielen darauf ab, eine BPD möglichst von vornherein zu verhindern. So gilt es primär, eine vorzeitige Geburt zu abzuwenden. Gelingt dies nicht, wird bei Schwangeren pränatal häufig eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt. Dadurch kann, wie oben bereits beschrieben, u.a. die neonatale Mortalität, die Inzidenz eines ANS, sowie die Rate beatmungsassoziierter Komplikationen gesenkt werden. Ein direkter Einfluss der Maßnahme auf das spätere Vorkommen einer BPD konnte in Studien bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Das liegt auch mit daran, dass durch die gesteigerte Überlebensrate insbesondere von unreifen Hochrisikokindern die Patientenzahl mit einem substanziellen Risiko für eine BPD gleichermaßen mit ansteigt (4, 35).

Koffeinzitrat ist ein Medikament mit atemstimulierender Wirkung, welches in der Neonatologie eingesetzt wird bei Apnoen, um die Dauer mit IMV zu verkürzen und den Sauerstoffbedarf zu senken. Zudem reduziert Koffeinzitrat nachweislich die BPD-Rate (7, 35). Es liegen Hinweise darauf vor, dass auch eine Surfactanttherapie sowie eine Vitamin-A Supplementierung das Risiko für eine spätere BPD-Erkrankung senken (28, 37). Häufig kommen Diuretika zum Einsatz, um interstitielle Flüssigkeitsansammlungen zu beseitigen. Im Rahmen der Ernährung ist auf eine adäquate postnatale Gewichtszunahme zu achten (4). Nach individueller

Indikationsstellung kann außerdem eine Behandlung mit postnatalen Kortikosteroiden erfolgen (38).

Im Rahmen der Sauerstofftherapie muss besonders auf die Einstellung der Sauerstoffsättigungsgrenzwerte geachtet werden. Sowohl für das Gedeihen der Kinder, als auch für die Behandlung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) und für die Senkung der NEC-Rate (Nekrotisierende Enterokolitis) ist das Erreichen hoher Sauerstoffsättigungen hilfreich. Es gilt jedoch zugleich, eine sauerstoffinduzierte pulmonale Inflammation, wie auch die Frühgeborenen-Retinopathie zu vermeiden, die beide durch zu hohe Sauerstoffwerte ausgelöst werden können. Daher ist die Modifikation der Sauerstofftherapie im Zweifelsfall individuell abzuwägen und Gegenstand vieler Studien. Aktuell wird empfohlen, die Sauerstoffsättigung im Bereich von 91-95% zu halten (4, 35).

Auf Einzelheiten und die Bedeutung der Beatmung wird im entsprechenden Kapitel genauer eingegangen.

#### **2.5.4 Prognose**

Die Diagnose einer BPD stellt, neben ihrer Bedeutung für Akutmorbidität und –mortalität (39), einen großen Risikofaktor für die Langzeitprognose Betroffener dar. Kinder mit BPD benötigen auch nach ihrer Entlassung in der Regel eine umfangreiche Nachsorge und Therapie. Hierzu zählen in einigen Fällen eine Heimsauerstoffversorgung, die Behandlung einer PAH und spezielle Impfempfehlungen. Es besteht zudem eine starke Assoziation sowohl zu neurologischen Defiziten wie beispielsweise Zerebralpareesen, Seh- und Hörstörungen, als auch zu kognitiven und motorischen Einschränkungen (8).

Besonders hervorzuheben ist die gesteigerte Anfälligkeit von BPD-Patienten für Atemwegsinfektionen, häufig verbunden mit schwerem Verlauf und der Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Außerdem scheint bei ihnen ein gesteigertes Risiko für eine Atemwegshyperreagibilität vorzuliegen, welche durch asthmaähnliche Symptome imponiert (6).

In Zusammenschau all dieser Befunde ist die BPD nicht nur als eine lokale Erkrankung der Lunge zu betrachten, sondern eher als eine Systemerkrankung mit vorwiegend pulmonaler Manifestation und möglichen Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter (6). Bei zu erwartender ansteigender Inzidenz durch die verbesserten Überlebenschancen sehr unreifer Frühgeborener ist trotz vorhandener Behandlungsoptionen von einer Verschärfung des Gesamtproblems auszugehen (4). Daher sind weitere Studien zu Prävention und Therapie der BPD von großer Bedeutung.

## 2.6 Beatmung

Neu- und Frühgeborene mit ANS benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung oftmals eine Atemunterstützung. Diese kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Üblicherweise kommt hierbei entweder eine CPAP-Atemhilfe, oder aber die maschinelle Beatmung zum Einsatz (4).

Lange Zeit war die IMV das Mittel der Wahl in der Versorgung sehr kleiner Frühgeborener mit ANS-Symptomen. Jedoch gilt sie inzwischen als Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD. Zudem sind weitere nachteilige Effekte der IMV bekannt, wie beispielsweise ein reduzierter Gasaustausch aufgrund eines Volu- und Barotraumas oder eine proinflammatorische alveoläre und vaskuläre Destruktion (8). Darum fand die nasale CPAP-Therapie als alternative, nicht-invasive Beatmungsform in der Neonatologie zunehmende Verbreitung und geriet in den Fokus der medizinischen Forschung.

In mehreren groß angelegten, randomisierten, kontrollierten Studien (engl. randomised controlled trials, RCTs), die Anfang der 2000er veröffentlicht wurden, verglich man die beiden o.g. primären Beatmungsstrategien miteinander. Dabei gab es geringfügige Unterschiede in den einzelnen Studiendesigns. Grundsätzlich jedoch wurden Frühgeborene entweder in die Gruppe für frühe nasale CPAP-Behandlung randomisiert, wobei nur im Falle eines Therapieversagens, erkennbar beispielsweise an steigendem Sauerstoffbedarf oder Apnoen, eine selektive Intubation erfolgte. Die andere Gruppe der Frühgeborenen wurde primär intubiert und dann mit IMV beatmet. Je nach Studienprotokoll wurde auch eine selektive oder prophylaktische Surfactantbehandlung durchgeführt. Entgegen der ursprünglichen Annahme konnte in den Einzelstudien jedoch keine signifikante Reduktion der BPD-Inzidenz oder der Mortalität durch Einsatz der CPAP-Atemhilfe nachgewiesen werden, so beispielsweise auch in der SUPPORT-Studie, die 2010 publiziert wurde (vgl. (8, 40, 41)).

SUPPORT steht für Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial und stellte eine frühe CPAP-Behandlung einer frühen Intubation mit prophylaktischer Surfactantgabe gegenüber. Für die untersuchten primären Endpunkte BPD und Mortalität konnte, wie bereits ausgeführt, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Jedoch zeigte sich, dass die Kinder aus der CPAP-Gruppe seltener eine Behandlung mit postnatalen Steroiden benötigten, eine niedrigere Intubationsrate aufwiesen und für eine kürzere Zeitspanne eine Beatmung brauchten. Im Hinblick auf weitere Komplikationen und das gesamte neonatale Outcome bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Somit konnte die CPAP-Therapie seither mindestens als sichere und effektive Alternative zur IMV-Therapie betrachtet werden (40).

Es folgten zahlreiche weitere Studien, in denen schließlich ein signifikanter Vorteil der CPAP-Therapie gegenüber anderen Behandlungsformen bestätigt werden konnte.

So wurde in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 über alle zu diesem Thema verfügbaren, randomisierten Studien eine signifikante Reduktion für den *kombinierten* Endpunkt BPD und Mortalität in der Gruppe für frühe CPAP-Behandlung nachgewiesen (42).

Eine große Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2016 untersuchte ebenfalls die ähnlich gelagerte Hypothese, dass eine frühe (prophylaktische) CPAP-Therapie für Frühgeborene mit einem GA von <32 SSW eine Senkung der Intubations-, BPD- und Mortalitätsrate bewirken könnte. Hierfür wurden sieben Studien mit 3123 Patientenfällen eingeschlossen, die eine frühe CPAP-Gruppe entweder mit einer rein supportiven Pflege, oder aber mit früher IMV verglichen. Tatsächlich zeigte sich diesmal eine signifikante Reduktion für all die genannten Endpunkte in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur IMV-Gruppe. Zudem benötigten die mit CPAP behandelten Kinder seltener eine Surfactant-Behandlung. Im Vergleich CPAP-Atemhilfe versus supportive Pflege ließ sich allerdings keine Risikoreduktion für BPD oder Mortalität bestätigen (43).

Infolge u.a. dieser jüngsten Befunde wird in der europäischen Leitlinie zum Umgang mit dem ANS (Stand 04/2019) aktuell CPAP als die Therapie der ersten Wahl zur Atemunterstützung für Früh- und Neugeborene mit ausreichendem Atemtrieb empfohlen. IMV ist für Kinder ohne initiale Eigenatmung vorgesehen oder aber nach Scheitern anderer Maßnahmen zur Atemwegsunterstützung und sollte für eine möglichst kurze Dauer angewandt werden (7).

### **2.6.1 Nasale CPAP-Therapie**

George A. Gregory publizierte 1971 erstmals über die erfolgreiche klinische Anwendung von CPAP in Frühgeborenen mit neonatalem ANS (1). Bis zu dem Zeitpunkt war dieses Krankheitsbild die häufigste Todesursache bei vorzeitig geborenen Kindern (30). Seither sind zahlreiche Auswirkungen einer CPAP-Therapie auf die Atemmechanik beschrieben worden. So stabilisiert eine früh initialisierte CPAP-Therapie die instabilen Atemwege von Frühgeborenen, verhindert den vorzeitigen alveolären Kollaps, erhält den Surfactantfilm auf der alveolären Oberfläche und optimiert dadurch den Gasaustausch. Des Weiteren verbessert CPAP das alveoläre Recruitment und unterstützt damit den initialen Aufbau und Erhalt der FRC. Das Auftreten obstruktiver und zentraler Apnoen wird reduziert (8).

Voraussetzung für eine effektive Atemunterstützung mit CPAP ab Geburt ist die initiale Spontanatmung des Neugeborenen. Auch zur Re-Intubationsprophylaxe nach erfolgter Extubation und zur Behandlung unreifebedingter Bradykardien oder Apnoen kommt eine CPAP-Atemhilfe in der Neonatologie zum Einsatz (4, 7, 14).

Die Beatmung mit CPAP erfolgt über unterschiedliche Interfaces, wie eine Nasenmaske, binasale Prongs oder mononasal über einen Nasen- oder Rachentubus. Im Laufe einer Therapie kann es gelegentlich indiziert sein, die Applikationsform zu wechseln. Dadurch lassen sich Beatmungsbedingungen optimieren und Komplikationen wie ein nasales Trauma oder Schädel- und Mittelgesichtsdeformitäten vermeiden. Als weitere mögliche unerwünschte Nebenwirkungen einer CPAP-Therapie sind eine Nahrungsunverträglichkeit oder gastroösophagealer Reflux und verschiedene Air-Leak-Syndrome, wie beispielsweise ein Pneumothorax, zu nennen (8).

Es gibt heutzutage verschiedene CPAP-Geräte auf dem Markt, die über vielfältige Einstellungsmodi bezüglich des Flussmusters und des Druckniveaus verfügen. Auch konventionelle Geräte zur invasiven Beatmung bieten inzwischen Programme zur nicht-invasiven Atemunterstützung an (4). So steht Behandlern in der Regel ein breites Spektrum von Möglichkeiten zur Anwendung einer CPAP-Therapie zur Verfügung.

## **2.7 CPAP-Entwöhnung**

Obwohl die nasale CPAP-Atemhilfe gegenüber der IMV, wie zuvor dargelegt, als vorteilhaft gilt, kann sie folgenschwere Nebenwirkungen verursachen. Eine verspätete CPAP-Entwöhnung kann zudem potentiell den Beginn oraler Ernährung verzögern, das Leid der Eltern vergrößern und den Krankenhausaufenthalt betroffener Kinder verlängern (44). Berücksichtigt man des Weiteren, dass CPAP kostenintensiv und pflegeaufwendig ist, scheint es ratsam zu sein, Frühgeborene so frühzeitig wie möglich wieder davon zu entwöhnen (9).

### **2.7.1 Weaning-Methoden**

Bisher wurde hinsichtlich der optimalen Entwöhnungsstrategie für Frühgeborene von der nasalen CPAP-Atemhilfe noch keine verbindliche Leitlinie definiert. Darum werden auf neonatologischen Intensivstationen weltweit verschiedene Methoden der CPAP-Entwöhnung praktiziert. Es scheint dabei mehrere gängige Hauptmethoden zu geben, nach denen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei der Entwöhnung vorgehen (45, 46):

#### **1. Die abrupte Beendigungsmethode (engl. Sudden Wean):**

Hierbei wird die Atemunterstützung zu einem von den Therapeuten bestimmten Zeitpunkt beendet, unabhängig vom bisherigen Drucklevel der Beatmung.

#### **2. Die Drucksenkungsmethode (engl. (Gradual) Pressure Wean):**

Vor Beendigung der CPAP-Therapie wird zunächst das Drucklevel schrittweise auf ein vorab festgelegtes, niedriges Niveau reduziert in der Annahme, so auf schonende Weise die Atemmuskulatur der Patienten zu trainieren, ohne Atelektasen zu riskieren.

### **3. Die Intervallmethode (engl. Graded Time OFF/Cycling OFF):**

Die CPAP-Beatmung wird für zunehmend längere Intervalle unterbrochen, bis man sie schließlich vollständig beendet. Hierbei könnte man ebenfalls einen Trainingseffekt für die Atemmuskulatur unterstellen und zwar in kurzen, dafür aber intensiven Episoden.

4. Beendigung der CPAP-Atemhilfe unter Etablierung einer Sauerstoffunterstützung per Nasenkanüle
5. Individuelle Kombinationen aus den vorgenannten Methoden

(Für die unter Punkt 4 und 5 beschriebenen Verfahren sind in der Literatur bislang keine festen Bezeichnungen etabliert, sie sollen hier der Vollständigkeit halber trotzdem genannt werden.)

Erhebungen haben gezeigt, in welchem großem Umfang die Vorgehensweisen der einzelnen Kliniken im Rahmen der Entwöhnung dabei tatsächlich variieren. So verwendeten in Australien im Jahr 2008 48% der Perinatalzentren ihre jeweils selbst definierten Formen der Intervallmethode, weitere 50% der Kliniken bevorzugten die Drucksenkungsmethode. Ein Großteil der Kliniken gab zudem an, die Auswahl über die vorzunehmende Entwöhnungsform in einer ‚ad hoc‘-Entscheidung zu treffen (9).

Auch in Deutschland herrscht aktuell ein uneinheitliches Bild bezüglich der praktizierten Entwöhnungsverfahren. So wird in 80% der hiesigen Perinatalzentren ohne schriftlich festgelegte Richtlinie entwöhnt. Dabei wird fast überall in einem ersten Schritt zunächst das CPAP-Drucklevel gesenkt. 70% der Zentren entwöhnen nach ihrer jeweiligen Intervallmethode, viele Zentren nutzen sogar mehr als eine Entwöhnungsmethode (47).

In zahlreichen Studien der vergangenen Jahre wurden die verschiedenen Entwöhnungsmethoden miteinander verglichen, um deren jeweilige Effizienz zu evaluieren.

Eine groß angelegte randomisierte, kontrollierte Studie aus dem Jahr 2012 zeigte, dass man am schnellsten entwöhnt, wenn man die nasale CPAP-Atemhilfe schlichtweg beendet, sobald gewisse klinische Stabilitätskriterien erreicht sind. Auf diese Art behandelte Patienten benötigten signifikant weniger Zeit für ihre Entwöhnung als die mit Formen der Intervallmethode entwöhnten Vergleichsgruppen. Des Weiteren war die Dauer ihrer nasalen CPAP-Therapie und der Sauerstoffunterstützung verkürzt und das Vorkommen einer BPD war deutlich geringer (11).

Zu demselben Ergebnis kamen Jardine und Kollegen im Jahr 2011, die im Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse alle zu der Zeit vorliegenden, (quasi-)randomisierten Studien zusammenfassten, in denen verschiedene Entwöhnungsstrategien miteinander verglichen wurden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil der abrupten Entwöhnung gegenüber einem Intervallprozedere mit Beendigung und Wiederbeginn der nasalen CPAP-Beatmung (45).

Wie aktuell die Fragestellungen rund um das Thema der optimalen Entwöhnungsstrategie bis heute sind, belegt eine erst kürzlich publizierte Metaanalyse über jüngere RCTs, in denen die abrupte Entwöhnungsform mit der Drucksenkungsmethode verglichen wird. In der Analyse der beiden eingeschlossenen Studien zeigte sich, dass die abrupte Entwöhnungsmethode mit einem niedrigeren PMA zum Zeitpunkt der erfolgreichen Entwöhnung assoziiert war, allerdings ebenso mit einer niedrigeren Erfolgsrate beim ersten Entwöhnungsversuch. Es wird vermutet, dass die Drucksenkungs-Patienten aus dem Grund beim ersten Versuch erfolgreicher entwöhnt werden konnten, da ihnen die graduelle Vorgehensweise mehr Zeit gibt, einen Reifegrad zu erreichen, bei dem die endgültige Beendigung der CPAP-Therapie aussichtsreicher zu sein scheint. Im Hinblick auf die Dauer des Klinikaufenthalts und die BPD-Rate zeigte sich kein Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen. Daraus lässt sich schließen, dass beide Methoden als gleichermaßen sicher und ohne negative Effekte auf das Gesamtoutcome interpretiert werden können (48).

### **2.7.2 Das CICADA-Schema**

Die oben bereits beschriebene Studie von Todd et al. hat gezeigt, dass die Anwendung definierter Stabilitäts- und Instabilitätskriterien in Verbindung mit der abrupten Entwöhnungsmethode, quasi eine Kombination aus abrupter- und Drucksenkungsmethode, besonders vorteilhaft für die so behandelten Patienten war (11).

Durch dieses Vorgehen verkürzte sich nicht nur die Dauer der Entwöhnung, sondern auch die Dauer der CPAP-Beatmung insgesamt, sowie der Zeitraum, in dem ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf bestand und die Hospitalisierungsdauer.

Die Merkmale dieser im Vergleich mit anderen Entwöhnungsmethoden bewährten Strategie sind im daraus entwickelten CICADA-Schema beschrieben. CICADA steht für ‚ceasing CPAP at standard criteria‘ und umfasst eine Liste von acht Bedingungen, die im Rahmen des RCTs für zwölf Stunden erfüllt sein mussten, bevor die CPAP-Atemhilfe abgeschaltet wurde. Ebenso definierten die Studienleiter sechs feste Abbruchkriterien, bei deren Eintreffen die CPAP-Beatmung erneut gestartet werden musste (11).

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse der RCT-Fälle stellte sich zusätzlich heraus, dass die Anwendung des CICADA-Schemas und der damit verbundene frühere Zeitpunkt der Entwöhnung von der Beatmung sowie die dabei noch bestehende Unreife sich nicht nachteilig auf die Gewichtszunahme und das Erreichen der vollständigen oralen Ernährung auswirkten. In Bezug auf diese Punkte denkbare Zweifel konnten damit ausgeräumt werden. Es zeigte sich weiterhin, dass die CICADA-Gruppe für eine signifikant kürzere Zeitspanne (etwa eine

Woche weniger) einer Koffeintherapie bedurfte. Diese Ergebnisse bescheinigten der CICADA-Methode somit weitere Vorteile (49).

In einer anderen Folgestudie wurde geprüft, ob und wie gut sich das ermittelte Schema im klinischen Alltag umsetzen und sich die Ergebnisse des vorangegangenen RCTs replizieren lassen. Hierfür verglichen die Forscher die kardio-respiratorischen Ergebnisse von Frühgeborenen mit einem GA von unter 30 SSW in drei verschiedenen Zeiträumen, nämlich prä- (2004-2006), während (2007-2009) und post-RCT (2010-2012). Es zeigte sich, dass das CICADA-Schema gut umsetzbar war und sich die positiven Ergebnisse des RCT in der klinischen Praxis erneut erzielen ließen. Die Stabilitäts- und Abbruchkriterien des CICADA-Schemas wurden dabei im Sinne neuester Erkenntnisse nochmals leicht verändert (50).

In der folgenden Tabelle wird die aktualisierte Version (Stand 2016) der Stabilitäts- und Abbruchkriterien nach Heath et al. zur Übersicht dargestellt (50).

Stabilitätskriterien	Abbruchkriterien
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CPAP 4-6 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>2. O<sub>2</sub>-Bedarf &lt;30%, nicht ansteigend</li> <li>3. Atemfrequenz &lt;60/min</li> <li>4. Keine signifikanten thorakalen Einziehungen (sternal/diaphragmatisch)</li> <li>5. &lt;3 Episoden selbsterholender Apnoen (&lt;20 sec) und/oder Bradykardien (&lt;100bpm) und/oder Entsättigungen (≤88%)</li> <li>6. Durchschnittliche Sättigung &gt;88% für die meiste Zeit oder PaO<sub>2</sub>/transcut. PaO<sub>2</sub> &gt;45mmHg</li> <li>7. Keine kürzliche Behandlung eines offenen PDA oder einer Sepsis</li> <li>8. Während Pflegesituation tolerierte Zeit ohne CPAP (mind. 15min)</li> </ol> <p>Alle 8 Kriterien für &gt;12 Std.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhte Atemarbeit (intercostale Einziehungen, Atemhilfsmuskeln im Einsatz) mit AF &gt;75</li> <li>2. Gesteigerte Apnoen und/oder Bradykardien und/oder Entsättigungen &gt;2 innerhalb 1 Std. in der jeweils letzten 6-Std.-Episode</li> <li>3. Erhöhter O<sub>2</sub>-Bedarf &gt;29%, um Sättigung &gt;88% und/oder PaO<sub>2</sub> /transcut. PaO<sub>2</sub> &gt;45mmHg zu halten</li> <li>4. pH &gt;7,2</li> <li>5. PaO<sub>2</sub> /transcut. PaO<sub>2</sub> &gt;65mmHg</li> <li>6. Stimulationspflichtige längere Apnoe oder Bradykardie</li> </ol> <p>Mind. 2 Kriterien müssen erfüllt sein</p>

**Tabelle 2: Modifiziertes CICADA-Schema mit Stabilitäts- und Abbruchkriterien**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** cmH<sub>2</sub>O cm Wassersäule (Druckeinheit), O<sub>2</sub> Sauerstoff, min Minute, sec Sekunden, bpm engl. beats per minute/dt. Herzschläge pro Minute, PaO<sub>2</sub> Sauerstoff-Partialdruck, transct. Transcutan, mmHg Millimeter Quecksilbersäule (Druckeinheit), PDA Persistierender Ductus Arteriosus Botalli, Std. Stunden, AF Atemfrequenz

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CICADA-Schema eine in Studien gut belegte Strategie zur frühen erfolgreichen Entwöhnung Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe

beschreibt. Darüber hinaus schafft die Schematisierung der Beurteilungskriterien für Erfolg und Misserfolg zu untersuchender Entwöhnungsmethoden eine gute Voraussetzung für zukünftige Studien durch Schaffung einer besseren Vergleichbarkeit.

### **2.7.3 Entwöhnungszeitpunkt**

Analog zur fehlenden Standardisierung des Weaning-Procedures allgemein wurde bislang auch zur Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für eine Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe noch keine einheitliche Leitlinie definiert. Entscheidungen über den Beginn der Entwöhnung werden daher oft willkürlich und in Form einer „ad hoc“-Entscheidung getroffen, basierend auf den Erfahrungswerten der jeweils beteiligten Neonatologen (51).

Eine frühe Entwöhnung von der Beatmung scheint einerseits vorteilhaft für die betroffenen Frühgeborenen zu sein, da sich so das Auftreten von beatmungsassoziierten Komplikationen und auch der Pflege- und Kostenaufwand verringern lässt (9). Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass eine verspätete CPAP-Entwöhnung möglicherweise den Beginn oraler Ernährung verzögert, das Leid der Eltern vergrößert und den Krankenhausaufenthalt betroffener Kinder verlängert (44).

Andererseits führt ein zu früh initiiertes Entwöhnungsversuch häufig zum Scheitern desselben. In diesen Fällen gelingt es den Frühgeborenen anscheinend noch nicht, ohne Atemhilfe alle Lungenbereiche dauerhaft offen zu halten. Es kann zu gehäuftem Auftreten von Atelektasen, Apnoen, Bradykardien, erschwerter Atemarbeit und steigendem Sauerstoffbedarf des Patienten kommen (10, 51). Startet man die CPAP-Beatmung dann erneut, muss die Lunge vermutlich zunächst erst wieder vollständig rekrutiert werden, bis ein weiterer Entwöhnungsversuch stattfinden kann. Diese sich dann abwechselnden Intervalle mit Atelektasen und Rekrutierung verstärken möglicherweise das Ausmaß der Lungenschädigung und der späteren BPD (11). Darum erscheint es wichtig, den optimalen Zeitpunkt für die Beendigung der CPAP-Beatmung möglichst exakt vorherzusagen, sodass die Entwöhnung voraussichtlich beim ersten Versuch gelingt.

Mit den bisher verwendeten Stabilitätskriterien erreicht man eine erfolgreiche Entwöhnung in etwa 40% der Fälle allerdings nicht beim ersten Versuch. Etwa zehn Prozent der Kinder benötigen sogar mehr als drei Versuche, um endgültig von der CPAP-Beatmung entwöhnt zu werden (13).

Inzwischen sind erste Faktoren untersucht worden, welche die Entwöhnung nach dem CICADA-Schema beeinflussen. Dazu gehören GA, BW, Dauer der maschinellen Beatmung sowie das Vorhandensein eines PDA (14). Es bedarf hier weiterer Untersuchungen, um die

Entscheidung über den geeigneten Entwöhnungszeitpunkt zukünftig sicherer treffen zu können.

## **2.8 Forschungsziel dieser Arbeit**

Genau an dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an. Ziel der Untersuchung war es, weitere prognostisch relevante Faktoren für eine frühe erfolgreiche CPAP-Entwöhnung zu ermitteln, um künftig das Ausmaß an CPAP-Beatmungs- und -Entwöhnungsassoziierten Lungenschädigungen Frühgeborener weiter reduzieren zu können.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die Arbeit besteht aus einer retrospektiven Analyse der Daten aller Frühgeborenen mit einem GA  $<32+0$  SSW, die zwischen dem 1. April 2013 und dem 31. März 2017 an der Mainzer Universitätsmedizin, einem Level-I-Perinatalzentrum, geboren wurden. Der Untersuchungszeitraum umfasst somit vier Jahre. Währenddessen wurden alle mit nasaler CPAP-Atemhilfe therapierten Frühgeborenen mittels eines standardisierten Protokolls entwöhnt (siehe Abb. 2).

Die Durchführung der Studie wurde durch die zuständige Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz mit Bescheid vom 25.05.2016, welcher im Anhang einsehbar ist, genehmigt. In Anbetracht des Studiendesigns war demnach keine informierte Einwilligung der Patienten notwendig.

Aufgrund des retrospektiven, explorativen Charakters der Studie wurde auf eine statistische Fallzahlplanung verzichtet. Aus ähnlich gelagerten Vorarbeiten, durchgeführt im selben Klinikum, ließ sich jedoch schätzen, dass im geplanten Erhebungszeitraum von vier Jahren etwa 140-160 Patienten in die Analyse eingehen würden. Dies wurde im Hinblick auf die zu untersuchende Fragestellung und die geplanten Berechnungen als eine ausreichende Fallzahl betrachtet (13).

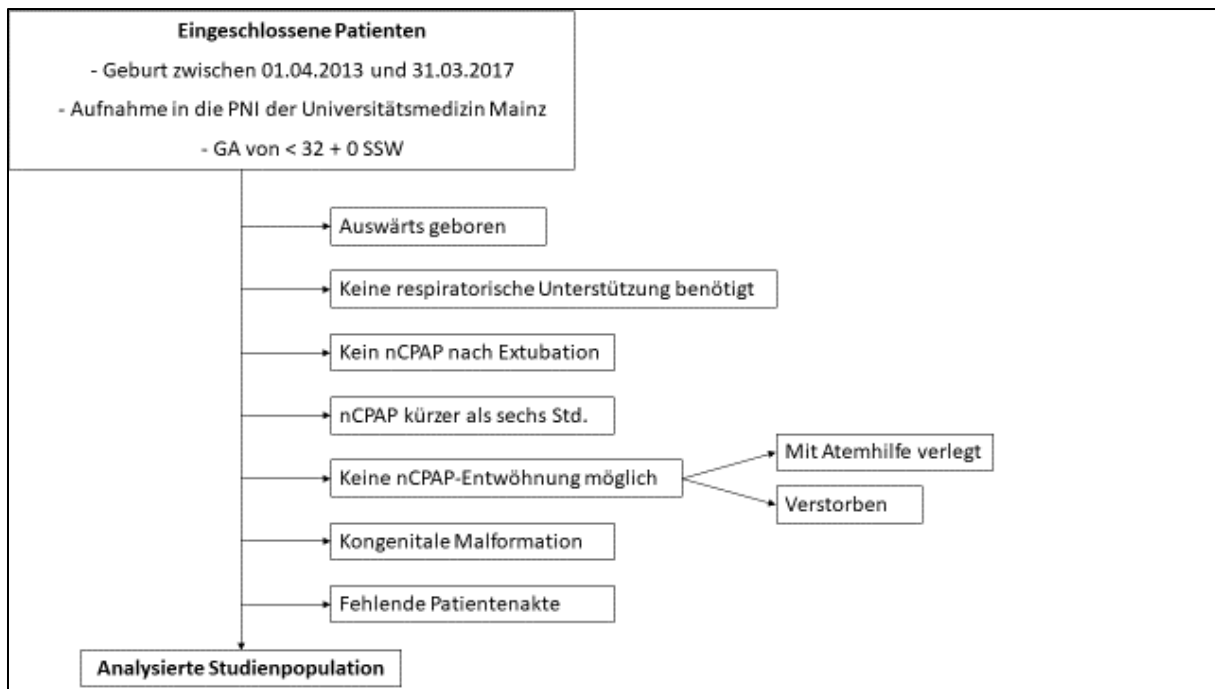
### **3.2 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Kinder mit einem GA von  $<32+0$  SSW, die im oben genannten Untersuchungszeitraum auf die perinatologische Intensivstation (PNI) der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden.

### **3.3 Ausschlusskriterien**

Aus der Studie wurden alle Patienten ausgeschlossen, die auswärts geboren wurden, die keine respiratorische Unterstützung benötigten, die nach Extubation nicht mit nasaler CPCP-Atemhilfe behandelt wurden, die CPAP kürzer als sechs Stunden erhielten, die vor erfolgreicher Entwöhnung vom CPAP verlegt wurden oder verstarben, die eine kongenitale Malformation aufwiesen und die, deren Patientenakte zum Untersuchungszeitpunkt nicht (vollständig) vorlag.

In der folgenden Abbildung sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie zur Übersicht in einem Flussdiagramm dargestellt.



**Abb. 1: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** PNI Perinatologische Intensivstation, GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n), nCPAP engl. nasal continuous positive airway pressure: nasaler kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck, Std. Stunden

### 3.4 Datengewinnung

Zur Ermittlung der eingeschlossenen Studienteilnehmer wurde primär das Aufnahmeverzeichnis der PNI der Universitätsmedizin Mainz herangezogen. Dabei wurden alle Frühgeborenen herausgefiltert, die im vorgegebenen Zeitraum mit einem maximalen GA von <32+0 SSW auf die besagte Station der Kinderklinik aufgenommen worden waren.

Die so gefundenen Falldaten wurden im Sinne eines Double Check-Verfahrens mit den Eingaben in die Vermont Oxford Network-Datenbank abgeglichen, einer externen Datenbank, in der alle Frühgeborenen von <1500g BW verzeichnet sind.

In einem letzten Schritt wurden die Abrechnungen nach dem DRG-System (engl. Diagnosis Related Groups: diagnosebezogene Fallgruppen) der Kinderklinik im fraglichen Zeitraum analysiert und alle Patientenfälle mit einer Codierung für „Frühgeburt“ und „CPAP“ recherchiert. Damit wurde die zuvor ermittelte studienrelevante Patientenkohorte abschließend abgeglichen und auf Vollständigkeit kontrolliert.

Die für die Suche nach möglichen Ausschlussmerkmalen und die folgende Analyse benötigten Daten wurden per Akteneinsicht aus der klinischen Verlaufsdokumentation extrahiert. Die aus

den Akten im Archiv der Universitätsmedizin gewonnenen primären Daten wurden für diese Arbeit sekundär und pseudonymisiert ausgewertet.

### 3.5 Baseline-Analyse

Die folgenden Basischarakteristika wurden für alle eingeschlossenen Patienten erhoben:

**Soziodemographische Merkmale:**

- Geschlecht (m/w)
- Einling/Mehrling

**Perinatal erhobene Merkmale:**

- BW
- GA
- Geburt per Sectio caesarea
- Pränatale Steroidgabe (mindestens eine Dosis)
- Apgar5/10
- Nabelarterien-pH

**Respiratorische Parameter:**

- Intubation
- Dauer der IMV (in Tagen und Stunden)
- Koffeinzitrat
- Postnatale Steroidgabe
- Surfactant (mindestens 1 Gabe)

**Neonatale Morbiditäten:**

- Intravenöse (i.v.) Antibiotika  $\geq 5$  Tage (d)
- PDA medikamentös behandelt
- PDA mit Ligatur versorgt
- Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)  $\geq \text{II}^\circ$
- Operationspflichtige Retinopathia prämaturoorum (ROP)
- NEC mit  $\geq 5$  d npo (lat. „nihil per os“, dt. Nahrungskarenz)
- Operationspflichtige NEC
- BPD (definiert als  $\text{FiO}_2 > 0,21$  bei 36+0 SSW PMA)

**CPAP-Weaning-bezogene Parameter:**

- PMA zum Zeitpunkt, an dem dauerhaft kein  $\text{FiO}_2 > 0,21$  mehr benötigt wurde
- PMA zum Zeitpunkt der CPAP-Beendigung
- Anzahl der Kinder, die bei PMA  $\geq 36$  SSW ohne CPAP-Atemhilfe waren
- Gewicht (GW) zum Zeitpunkt der CPAP-Beendigung

**Sonstige klinische Parameter:**

- PMA beim ersten Trinkversuch
- PMA zum Zeitpunkt der letzten parenteralen Ernährung (PN)
- GW an d 28 (27-29)
- GW bei PMA 36+0 SSW
- PMA bei Entlassung

Zu Beginn jedes Entwöhnungsversuchs wurden zudem folgende Patientendaten erhoben:

- PMA
- GW
- FiO<sub>2</sub>
- PDA
- Behandlung mit Koffeinzitrat
- Mediane Atemfrequenz (AF) in den letzten 12 Std. (Stunden; Median aus 12 Werten)
- Maximale AF in den letzten 12 Std. (Maximum von 12 Werten)
- Anzahl der Sättigungsabfälle < 80% in den letzten 12 Std.
- Anzahl der selbsterholenden Bradykardien <80/min in den letzten 12 Std.
- Anzahl der stimulationsbedürftigen Bradykardien <80/min in den letzten 12 Std.
- Std., bis CPAP wieder begonnen wurde bei nicht erfolgreicher Entwöhnung

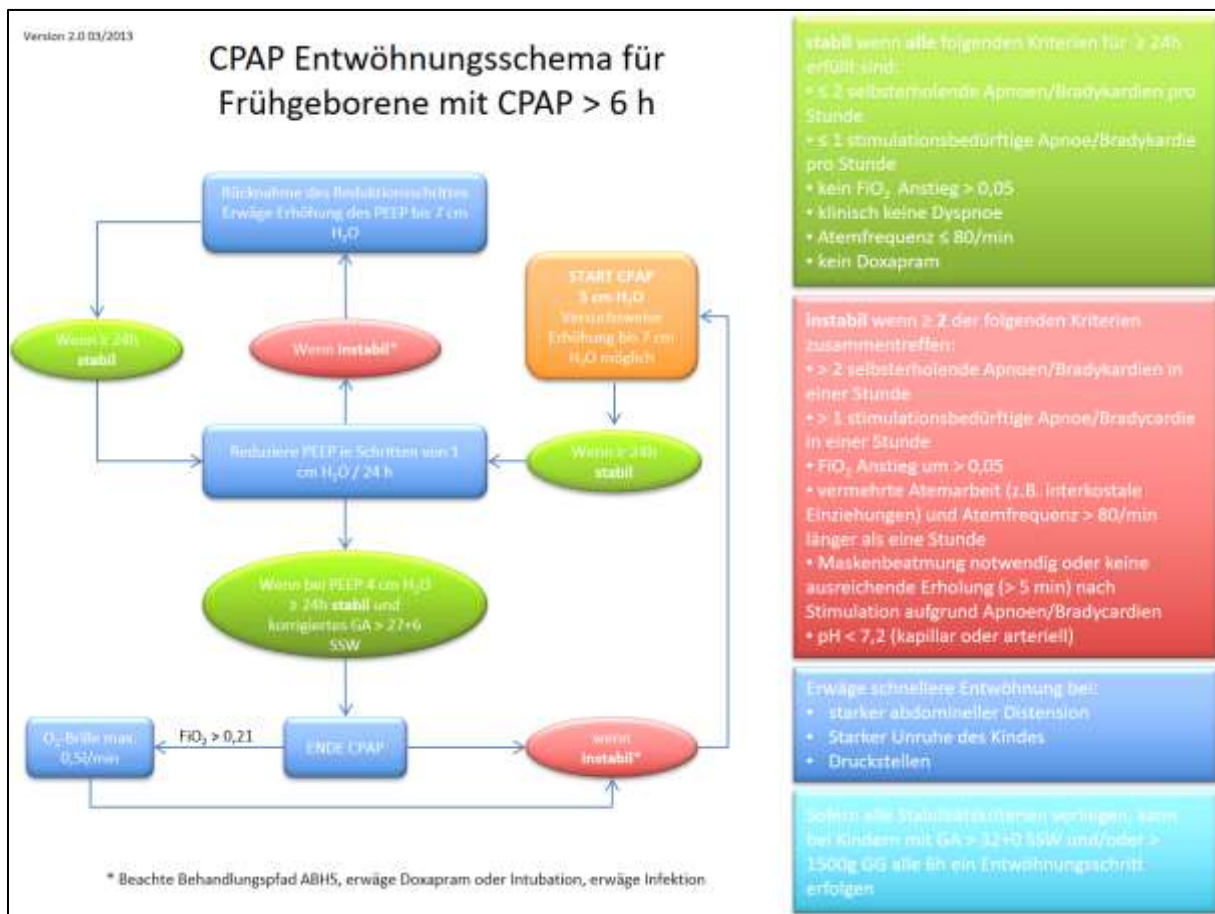
In der statistischen Analyse dieser Studie sollte der Fokus für diese Arbeit auf dem jeweils ersten Entwöhnungsversuch bei jedem Kind liegen, der entweder erfolgreich oder erfolglos verlaufen konnte. Es sollte jeweils untersucht werden, wie sich die erhobenen klinischen Parameter im Falle eines Entwöhnungserfolgs wie auch eines Entwöhnungsversagens beim ersten Versuch verhielten. So war die Studie in der Planungsphase angelegt worden. Dadurch konnte der breite Datensatz an klinischen Parametern, der im Falle eines Entwöhnungsversagens für alle folgenden Entwöhnungsversuche erhoben wurde, im Rahmen der Auswertung nicht weiter berücksichtigt werden.

Die Tabelle mit dem vollständigen Datensatz der zu allen unternommenen Entwöhnungsversuchen jeweils gesammelten Parameter ist im Anhang einsehbar.

**3.6 Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern**

Um prognostisch relevante Faktoren für eine frühe erfolgreiche Entwöhnung Frühgeborener vom nasalen CPAP zu ermitteln, wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen unterteilt und gegenübergestellt. Unterscheidungsmerkmal war die ‚frühe‘ oder ‚späte‘ Entwöhnung der

Kinder. Als früh entwöhnt galten alle Kinder, die beim ersten Versuch von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden konnten. Sie wurden verglichen mit den spät Entwöhnten, d.h. allen Kindern, die mehr als einen Versuch benötigten, um von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt zu werden. Erfolgreich entwöhnt war in dieser Untersuchung ein Kind, wenn es für mind. 72 Std. nicht wieder an die CPAP-Beatmung angeschlossen werden musste. Grundlage für die Beurteilung, ob und ab wann ein Kind wieder durch eine CPAP-Atemhilfe unterstützt werden sollte, war das in folgender Abbildung dargestellte Schema mit definierten Stabilitäts- und Instabilitätskriterien.



**Abb. 2: CPAP-Entwöhnungsschema für Frühgeborene mit Definition von Stabilitäts- und Instabilitätskriterien**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Auftretens:** *PEEP* engl. Positive EndExpiratory Pressure: positiver endexpiratorischer Druck, *H<sub>2</sub>O* Wasser, *h* lat. hora(e): Stunde(n), *CPAP* engl. continuous positive airway pressure: kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck, *cm* Zentimeter, *GA* Gestationsalter, *SSW* Schwangerschaftswoche(n), *O<sub>2</sub>* Sauerstoff, *max.* maximal, *FiO<sub>2</sub>* engl. Fraction of inspired Oxygen: inspiratorische Sauerstofffraktion, *min* Minute, *g* Gramm, *GG* Geburtsgewicht

Die so gebildeten Vergleichsgruppen wurden im Folgenden nochmals anhand der Baseline-Parameter charakterisiert und gegenübergestellt.

### **3.7 Untersuchung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen**

Acht Parameter, die für die Studie erhoben worden waren, wurden im Rahmen der statistischen Analyse auf ihren Vorhersagewert hin untersucht.

Dies waren:

- GA
- Dauer der IMV (in d)
- PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs
- PDA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs
- GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs
- FiO<sub>2</sub> zu Beginn des ersten Entwöhnungsversuchs
- Mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch
- Anzahl der Sättigungsabfälle <80% in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch

Vier klinische Parameter, die in der Planungsphase der Arbeit gleichfalls für die Analyse vorgesehen waren, waren bereits im Weaning Protokoll (siehe Abb. 2) enthalten, das im relevanten Zeitraum in der Klinik angewendet wurde. Dadurch konnten sie nicht in die weiteren Berechnungen einfließen und als möglicher Prädiktor untersucht werden.

### **3.8 Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach GA**

Abschließend wurde die Verteilung der früh erfolgreich entwöhnten Kinder über das GA untersucht. Das jeweilige GA der in die Studie eingeschlossenen Kinder musste definitionsgemäß bei <32+0 SSW PMA liegen. Es wurde tabellarisch und graphisch dargestellt, wie sich die Kinder, bei denen eine erfolgreiche Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe beim ersten Versuch gelungen war, über den Zeitraum von SSW 23 bis 32 verteilen. Dabei sollte festgestellt werden, ob sich bestimmte Trends oder Auffälligkeiten erkennen lassen.

### **3.9 Statistische Methoden**

Die statistischen Berechnungen dieser Studie umfassen einen deskriptiven Teil sowie einen explorativen Teil. Im ersten Teil wurden im Rahmen der Baseline-Analyse die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten untersucht und fehlende Angaben zu einzelnen Parametern als solche gekennzeichnet. In die explorative Analyse, bestehend aus logistischen Regressionsmodellen, wurden ausschließlich vollständige Datensätze aufgenommen.

Die Basischarakteristika der Studienteilnehmer wurden durch jeweils geeignete statistische Parameter beschrieben. Dabei wurden kategoriale Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeit untersucht und kontinuierliche Variablen mittels Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (engl. standard deviation, SD) oder Median und 25%-Perzentil (p25) und 75%-Perzentil (p75).

Die weitere deskriptive Analyse umfasste den bereits beschriebenen Vergleich zwischen Kindern mit Entwöhnungserfolg und Entwöhnungsversagen beim ersten Entwöhnungsversuch, zum einen nochmals hinsichtlich der Baseline-Parameter und zum anderen hinsichtlich der potenziellen Prädiktorvariablen. Zur Berechnung der p-Werte wurden jeweils geeignete statistische Verfahren angewandt: t-Test für kontinuierliche normalverteilte Variablen, Wilcoxon Mann Whitney Test für kontinuierliche schief verteilte Variablen, Chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen, wenn die Anzahl der erwarteten Fälle >5 war, ansonsten Fisher's exakter Test, der keine Voraussetzungen an die Stichprobengröße stellt.

Um den Zusammenhang zwischen den potenziellen Prädiktorvariablen und dem Entwöhnungserfolg zu untersuchen, wurden der Reihe nach mehrere binäre logistische Regressionsmodelle berechnet. Zunächst wurden acht univariable Modelle mit jedem einzelnen potenziellen Prädiktor als unabhängige Variable eingerichtet. Im nächsten Schritt wurde ein multivariablen vollständiges Modell mit allen acht potenziellen Prädiktoren als unabhängige Variablen aufgestellt. Zuletzt wurden die Prädiktorvariablen aus dem vollständigen Modell durch Rückwärtsselektion herausgerechnet, basierend auf dem Informationskriterium von Akaike unter Verwendung der step-Funktion.

Die Modellergebnisse wurden als Odds Ratios (OR) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und mit p-Werten angegeben. Ein p-Wert von <0,05 wurde als signifikant festgelegt.

Zur Beurteilung und Unterscheidung der berechneten Regressionsmodelle wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven und area under the curve (AUC)-Berechnungen durchgeführt. Die AUC des vollständigen und des rückwärtsselektierten Modells wurden mit dem DeLong-Test unter Verwendung der roc.test-Funktion verglichen.

Die Datenauswertung im Rahmen der deskriptiven und der explorativen Analyse erfolgte mittels des Statistikrechenprogramms R in der Version 3.6.0 (52).

Die graphische Darstellung der Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem GA wurde mittels Excel erstellt.

## 4 Ergebnisse

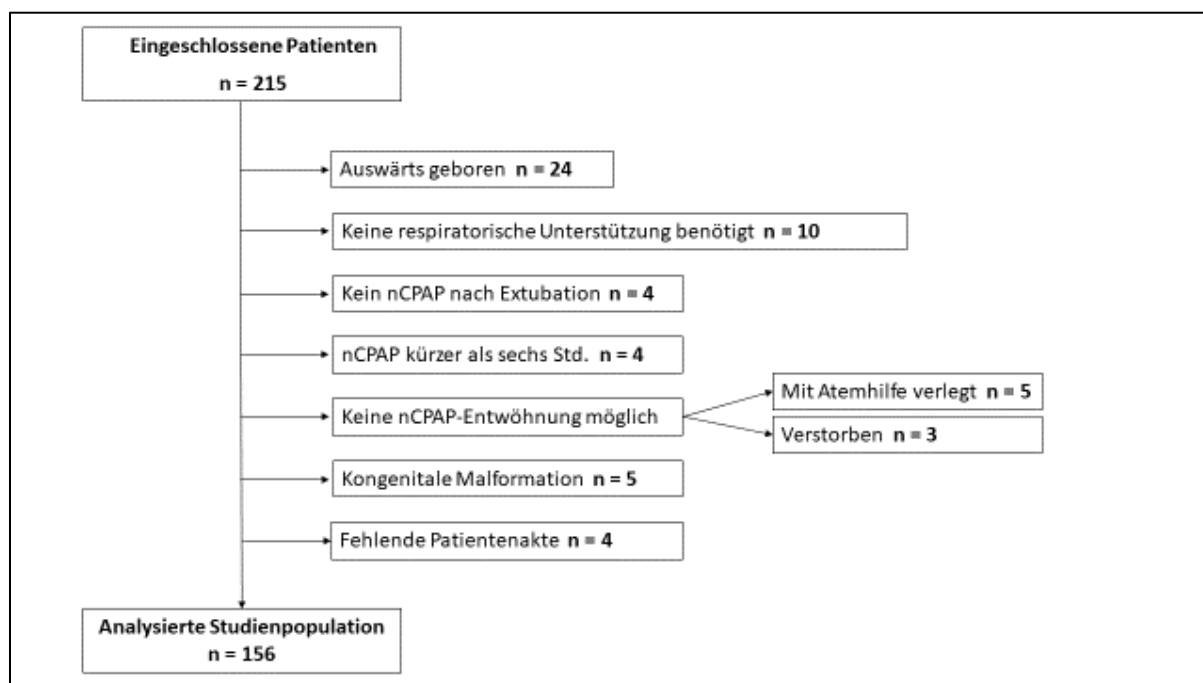
### 4.1 Studienteilnehmer

Primär wurden 215 Kinder, die zwischen dem 01.04.2013 und dem 31.03.2017 geboren und auf die PNI der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen.

Davon mussten 59 Fälle aufgrund erfüllter Ausschlusskriterien wieder ausgenommen werden: 24 Kinder waren auswärts geboren worden, 10 Kinder erhielten zu keinem Zeitpunkt eine respiratorische Unterstützung, 4 Kinder erhielten keine CPAP-Atemhilfe nach erfolgter Extubation, 4 Kinder wurden für weniger als 6 Stunden mit CPAP beatmet, 5 Kinder litten an verschiedenen Formen der kongenitalen Malformation und bei 4 Kindern war die Patientenakte im Zeitraum der Aktenrecherche vergriffen. Bei 8 Kindern war während ihres stationären Aufenthaltes auf der PNI keine CPAP-Entwöhnung möglich, da sie entweder vorher mit ihrer Atemhilfe verlegt wurden ( $n = 5$ ) oder aber verstarben ( $n = 3$ ).

Somit konnten Daten von 156 Kindern final in die Untersuchung einfließen.

Die ermittelten Zahlen für ein- und ausgeschlossene Patienten sind in Abb. 3 zur Übersicht noch einmal schematisch dargestellt.



**Abb. 3: Flussdiagramm mit Ein- und Ausschlusskriterien für Studie mit Zahlen**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:**  $n$  Anzahl,  $nCPAP$  engl. nasal continuous positive airway pressure: nasaler kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck,  $Std.$  Stunden

## 4.2 Basischarakteristika der Studienteilnehmer

### - Soziodemographische Merkmale:

Von den insgesamt 156 eingeschlossenen Kindern waren 91 (58,3%) Kinder männlichen und 65 (41,7%) Kinder weiblichen Geschlechts. 48/156 (30,8%) der Kinder waren Zwillingenkinder und 5/156 (3,2 %) Drillingskinder, die übrigen (103/156, 66,0%) waren Einlinge.

### - Perinatal erhobene Merkmale:

Das BW in der Studienkohorte lag durchschnittlich bei 1083,8g (Gramm) (SD 406,1), wobei das leichteste Kind 330g und das schwerste Kind 2050g wog. Das GA lag im Median bei 28,8SSW (p25/75 26,1; 30,5) und enthielt Werte zwischen 23+0 SSW und 31+6 SSW. Der Großteil der Kinder wurde per Sectio caesarea geboren (136/156, 87,2%) und hat pränatal eine Steroidtherapie von mind. einer Dosis erhalten (153/156, 98,1%). Der Apgar5 lag im Median bei 8,0 (p25/75 7,0; 9,0) Punkten, der Apgar10 bei 9,0 (p25/75 8,0; 9,0) Punkten und der pH-Wert in der Nabelschnurarterie bei 7,3 (p25/75 7,3; 7,4).

### - Respiratorische Parameter:

Die Kinder aus der Untersuchungsstichprobe wurden in 70,5% (110/156) der Fälle im Rahmen der postnatalen respiratorischen Stabilisierung intubiert und anschließend für 21,5 Std. (p25/75 0,0; 145,2) bzw. 0,9 d (p25/75 0,0; 6,1) im Median maschinell beatmet, wobei die tatsächliche Dauer zwischen 3 Std. und rund 62d rangierte. 137/156 (87,8%) der Kinder wurden im Verlauf mit Koffeinzitrat therapiert. 13/156 (8,3 %) der Kinder erhielten postnatal eine Behandlung mit Steroiden, erfasst wurden dabei sämtliche im klinischen Gebrauch üblichen Kortikosteroide, und 107/156 (68,6 %) der Kinder eine mind. einmalige Behandlung mit Surfactant.

### - Neonatale Morbiditäten:

Insgesamt wurden 89/156 (57,1%) Kinder an mind. fünf aufeinander folgenden Tagen intravenös-antibiotisch therapiert. 54/156 (34,62%) Kinder wiesen einen relevanten PDA auf, wobei 42/156 (26,9%) Kinder medikamentös und 12/156 (7,7%) Kinder operativ mit einer Ligatur behandelt wurden. 13/156 (8,3%) Kinder erlitten eine IVH  $\geq$ II° und 8/156 (5,1%) Kinder wurden aufgrund einer Frühgeborenen-Retinopathie operiert. 9 Kinder erkrankten an einer therapiebedürftigen NEC, wobei bei 6/156 (3,8%) Kindern eine orale Nahrungskarenz von  $\geq$ 5d eingehalten und bei 3/156 (1,9%) Kindern eine OP durchgeführt werden musste. Bei 23/156 (14,7%) Kindern wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine BPD diagnostiziert, welche definiert war als eine benötigte  $FiO_2 > 0,21$  im Alter von 36+0 SSW.

**- CPAP-Weaning-bezogene Parameter:**

Bei 6/156 (3,8%) Kindern aus der Studienkohorte konnte im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes keine Entwöhnung von der O<sub>2</sub>-Supplementierung erzielt werden. Diese Kinder wurden mit einem Heimsauerstoffgerät aus der Klinik entlassen. Die übrigen Kinder waren bei einem medianen PMA von 31,4 SSW (p25/75 30,4; 34,5) dauerhaft von einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr (FiO<sub>2</sub> >0,21) entwöhnt. Im Alter von 36 SSW PMA erhielten noch 23/156 (14,7%) Kinder eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr und 5/156 (3,2) Kinder eine CPAP-Atemhilfe. Zum Zeitpunkt der endgültigen Entwöhnung vom nasalen CPAP betrug das mediane PMA der Kinder 31,6 SSW (p25/75 30,7; 33,0) und das GW im Median 1403,0g (p25/75 1210,0; 1651,5). Konkret betrachtet lag das niedrigste gemessene Entwöhnungsalter der Untersuchungskohorte bei 28,57 SSW und das höchste bei 38,71 SSW. Im Hinblick auf das GW lagen die beobachteten Werte zum Zeitpunkt der jeweils erfolgreichen Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe zwischen 540g und 2820g.

**- Sonstige klinische Parameter:**

Ein erster Trinkversuch wurde bei einem medianen PMA der Kinder von 31,0 SSW (p25/75 29,9; 31,7) unternommen. Eine vollständige Beendigung der parenteralen Ernährung konnte im Median im Alter von 30,3 SSW (p25/75 28,3; 31,6) erreicht werden. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Kinder ausschließlich oral ernährt, teilweise fand auch eine enterale Ernährung per Magensonde statt. An ihrem 28. Lebenstag wogen die Kinder im Median 1490,0g (p25/75 1095,0; 1952,5), wobei die absoluten Werte zwischen 570g und 3300g verteilt waren. Beim PMA von 36+0 SSW lag das GW der Kinder im Median bei 2270,0g (p25/75 2050,0; 2500,0). Das mediane Entlassungsalter lag bei 38,7 Wochen PMA (p25/75 37,4; 41,0) und betrug absolute Werte zwischen 32,1 und 68,1 Wochen.

Eine vollständige Übersicht über die Basischarakteristika der Studienteilnehmer ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Charakteristik		Stichprobe (n=156)	Fehlend	Teilnehmer mit vollständig auswertbaren Datensätzen (n=145)	Fehlend
<b>Geschlecht</b>	n (%)		0 (0.0)		0 (0.0)
männlich	n (%)	91 (58.3)		83 (57.2)	
weiblich	n (%)	65 (41.7)		62 (42.8)	
<b>Einling/Mehrling</b>	n (%)		0 (0.0)		0 (0.0)
1	n (%)	103 (66.0)		96 (66.2)	
2	n (%)	48 (30.8)		44 (30.3)	
3	n (%)	5 (3.2)		5 (3.4)	
<b>Geburtsgewicht</b>	Mw (SD)	1083.8 (406.1)	0 (0.0)	1085.0 (407.4)	0 (0.0)
<b>Gestationsalter</b>	Med (p25, p75)	28.8 (26.1, 30.5)	0 (0.0)	28.7 (26.1, 30.6)	0 (0.0)
<b>Sectio</b>	n (%)	136 (87.2)	0 (0.0)	125 (86.2)	0 (0.0)
<b>Steroide pränat.</b>	n (%)	153 (98.1)	0 (0.0)	142 (97.9)	0 (0.0)
<b>Apgar5</b>	Med (p25, p75)	8.0 (7.0, 9.0)	0 (0.0)	8.0 (7.0, 9.0)	0 (0.0)
<b>Apgar10</b>	Med (p25, p75)	9.0 (8.0, 9.0)	0 (0.0)	9.0 (8.0, 9.0)	0 (0.0)
<b>Nabelarterien-pH</b>	Med (p25, p75)	7.3 (7.3, 7.4)	0 (0.0)	7.3 (7.3, 7.4)	0 (0.0)
<b>Intubation</b>	n (%)	110 (70.5)	0 (0.0)	100 (69.0)	0 (0.0)
<b>Maschinelle Beatmung</b>					
Tage	Med (p25, p75)	0.9 (0.0, 6.1)	0 (0.0)	0.8 (0.0, 5.8)	0 (0.0)
Stunden	Med (p25, p75)	21.5 (0.0, 145.2)	0 (0.0)	20.0 (0.0, 138.0)	0 (0.0)
<b>Koffeinzitrat</b>	n (%)	137 (87.8)	0 (0.0)	126 (86.9)	0 (0.0)
<b>Steroide postn.</b>	n (%)	13 (8.3)	0 (0.0)	13 (9.0)	0 (0.0)
<b>Surfactant</b>	n (%)	107 (68.6)	0 (0.0)	97 (66.9)	0 (0.0)
<b>i.v. AB</b>	n (%)	89 (57.1)	0 (0.0)	80 (55.2)	0 (0.0)
<b>PDA</b>					
Medikamentös	n (%)	42 (26.9)	0 (0.0)	38 (26.2)	0 (0.0)
Ligatur	n (%)	12 (7.7)	0 (0.0)	12 (8.3)	0 (0.0)
<b>IVH <math>\geq</math>II°</b>	n (%)	13 (8.3)	0 (0.0)	12 (8.3)	0 (0.0)

Charakteristik		Stichprobe (n=156)	Fehlend	Teilnehmer mit vollständig auswertbaren Datensätzen (n=145)	Fehlend
<b>ROP-OP</b>	n (%)	8 (5.1)	0 (0.0)	8 (5.5)	0 (0.0)
<b>NEC</b>					
≥5d n.p.o.	n (%)	6 (3.8)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)
OP	n (%)	3 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
<b>BPD</b>	n (%)	23 (14.7)	0 (0.0)	22 (15.2)	0 (0.0)
<b>PMA</b>					
OFF FiO <sub>2</sub> >0,21	Med (p25, p75)	31.4 (30.4, 34.5)	6 (3.8)	31.4 (30.3, 34.1)	6 (3.8)
≥36 SSW	n (%)	23 (14.7)		22 (15.2)	
OFF CPAP	Med (p25, p75)	31.6 (30.7, 33.0)	0 (0.0)	31.6 (30.7, 32.9)	0 (0.0)
≥36 SSW	n (%)	5 (3.2)		5 (3.4)	
<b>Gewicht</b>	Med	1403.0	0 (0.0)	1390.0	0 (0.0)
OFF CPAP	(p25, p75)	(1210.0, 1651.5)		(1210.0, 1645.0)	
<b>PMA erster Trinkversuch</b>	Med (p25, p75)	31.0 (29.9, 31.7)	0 (0.0)	31.0 (29.9, 31.7)	0 (0.0)
<b>PMA OFF PN</b>	Med (p25, p75)	30.3 (28.3, 31.6)	0 (0.0)	30.3 (28.1, 31.6)	0 (0.0)
<b>Gewicht</b>					
d 28	Med (p25, p75)	1490.0 (1095.0, 1952.5)	1 (0.6)	1490.0 (1097.5, 1951.2)	1 (0.7)
bei PMA 36+0	Med (p25, p75)	2270.0 (2050.0, 2500.0)	7 (4.5)	2270.0 (2051.2, 2500.0)	7 (4.8)
<b>PMA bei E</b>	Med (p25, p75)	38.7 (37.4, 41.0)	1 (0.6)	38.7 (37.4, 41.0)	1 (0.7)

**Tabelle 3: Beschreibung der Studienkohorte**

% beziehen sich auf gültige Werte. Der Nenner ist also 156 bzw. 145 minus fehlende Werte

*Mw* Mittelwert

*SD* Standardabweichung

*Med* Median

*n* Anzahl

*p25* 25%-Perzentil

*p75* 75%-Perzentil

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** *pränat.* pränatal, *postn.* postnatal, *i.v.* AB intravenöse Antibiotikatherapie, *PDA* Persistierender Ductus arteriosus Botalli, *IVH ≥II°* Intraventrikuläre Hämorrhagie größer/gleich Grad II, *ROP-OP* operationspflichtige Retinopathia prämaturoorum,

*NEC* Nekrotisierende Enterokolitis,  $\geq 5d$  *n.p.o.* 5 Tage oder länger nihil per os (Nahrungskarenz), *OP* Operation, *BPD* Bronchopulmonale Dysplasie, *PMA* Postmenstruelles Alter, *FiO<sub>2</sub>* inspiratorische Sauerstofffraktion, *SSW* Schwangerschaftswochen, *CPAP* kontinuierlicher Atemwegsüberdruck, *PN* Parenterale Ernährung, *E* Entlassung

### 4.3 Entwöhnungsversuche

Von den 156 in der Studie untersuchten Kindern konnten 80 (51,28%) bereits beim ersten Entwöhnungsversuch erfolgreich von der nasalen CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden. Diese werden in der Folge als ‚früh entwöhnt‘ bezeichnet.

76/156 (48,72%) Kinder benötigten zwei oder mehr Versuche, um erfolgreich von der nasalen CPAP-Atemhilfe entwöhnt zu werden. Diese wurden zur besseren Vergleichbarkeit zu einer Gruppe zusammengefasst und gelten im weiteren Verlauf als ‚spät entwöhnt‘.

Die genaue Darstellung der Anzahl der benötigten Entwöhnungsversuche bis zur erfolgreichen Entwöhnung ist in der folgenden Tabelle abgebildet.

Anzahl der benötigten Entwöhnungsversuche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anzahl der Kinder	80	38	17	7	8	3	2	0	1

**Tabelle 4: Anzahl der benötigten Entwöhnungsversuche von der CPAP-Atemhilfe**

### 4.4 Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern

Wie zuvor beschrieben wurden die Studienteilnehmer für die folgenden Analyseschritte in zwei Gruppen unterteilt und einander gegenübergestellt. Unterscheidungsmerkmal war die frühe oder späte Entwöhnung der Kinder. Allerdings ließ sich bei 11 der 156 analysierten Kinder anhand der klinischen Verlaufsdokumentation in den Akten nicht feststellen, ob bei ihnen zum Zeitpunkt der Entwöhnung ein PDA vorlag oder nicht. Da das Vorhandensein eines PDA genau zu diesem Zeitpunkt jedoch als potentielle Prädiktorvariable untersucht werden sollte, wurden diese Patientenfälle aus der weiteren Untersuchung ausgenommen. Dadurch umfasste die Gruppe der früh entwöhnten Kinder in der finalen Gegenüberstellung noch 79 Fälle und die Gruppe der spät entwöhnten Kinder noch 66 Fälle.

#### - Soziodemographische Merkmale

In beiden Vergleichsgruppen war die Mehrheit der Kinder männlichen Geschlechts (vgl. früh 47/79, 59,5% und spät 36/66, 54,5%), entsprechend der Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte. Von den als Einling und Zwilling geborenen Kindern konnten ähnlich viele Kinder früh bzw. spät entwöhnt werden. Der p-Wert lag in diesem Fall bei 0,114, somit war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar. Konkret waren unter

den früh entwöhnten Kindern 50/79 (63,3%) Einlinge und 24/79 (30,4%) Zwillinge. In der Gruppe der spät entwöhnten Kinder lag die Anzahl bei 46/66 (69,7%) Einlingen und 20/66 (30,3%) Zwillingen. Die 5 Drillingskinder der Studie befanden sich alle (5/79, 6,3%) in der Gruppe der früh entwöhnten Kinder.

#### **- Perinatal erhobene Parameter:**

Die früh entwöhnten Kinder waren bei ihrer Geburt im Durchschnitt schwerer (vgl. 1278,6g vs. 853,2g), im Median von höherem GA (vgl. 30,3 SSW vs. 26,3 SSW) und waren häufiger per Sectio geboren (vgl. 72/79, 91,1% vs. 53/66, 80,3%). Die Häufigkeit einer pränatalen Steroidtherapie war in beiden Gruppen durchschnittlich ähnlich hoch (vgl. 78/79, 98,7% vs. 64/66, 97,0%). Die Apgar-Werte lagen in der Gruppe der früh entwöhnten Kinder im Median jeweils einen Punktwert höher als in der Gruppe der spät entwöhnten Kinder. So betrug der Apgar5 der früh entwöhnten Kinder im Median 8,0 (p25/75 7,5; 9,0) und der Apgar10 9,0 (p25/75 8,0; 9,0), wohingegen der Apgar5 der spät entwöhnten Kinder im Median 7,0 (p25/75 7,0; 8,0) und der Apgar10 8,0 (p25/75 8,0; 9,0) betrug. Die Werte für den Nabelarterien-pH lagen in beiden Vergleichsgruppen gleichermaßen bei 7,3 (p25/75 7,3; 7,4).

#### **- Respiratorische Parameter:**

In der Gruppe der spät entwöhnten Kinder bestand häufiger eine Intubationspflicht (vgl. 37/79, 46,8% vs. 63/66, 95,5%) und die maschinelle Beatmung war im Median von längerer Dauer (vgl. 0,0 Std., p25/75 0,0; 0,7 vs. 117,0 Std., p25/75 27,8; 478,8). Zudem wurden diese Kinder in höherer Anzahl mit Koffeinzitrat (vgl. 61/79, 77,2% vs. 65/66, 98,5%), postnatalen Steroiden (vgl. 3/79, 3,8% vs. 10/66, 15,2%) und Surfactant (vgl. 35/79, 44,3% vs. 62/66, 93,9%) therapiert.

#### **- Neonatale Morbiditäten:**

Von den früh entwöhnten Kindern erhielten 29/79 (36,7%) eine intravenöse Antibiotikatherapie für mind. 5d und bei 1/79 (1,3%) wurde im Verlauf eine IVH >II° festgestellt. Von den spät entwöhnten Kindern wurden hingegen 51/66 (77,3%) Kinder für mind. fünf aufeinander folgende Tage i.v.-antibiotisch behandelt und bei 11/66 (16,7%) wurde eine IVH >II° diagnostiziert. Auch hinsichtlich einer operationspflichtigen ROP, eines behandlungsbedürftigen PDA, sowie einer BPD-Diagnose war der Anteil unter den spät entwöhnten Kindern höher. So wurde bei 1/79 (1,3%) der früh entwöhnten Kinder mit ROP eine Operation durchgeführt, bei 5/79 (6,3%) Kindern ein persistierender PDA medikamentös und bei 2/79 (2,5%) Kindern ein solcher mittels Ligatur versorgt. 6/79 (7,6%) der früh entwöhnten Kinder erhielten im Verlauf eine BPD Diagnose.

Demgegenüber wurde in der Gruppe der spät entwöhnten Kinder bei 7/66 (10,6%) eine OP aufgrund einer ROP durchgeführt, bei 33/66 (50,0%) Kindern ein persistierender PDA mit Medikamenten und bei 10/66 (15,2%) Kindern ein solcher mittels Ligatur versorgt. 16/66 (24,2%) der spät entwöhnten Kinder erhielten im Verlauf eine BPD Diagnose.

In Bezug auf die Häufigkeit einer interventionspflichtigen NEC verhielt es sich umgekehrt: Während 3/79 (3,8%) der früh entwöhnten Kinder eine mind. fünftägige orale Nahrungskarenz einhalten und 2/79 (2,5%) der Kinder operiert werden mussten, galt eine orale Nahrungskarenz nur für 1/66 (1,5%) der spät entwöhnten Kinder. Keines der Kinder aus dieser Vergleichsgruppe erhielt eine diesbezügliche Operation.

#### **- CPAP-Weaning bezogene Parameter:**

Die früh entwöhnten Kinder waren zum Zeitpunkt der Beendigung der nasalen CPAP-Atemhilfe signifikant jünger und leichter als die Kinder der Vergleichsgruppe. So betrug ihr medianes PMA zu diesem Zeitpunkt 31,1 SSW (p25/75 30,3; 31,6) und das Gewicht 1310,0g (p25/75 1150,0; 1490,0), wobei die Werte der spät entwöhnten Kinder bei 32,7 SSW (p25/75 31,6; 34,0) sowie 1538,0g (p25/75 1290,0; 1750,9) lagen. Bei einem PMA von 36 SSW erhielten 6/79 (7,6%) der früh und 16/66 (24,2%) der spät entwöhnten Kinder eine Sauerstoffzufuhr mit einer  $FiO_2$  von  $>0,21$  und 2/79 (2,5%) der früh und 3/66 (4,5%) der spät entwöhnten Kinder eine CPAP-Atemhilfe. Im Median wurde die zusätzliche Sauerstoffzufuhr mit einer  $FiO_2$  von  $>0,21$  unter den früh entwöhnten Kindern bei einem PMA von 31,0 SSW (p25/75 30,0; 31,6) und unter den spät entwöhnten Kindern bei einem PMA von 33,6 (p25/75 31,0; 35,8) eingestellt.

#### **- Sonstige klinische Parameter:**

Die früh entwöhnten Kinder waren zum Zeitpunkt des ersten Trinkversuchs im Median rechnerisch älter (vgl. 31,3SSW, p25/75 30,3; 31,7 vs. 30,4SSW, p25/75 29,7; 31,7), wobei der gemessene Unterschied nicht signifikant war ( $p=0,161$ ). In Bezug auf das PMA zum Zeitpunkt der Beendigung der parenteralen Ernährung zeigten sich die beiden Gruppen hingegen signifikant unterschiedlich ( $p<0,001$ ). Die früh entwöhnten Kinder konnten im Median bei einem PMA von 31,0 SSW (p25/75 30,1; 32,0), die spät entwöhnten Kinder bei einem medianen PMA von 28,6 SSW (p25/75 27,3; 30,3) vollständig oral bzw. enteral ernährt werden. An ihrem 28. Lebensstag waren die früh entwöhnten Kinder im Median signifikant schwerer (1815,0g, p25/75 1490,0; 2105,0) als die spät entwöhnten Kinder (1190,0g, p25/75 924,2; 1410,0). Im Vergleich des medianen Gewichts der Kinder bei einem PMA von 36 SSW zeigten sich die früh entwöhnten Kinder ebenfalls rechnerisch schwerer (2330,0g, p25/75 2110,0; 2525,0) als die spät entwöhnten Kinder (2223,0g, p25/75 2000,0; 2490,0), was in diesem Fall

jedoch statistisch nicht signifikant war. Bei ihrer Entlassung erreichten die früh entwöhnten Kinder im Median ein PMA von 38,0 SSW (p25/75 37,1; 39,4), die spät entwöhnten Kinder ein PMA von 40,3 SSW (p25/75 38,3; 42,9), was einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen darstellt ( $p < 0,001$ ).

Die folgende Tabelle zeigt die für die Vergleichsgruppen ermittelten Werte in der Übersicht.

Charakteristik		Frühe Entwöhnung (n=79)	F	Späte Entwöhnung (n=66)	F	p
<b>Geschlecht</b>	n (%)		0 (0.0)		0 (0.0)	0.666 <sup>3</sup>
männlich	n (%)	47 (59.5)		36 (54.5)		
weiblich	n (%)	32 (40.5)		30 (45.5)		
<b>Ein-/Mehrling</b>	n (%)		0 (0.0)		0 (0.0)	0.114 <sup>3</sup>
1	n (%)	50 (63.3)		46 (69.7)		
2	n (%)	24 (30.4)		20 (30.3)		
3	n (%)	5 (6.3)		0 (0.0)		
<b>Geburtsgewicht</b>	Mw (SD)	1278.6 (383.2)	0 (0.0)	853.2 (302.3)	0 (0.0)	<0.001 <sup>1</sup>
<b>Gestationsalter</b>	Med (p25, p75)	30.3 (28.8, 31.0)	0 (0.0)	26.3 (24.9, 28.1)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Sectio</b>	n (%)	72 (91.1)	0 (0.0)	53 (80.3)	0 (0.0)	0.100 <sup>3</sup>
<b>Steroide prän.</b>	n (%)	78 (98.7)	0 (0.0)	64 (97.0)	0 (0.0)	0.591 <sup>3</sup>
<b>Apgar5</b>	Med (p25, p75)	8.0 (7.5, 9.0)	0 (0.0)	7.0 (7.0, 8.0)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Apgar10</b>	Med (p25, p75)	9.0 (8.0, 9.0)	0 (0.0)	8.0 (8.0, 9.0)	0 (0.0)	0.001 <sup>2</sup>
<b>Nabelarterien-pH</b>	Med (p25, p75)	7.3 (7.3, 7.4)	0 (0.0)	7.3 (7.3, 7.4)	0 (0.0)	0.897 <sup>2</sup>
<b>Intubation</b>	n (%)	37 (46.8)	0 (0.0)	63 (95.5)	0 (0.0)	<0.001 <sup>3</sup>
<b>Maschinelle Beatmung</b>						
Tage	Med (p25, p75)	0.0 (0.0, 0.7)	0 (0.0)	4.9 (1.2, 19.9)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
Stunden	Med (p25, p75)	0.0 (0.0, 16.5)	0 (0.0)	117.0 (27.8, 478.8)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Koffeinzitrat</b>	n (%)	61 (77.2)	0 (0.0)	65 (98.5)	0 (0.0)	<0.001 <sup>3</sup>
<b>Steroide post.</b>	n (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	10 (15.2)	0 (0.0)	0.036 <sup>3</sup>
<b>Surfactant</b>	n (%)	35 (44.3)	0 (0.0)	62 (93.9)	0 (0.0)	<0.001 <sup>3</sup>
<b>i.v. AB</b>	n (%)	29 (36.7)	0 (0.0)	51 (77.3)	0 (0.0)	<0.001 <sup>3</sup>
<b>PDA</b>						
Medikamentös	n (%)	5 (6.3)	0 (0.0)	33 (50.0)	0 (0.0)	<0.001 <sup>3</sup>
Ligatur	n (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	10 (15.2)	0 (0.0)	0.015 <sup>3</sup>
<b>IVH ≥II°</b>	n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (16.7)	0 (0.0)	0.002 <sup>3</sup>
<b>ROP-OP</b>	n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	7 (10.6)	0 (0.0)	0.023 <sup>3</sup>

Charakteristik		Frühe Entwöhnung (n=79)	F	Späte Entwöhnung (n=66)	F	p
<b>NEC</b>						
≥5d npo	n (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0.626 <sup>3</sup>
OP	n (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.501 <sup>3</sup>
<b>BPD</b>						
	n (%)	6 (7.6)	0 (0.0)	16 (24.2)	0 (0.0)	0.011 <sup>3</sup>
<b>PMA</b>						
OFF FiO <sub>2</sub> >0,21	Med (p25, p75)	31.0 (30.0, 31.6)	0 (0.0)	33.6 (31.0, 35.8)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
≥36 SSW	n (%)	6 (7.6)		16 (24.2)		0.011 <sup>3</sup>
<b>PMA</b>						
OFF CPAP	Med (p25, p75)	31.1 (30.3, 31.6)	0 (0.0)	32.7 (31.6, 34.0)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
≥36 SSW	n (%)	2 (2.5)		3 (4.5)		0.660 <sup>3</sup>
<b>Gewicht</b>						
OFF CPAP	Med (p25, p75)	1310.0 (1150.0, 1490.0)	0 (0.0)	1538.0 (1290.0, 1750.0)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>PMA erster Trinkversuch</b>						
	Med (p25, p75)	31.3 (30.3, 31.7)	0 (0.0)	30.4 (29.7, 31.7)	0 (0.0)	0.161 <sup>2</sup>
<b>PMA OFF PN</b>						
	Med (p25, p75)	31.0 (30.1, 32.0)	0 (0.0)	28.6 (27.3, 30.3)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Gewicht d 28</b>						
	Med (p25, p75)	1815.0 (1490.0, 2105.0)	1 (1.3)	1190.0 (924.2, 1410.0)	0 (0.0)	<0.001 <sup>2</sup>
bei PMA 36+0	Med (p25, p75)	2330.0 (2110.0, 2525.0)	4 (5.1)	2223.0 (2000.0, 2490.0)	3 (4.5)	0.145 <sup>2</sup>
<b>PMA bei E</b>						
	Med (p25, p75)	38.0 (37.1, 39.4)	0 (0.0)	40.3 (38.3, 42.9)	1 (1.5)	<0.001 <sup>2</sup>

**Tabelle 5: Vergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern**

<sup>1</sup> t-Test für unabhängige Stichproben

<sup>2</sup> Wilcoxon Mann Whitney Test

<sup>3</sup> Chi2-Test, wenn erwartete Fälle <5, dann Fisher's exakter Test

% beziehen sich auf gültige Werte. Der Nenner ist also 79 bzw. 66 minus fehlende Werte.

F Fehlende Werte

p p-Wert

n Anzahl

Med Median

p25 25%-Perzentil

p75 75%-Perzentil

Mw Mittelwert

SD Standardabweichung

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** *prän.* pränatal, *post.* postnatal, *i.v.* AB intravenöse Antibiotikatherapie, *PDA* Persistierender Ductus arteriosus Botalli, *IVH ≥II°* Intraventrikuläre Hämorrhagie größer/gleich Grad II, *ROP-OP* operationspflichtige Retinopathia prämaturoborum, *NEC* Nekrotisierende Enterokolitis, *≥5d n.p.o.* 5 Tage oder länger nihil per os (Nahrungskarenz), *OP*

Operation, *BPD* Bronchopulmonale Dysplasie, *PMA* Postmenstruelles Alter, *FiO<sub>2</sub>* inspiratorische Sauerstofffraktion, *SSW* Schwangerschaftswochen, *CPAP* kontinuierlicher Atemwegsüberdruck, *PN* Parenterale Ernährung, *E* Entlassung

#### 4.5 Beschreibung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen

Es wurden acht Parameter, wie im Methodenteil bereits beschrieben, zusätzlich auf ihren möglichen Vorhersagewert für einen frühen Entwöhnungserfolg von der nasalen CPAP-Atemhilfe untersucht. Dafür wurde zunächst ausgewertet, wie die Parameter in den beiden zuvor gebildeten Vergleichsgruppen ausfallen. Manche dieser Angaben sind im Rahmen des Gruppenvergleichs in Kap. 4.4 bereits beschrieben worden, sie werden hier aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Untersuchung aber nochmals mit dargestellt.

Die acht untersuchten Prädiktoren waren die Folgenden, zusätzlich aufgelistet mit ihrem Titel, wie sie ihn in den Übersichtstabellen tragen:

- GA „GA (pro SSW)“
- Dauer der IMV (in d) „Mech. Beatmung (pro d)“
- PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs „PMA (pro SSW)“
- PDA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs „PDA“
- GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs „GW (pro 100g)“
- FiO<sub>2</sub> zu Beginn des ersten Entwöhnungsversuchs „FiO<sub>2</sub> (pro 0,01 Einh.)“
- Mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch: Median aus 12 Werten „Mediane AF (pro 10)“
- Anzahl der Sättigungsabfälle <80% in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch „Sättigungsabfälle <80%“

##### 4.5.1 GA

Die früh entwöhnten Kinder erreichten im Median ein signifikant höheres GA (30,3 SSW, p<sub>25/75</sub> 28,8; 31,0) als die spät entwöhnten Kinder (26,3 SSW, p<sub>25/75</sub> 24,9; 28,1).

##### 4.5.2 Dauer der IMV

Die früh entwöhnten Kinder wurden im Median 0 volle Tage (p<sub>25/75</sub> 0,0; 0,7) mechanisch beatmet, wohingegen die spät entwöhnten Kinder im Median über 4,9 Tage (p<sub>25/75</sub> 1,2; 19,9) eine mechanische Beatmung erhielten, was einen signifikanten Unterschied darstellt.

### **4.5.3 PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs**

In Bezug auf das PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs ließ sich im Vergleich der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p=0,175$ ). Früh und spät entwöhnte Kinder wiesen zu dem betreffenden Zeitpunkt ein ähnliches PMA auf, welches im Fall der früh entwöhnten Kinder im Median bei 31,1 SSW ( $p_{25/75}$  30,3; 31,7) und im Fall der spät entwöhnten Kinder im Median bei 31,3 SSW ( $p_{25/75}$  30,3; 32,1) lag.

### **4.5.4 PDA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs**

Im Hinblick auf den Parameter PDA zeigte sich ein ganz knapp signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,048$ ). Bei 14/79 (17,7%) der früh entwöhnten Kinder lag zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs ein offener PDA vor. Dahingegen waren von den spät entwöhnten Kindern 22/66 (33,3%) davon betroffen.

### **4.5.5 GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs**

Die früh entwöhnten Kinder waren zum Zeitpunkt ihres jeweils ersten Entwöhnungsversuchs von der CPAP-Atemhilfe im Median nicht signifikant leichter oder schwerer als die spät entwöhnten Kinder (vgl. 1310g vs. 1315g,  $p=0,806$ ).

### **4.5.6 FiO<sub>2</sub> zu Beginn des ersten Entwöhnungsversuchs**

Bei beiden Gruppen lag die FiO<sub>2</sub> zu Beginn des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs im Median bei 0,21 ( $p_{25/75}$  früh: 0,21; 0,21, spät: 0,21; 0,25), was bedeutet, dass die Kinder im Median Raumluft atmeten und keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erhielten.

### **4.5.7 Mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch**

Dieser Parameter zeigte sich signifikant unterschiedlich in den beiden Vergleichsgruppen ( $p<0,001$ ). Bei den früh entwöhnten Kindern wurde im Beobachtungszeitraum von 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch eine mediane AF von durchschnittlich 49,4 Atemzügen/min (SD 6,0) gemessen. Dabei wurde der Median aus insgesamt 12 stündlich erhobenen Messungen gebildet. Bei den spät entwöhnten Kindern lag dieser Wert bei 54,8 Atemzügen/min (SD 7,0).

### **4.5.8 Anzahl der Sättigungsabfälle <80%**

In den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch lag bei den früh entwöhnten Kindern im Median 1 Sättigungsabfall auf <80% ( $p_{25/75}$  0,0; 2,5) vor. Bei den spät entwöhnten Kindern wurden im Median 9,5 Sättigungsabfälle ( $p_{25/75}$  2,0; 18,5) festgestellt.

Potentielle Prädiktorvariable		Frühe Entwöhnung n=79	Späte Entwöhnung n=66	p-Wert
<b>GA (pro SSW)</b>	Med. (p25, p75)	30.3 (28.8, 31.0)	26.3 (24.9, 28.1)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Mech. Beatmung (pro d)</b>	Med. (p25, p75)	0.0 (0.0, 0.7)	4.9 (1.2, 19.9)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>PMA (pro SSW)</b>	Med. (p25, p75)	31.1 (30.3, 31.7)	31.3 (30.3, 32.1)	0.175 <sup>2</sup>
<b>PDA</b>	n (%)	14 (17.7)	22 (33.3)	0.048 <sup>3</sup>
<b>GW (pro 100g)</b>	Med. (p25, p75)	1310.0 (1155.0, 1490.0)	1315.0 (1101.2, 1522.5)	0.806 <sup>2</sup>
<b>FiO<sub>2</sub> (pro 0,01 Einh.)</b>	Med. (p25, p75)	0.21 (0.21, 0.21)	0.21 (0.21, 0.25)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Mediane AF (pro 10)</b>	MW (SD)	49.4 (6.0)	54.8 (7.0)	<0.001 <sup>1</sup>
<b>Sättigungsabfälle &lt;80%</b>	Med. (p25, p75)	1.0 (0.0, 2.5)	9.5 (2.0, 18.5)	<0.001 <sup>2</sup>

**Tabelle 6: Beschreibung der Prädiktorvariablen in den Vergleichsgruppen**

<sup>1</sup> t-Test für unabhängige Stichproben

<sup>2</sup> Wilcoxon Mann Whitney Test

<sup>3</sup> Chi2-Test, wenn erwartete Fälle <5, dann Fisher's exakter Test

Mw Mittelwert

SD Standardabweichung

n Anzahl

Med Median

p25 25%-Perzentil

p75 75%-Perzentil

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n), Mech. mechanisch, d Tage, PMA Postmenstruelles Alter, PDA Persistierender Ductus arteriosus Botalli, GW Gewicht, g Gramm, FiO<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstofffraktion, Einh. Einheiten, AF Atemfrequenz

## 4.6 Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle

Dieser Teil der Datenanalyse erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurden 8 univariable Modelle berechnet. Die abhängige Variable war jeweils eine erfolgreiche frühe Entwöhnung. Die unabhängigen Variablen waren der Reihe nach die 8 zu untersuchenden potentiellen Prädiktoren.

Es folgte die Berechnung eines vollen Modells mit allen 8 potentiellen Prädiktoren gleichzeitig und abschließend wurde ein rückwärts selektiertes Modell berechnet.

### 4.6.1 Univariable Modelle

Bei den univariabel berechneten Modellen fiel auf, dass die OR zweier Variablen einen Wert von  $>1$  annahm, und zwar bei den potentiellen Prädiktoren GA und bei GW. In diesen beiden Fällen bestand folglich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Entwöhnungserfolg und den untersuchten Parametern. Die OR des potentiellen Prädiktors GA lag bei 1,75 (95% KI 1,48; 2,14), was bedeutet, dass nach diesem Berechnungsweg mit jeder zusätzlichen SSW die Chance auf einen erfolgreichen ersten Entwöhnungsversuch um 75% steigt. Die OR des potentiellen Prädiktors GW lag bei 1,02 (95% KI 0,92; 1,12). Dies besagt, dass für jede 100g, die ein Kind in Bezug auf sein GW mehr erreicht, die Aussicht auf einen frühen Entwöhnungserfolg um 2% ansteigt.

Für die übrigen sechs potentiellen Prädiktoren ergab sich jeweils ein negativer Einfluss auf den Entwöhnungserfolg mit ORs von  $<1$ . Für den potentiellen Prädiktor mech. Beatmung lag die OR bei 0,91 (95% KI 0,87; 0,95), für den potentiellen Prädiktor PMA lag sie bei 0,85 (95% KI 0,69; 1,04) und für den potentiellen Prädiktor PDA lag sie bei 0,43 (95% KI 0,20; 0,92). Die OR des potentiellen Prädiktors  $\text{FiO}_2$  lag bei 0,73 (95% KI 0,59; 0,85), die OR des potentiellen Prädiktors mediane AF bei 0,25 (95% KI 0,13; 0,46) und die OR des potentiellen Prädiktors Sättigungsabfälle  $<80\%$  bei 0,88 (95% KI 0,83; 0,93).

Dabei waren die Ergebnisse für die Parameter GA, mech. Beatmung,  $\text{FiO}_2$ , mediane AF sowie Sättigungsabfälle  $<80\%$  jeweils statistisch signifikant.

Potentielle Prädiktorvariable	OR	95% KI	p
GA (pro SSW)	1.75	[1.48; 2.14]	<0.001
Mech. Beatmung (pro d)	0.91	[0.87; 0.95]	<0.001
PMA (pro SSW)	0.85	[0.69; 1.04]	0.119
PDA	0.43	[0.20; 0.92]	0.032
GW (pro 100g)	1.02	[0.92; 1.12]	0.741
FiO <sub>2</sub> (pro 0,01 Einh.)	0.73	[0.59; 0.85]	<0.001
Mediane AF (pro 10)	0.25	[0.13; 0.46]	<0.001
Sättigungsabfälle <80%	0.88	[0.83; 0.93]	<0.001

**Tabelle 7: Acht univariable Regressionsmodelle**

OR Odds Ratio

KI Konfidenzintervall

p p-Wert

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n), Mech. mechanisch, d Tage, PMA Postmenstruelles Alter, PDA Persistierender Ductus arteriosus Botalli, GW Gewicht, g Gramm, FiO<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstofffraktion, Einh. Einheiten, AF Atemfrequenz

#### 4.6.2 Volles Modell

Bei diesem Berechnungsweg, der alle potentiellen Prädiktoren und mögliche Zusammenhänge untereinander gleichzeitig berücksichtigt, zeigten sich vom univariablen Modell leicht abweichende Ergebnisse für die ORs. Bei Betrachtung der p-Werte fällt auf, dass nur zwei der untersuchten potentiellen Prädiktoren ein signifikantes Ergebnis erreichen, nämlich GA ( $p=0,004$ ) und mediane AF ( $p=0,014$ ). Für den Prädiktor GA lag die OR bei 1,64 (95% KI 1,19; 2,34), womit nach diesem Rechenmodell die Chance auf einen frühen Entwöhnungserfolg mit jeder zusätzlichen SSW um 64% ansteigt. Im Fall der medianen AF lag die OR bei 0,36 (95% KI 0,15; 0,79). Dies zeigt an, dass mit jeder Steigerung der AF um 10 Atemzüge/min, gemessen im Zeitraum der letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch, die Chance auf eine beim ersten Versuch erfolgreiche Entwöhnung um 64% sinkt.

Die OR des potentiellen Prädiktors mech. Beatmung lag bei 1,03 (95% KI 0,95; 1,11), die OR des potentiellen Prädiktors PMA lag bei 0,81 (95% KI 0,50; 1,22), die OR des potentiellen Prädiktors PDA lag bei 0,41 (95% KI 0,15; 1,07), die OR des potentiellen Prädiktors GW lag bei 1,17 (95% KI 0,98; 1,41) und die OR des potentiellen Prädiktors FiO<sub>2</sub> lag bei 0,97 (95% KI 0,80; 1,10).

Potentielle Prädiktorvariable	OR	95% KI	p
GA (pro SSW)	1.64	[1.19; 2.34]	0.004
Mech. Beatmung (pro d)	1.03	[0.95; 1.11]	0.471
PMA (pro SSW)	0.81	[0.50; 1.22]	0.340
PDA	0.41	[0.15; 1.07]	0.071
GW (pro 100g)	1.17	[0.98; 1.41]	0.081
FiO <sub>2</sub> (pro 0,01 Einh.)	0.97	[0.80; 1.10]	0.659
Mediane AF (pro 10)	0.36	[0.15; 0.79]	0.014
Sättigungsabfälle <80%	0.97	[0.89; 1.04]	0.355

**Tabelle 8: Volles Regressionsmodell**

OR Odds Ratio

KI Konfidenzintervall

p p-Wert

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n), Mech. mechanisch, d Tage, PMA Postmenstruelles Alter, PDA Persistierender Ductus arteriosus Botalli, GW Gewicht, g Gramm, FiO<sub>2</sub> inspiratorische Sauerstofffraktion, Einh. Einheiten, AF Atemfrequenz

#### 4.6.3 Rückwärts selektiertes Modell

Nach Durchführung der rückwärts selektierten Regression blieben drei der zu untersuchenden potentiellen Prädiktoren übrig, anhand derer sich eine vergleichbar gute Vorhersage treffen ließ, wie bei Berücksichtigung aller untersuchten Parameter. In Bezug auf das GA zeigte sich eine OR von 1,66 (95% KI 1,39; 2,03). Das bedeutet, dass die Chance auf einen erfolgreichen ersten Entwöhnungsversuch mit jeder zusätzlichen SSW um 66% ansteigt.

Der potentielle Prädiktor PDA erreichte eine OR von 0,41 (95% KI 0,16; 1,04), was besagt, dass ein vorhandener PDA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs von der CPAP-Atemhilfe die Chance auf einen Entwöhnungserfolg um 59% senkt.

Die OR der medianen AF lag bei 0,36 (95% KI 0,16; 0,74). Somit vermindert sich die Chance auf eine beim ersten Versuch erfolgreiche Entwöhnung mit jeder Steigerung der AF um 10 Atemzüge/min, gemessen im Zeitraum der letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch, um 64%.

Bei zwei der potentiellen Prädiktoren war das Ergebnis zudem statistisch signifikant. So ergab sich für das GA ein p-Wert von <0,001 und für die mediane AF ein p-Wert von 0,008.

Potentielle Prädiktorvariable	OR	95% KI	p
GA (pro SSW)	1.66	[1.39; 2.03]	<0.001
PDA	0.41	[0.16; 1.04]	0.062
Mediane AF (pro 10)	0.36	[0.16; 0.74]	0.008

**Tabelle 9: Rückwärts selektiertes Regressionsmodell**

OR Odds Ratio

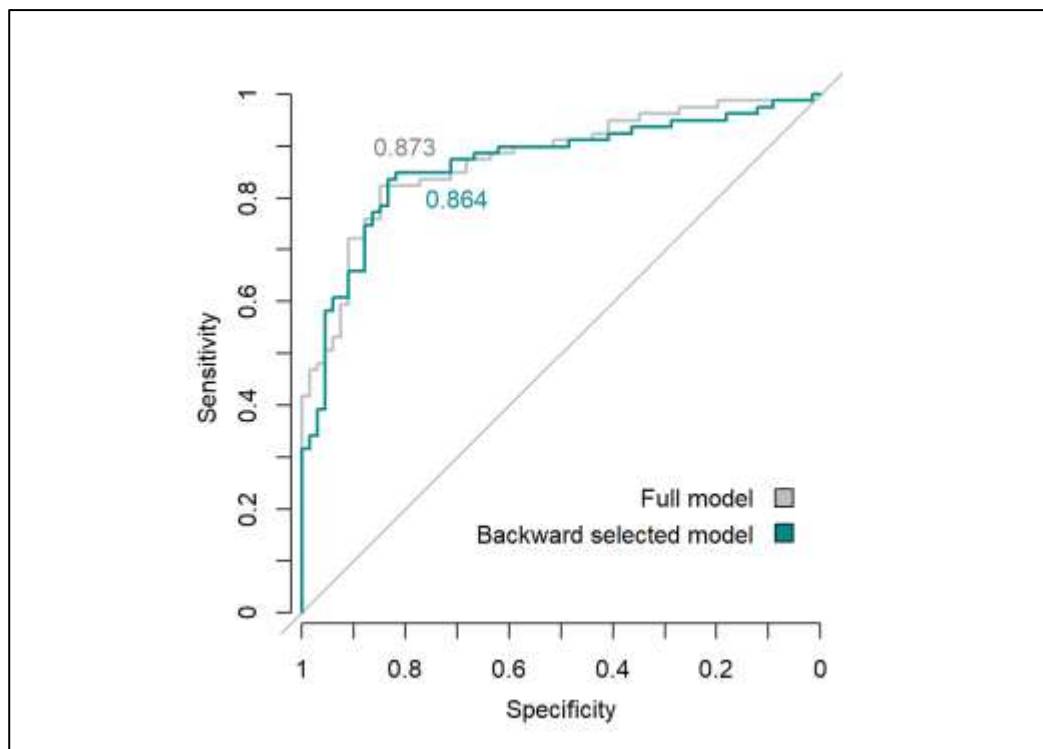
KI Konfidenzintervall

p p-Wert

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n), PDA persistierender Ductus arteriosus Botalli, AF Atemfrequenz

#### 4.7 ROC-Kurvendarstellung

Bei Betrachtung des vollen sowie des rückwärts gerichteten Regressionsmodells als ROC-Kurven zeigten sich in der graphischen Darstellung ähnliche Kurvenverläufe. Für das volle Modell lag der AUC-Wert bei 0,873 und für das rückwärts selektierte Modell lag er bei 0,864. Nach dem DeLong Test war der Unterschied in der AUC zwischen dem vollen und dem rückwärts selektierten Modell nicht signifikant unterschiedlich von 0. Damit wird bestätigt, dass das rückwärts selektierte Modell im Rahmen dieser Studie eine vergleichbar gute Vorhersagequalität besitzt wie das volle Modell.



**Abb. 4: ROC-Kurven und AUC**

#### **4.8 Verteilung der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem GA**

Wie oben bereits beschrieben, konnten insgesamt 80 Kinder beim ersten Entwöhnungsversuch erfolgreich von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden. Bei der Stratifikation dieser Kohorte nach ihrem jeweiligen GA zeigte sich, dass Kinder mit einem GA zwischen 23 und 27 SSW max. zu etwa einem Drittel, Kinder mit einem GA zwischen 28 und 30 SSW etwa zu zwei Dritteln und Kinder mit einem GA von 31 SSW fast alle beim ersten Versuch erfolgreich zu entwöhnen waren (siehe Abb. 5). Damit stieg die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche frühe Entwöhnung mit zunehmendem GA zunächst langsam, ab 28 SSW dann schneller an.

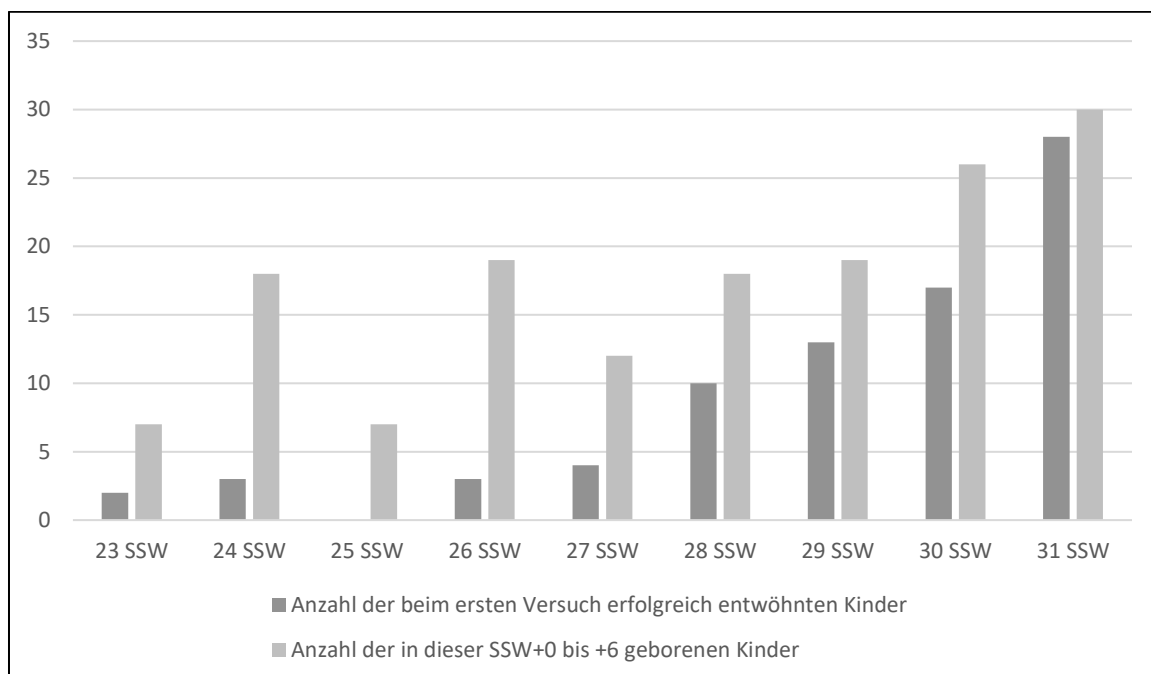
Von allen in die Studie eingeschlossenen Kindern hatten 7 Kinder ein GA zwischen 23+0 und 23+6 SSW. 2/7 (28,56%) dieser Kinder konnten beim ersten Versuch erfolgreich von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden. 18 Kinder wurden mit einem GA von 24+0 bis 24+6 SSW geboren und 3/18 (16,67%) Kinder konnten früh erfolgreich entwöhnt werden. 0/7 (0,00%) Kinder mit einem GA von 25+0 bis 25+6 SSW, 3/19 (15,79%) Kinder mit einem GA von 26+0 bis 26+6 SSW, 4/12 (33,33%) Kinder mit einem GA von 27+0 bis 27+6 SSW, 10/18 (55,56%) Kinder mit einem GA von 28+0 bis 28+6 SSW, 13/19 (68,42%) Kinder mit einem GA von 29+0 bis 29+6 SSW, 17/26 (65,38%) Kinder mit einem GA von 30+0 bis 30+6 SSW und 28/30 (93,33%) Kinder mit einem GA von 31+0 bis 31+6 SSW konnten bei ihrem jeweils ersten Versuch erfolgreich von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden.

Im Folgenden sind die o.g. Werte zur besseren Übersicht tabellarisch sowie graphisch dargestellt.

GA (SSW)	Anzahl erfolgreich beim ersten Versuch entwöhnter Kinder von allen Kindern dieses GA	in %
23	2/7	28,57
24	3/18	16,67
25	0/7	0,00
26	3/19	15,79
27	4/12	33,33
28	10/18	55,56
29	13/19	68,42
30	17/26	65,38
31	28/30	93,33

**Tabelle 10: Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem GA**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswoche(n)



**Abb. 5: Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem GA**

**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** SSW Schwangerschaftswoche(n)

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, relevante Parameter zu ermitteln, anhand derer sich eine beim ersten Versuch erfolgreiche Entwöhnung Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe möglichst gut prognostizieren lässt.

Die Auswertung der zu diesem Zweck erhobenen Daten ergab, dass sich insbesondere das GA, das Vorhandensein eines PDA und die mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch als unabhängige Prädiktoren für einen Entwöhnungserfolg eignen.

### 5.1 GA als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg

Im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das durchschnittliche GA. So lag das GA der früh entwöhnten Kinder im Median bei 30,3 SSW (p25/75 28,8; 31,0) und das der spät entwöhnten Kinder bei 26,3 (p25/75 24,9; 28,1). Dieses Ergebnis stimmt überein mit Befunden anderer Studien (14, 44).

Auch Yin et al. konnten einen signifikanten Unterschied des Faktors GA im Gruppenvergleich feststellen. Dort lag das mittlere GA bei  $27,8 \pm 0,3$  SSW für die früh und bei  $26,9 \pm 0,3$  SSW für die spät entwöhnten Kinder. Das in dieser Untersuchung vergleichsweise etwas niedrigere GA der früh entwöhnten Kinder könnte im Zusammenhang stehen mit geringfügigen Unterschieden in Bezug auf den Studienaufbau. Denn die Studie von Yin et al. schloss Kinder mit einem GA zwischen 24 und 29 SSW in die Analyse ein, wohingegen hier Kinder bis zu einem GA von  $<32$  SSW mit einbezogen wurden. Damit hatten die Kinder der Yin-Studie im Schnitt grundsätzlich ein jüngeres Geburtsalter. Zudem definierten Yin et al. einen frühen Entwöhnungserfolg als erfolgreiche Entwöhnung mit  $\leq 2$  Versuchen, was die Erfolgsrate einer ‚frühen‘ Entwöhnung bei niedrigerem GA gesteigert haben könnte. Im Gegensatz dazu galt ein Kind in der vorliegenden Arbeit als früh entwöhnt, wenn es nur einen einzigen Entwöhnungsversuch benötigte (14).

Mohsen et al. konnten in ihrem Gruppenvergleich ebenfalls einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des GA feststellen. Auch dort lag das GA der früh entwöhnten Kinder mit durchschnittlich 27,9 SSW etwas unterhalb des in der vorliegenden Arbeit ermittelten durchschnittlichen GA. Dies könnte gleichermaßen mit dem vergleichsweise niedrigeren Einschlussalter von  $\leq 29$  SSW in die Mohsen-Studie zusammenhängen. Ein früher Entwöhnungserfolg war in diesem Fall auch als Entwöhnung beim ersten Versuch definiert (44).

In der vorliegenden Arbeit war das GA darüber hinaus in allen drei berechneten Regressionsmodellen ein signifikanter Prädiktor für einen frühen Entwöhnungserfolg. Im

rückwärts selektierten Modell lag die OR bei 1,66 (95% KI: 1,39; 2,03) mit einem p-Wert von <0,001. Das bedeutet, dass die Chance auf einen erfolgreichen ersten Entwöhnungsversuch mit jeder zusätzlichen SSW um 66% ansteigt.

Damit wird das Ergebnis von Mohsen et al. bestätigt, welche den Faktor GA ebenfalls als Prädiktor für einen Entwöhnungserfolg beim ersten Versuch identifizierten (44).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des GA auf den Entwöhnungserfolg respektive das Entwöhnungsversagen beim ersten Versuch untersucht. Zahlreiche weitere Studien beschäftigten sich bereits ebenfalls mit dem Einfluss des GA auf die Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe. Allerdings wählten sie dafür etwas andere Kriterien. So stellten Yin et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem GA und der CPAP-Dauer fest: mit jeder zusätzlichen Woche an GA gebe es eine Reduktion der CPAP-Dauer um rund 134 Std. (14). Und Mohsen et al., Rastogi et al. sowie Chen et al. beschrieben eine signifikante negative Korrelation zwischen dem GA und dem PMA zum Zeitpunkt der erfolgreichen CPAP-Entwöhnung (44, 53, 54).

Diese vielfachen ähnlich gelagerten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das GA einen bedeutenden Einflussfaktor im Rahmen der CPAP-Entwöhnung darstellt. Damit befindet sich das diesbezügliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit mehreren aktuellen Ergebnissen aus der Literatur.

### **5.1.1 Niedriges GA und BW als Zeichen von Unreife**

Es liegen Hinweise darauf vor, dass das GA nicht nur für sich genommen, sondern auch in Kombination mit dem BW betrachtet einen starken Einflussfaktor auf die CPAP-Entwöhnung darstellt:

In den Ergebnissen zeigte sich nicht nur, dass ein Zusammenhang besteht zwischen frühem Entwöhnungserfolg einerseits und einem signifikant höheren GA und BW der Kinder andererseits (siehe Tabelle 5), was Yin et al. in ähnlicher Form beschrieben haben (14). Beim weiteren Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder war darüber hinaus zu erkennen, dass diejenigen mit einem höherem medianen GA (30,3 SSW vs. 26,3 SSW) und mittleren BW (1278,6g vs. 853,2g) zum Zeitpunkt ihrer jeweils erfolgreichen Entwöhnung ein geringeres medianes PMA (31,1 SSW vs. 32,7 SSW) und medianes GW (1310,0g vs. 1538,0g) aufwiesen.

Dieser inverse Zusammenhang zwischen dem GA und BW zum einen und dem PMA und GW zum Zeitpunkt der erfolgreichen CPAP-Entwöhnung zum anderen findet sich auch in den Publikationen zahlreicher anderer Forschungsteams (44, 53, 54).

Es ist anzunehmen, dass ein niedriges GA in Kombination mit einem niedrigen BW zum Zeitpunkt der Geburt assoziiert ist mit einem höheren Unreifeegrad der Kinder und speziell ihrer Lungen. Dies wiederum könnte die eigentliche Ursache für die verzögerte CPAP-Entwöhnung jüngerer und leichter Kinder sein (14, 46, 53).

### **5.1.2 Stratifikation nach GA**

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit finden sich weitere Anzeichen dafür, dass ein höherer Unreifeegrad der Kinder die CPAP-Entwöhnung verzögert, bzw. umgekehrt formuliert: dass Kinder mit einem frühen Entwöhnungserfolg insgesamt von einem potentiell höheren Reifeegrad waren.

So zeigte sich im Rahmen der Stratifikation der beim ersten Versuch erfolgreich entwöhnten Kinder nach ihrem GA, dass Kinder mit einem GA zwischen 23 und 27 SSW max. zu etwa einem Drittel, Kinder mit einem GA zwischen 28 und 30 SSW etwa zu zwei Dritteln und Kinder mit einem GA von 31 SSW fast alle beim ersten Versuch erfolgreich zu entwöhnen waren. Zusammengefasst demonstriert diese Darstellung anschaulich, dass die Wahrscheinlichkeit für eine frühe erfolgreiche Entwöhnung mit zunehmendem GA in dieser Studie deutlich anstieg.

Ein ähnliches Ergebnis erzielten Todd et al., bei denen Kinder im Median ebenfalls weniger Entwöhnungsversuche benötigten, je höher ihr GA bei der Geburt war (11). Auch Mohsen et al. lieferten eine Darstellung des Entwöhnungserfolgs beim ersten Versuch in Abhängigkeit vom GA. Dort lag das GA der Kinder, die beim ersten Versuch entwöhnt werden konnten, zu 60% bei  $\geq 28$  SSW und das GA von Kindern mit zwei oder mehr Versuchen zu 57% bei  $< 28$  SSW (44).

Ein anzunehmender höherer Reifeegrad der früh entwöhnbaren Kinder scheint somit durchaus als einer der Gründe für ihren vergleichsweise schnelleren Entwöhnungserfolg in Betracht zu kommen.

## **5.2 PDA als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg**

In der untersuchten Studienkohorte lag in 54/156 Fällen ein interventionsbedürftiger PDA vor. In der Gruppe der Kinder mit frühem Entwöhnungserfolg wurde bei 5/79 (6,3%) Kindern ein vorhandener PDA medikamentös und bei 2/79 (2,5%) Kindern ein solcher mittels Ligatur versorgt. Unter den Kindern mit spätem Entwöhnungserfolg musste ein PDA hingegen bei 33/66 (50%) Kindern medikamentös und bei 10/66 (15,2%) Kindern operativ behandelt werden. Das entspricht einer Behandlungsindikation bei 8,9% der früh und 65,2% der spät entwöhnten Kinder.

In der Studie von Yin et al. lag im Vergleich dazu bei 19,2% der früh und 54,2% der spät entwöhnten Kinder ein PDA vor. Allerdings wurde dort, wie zuvor bereits erwähnt, eine Entwöhnung mit 1-2 Versuchen als ‚früh‘ gewertet im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der nur eine beim ersten Versuch gelungene CPAP-Entwöhnung als ‚früh‘ bezeichnet werden durfte. Das könnte die vergleichsweise höhere PDA-Rate unter den früh entwöhnten und die etwas niedrigere PDA-Rate unter den spät entwöhnten Kindern erklären. Zudem stimmt der Vergleichsparameter beider Studien nicht genau überein, da Yin et al. Fälle mit allgemein vorhandenem PDA gezählt haben, wohingegen in der vorliegenden Arbeit für den Gruppenvergleich nur Fälle mit therapiebedürftigem PDA erhoben wurden. Berücksichtigt man diese Unterschiede im Studiendesign, sind die beiden Ergebnisse gut miteinander vergleichbar (14).

Zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs lag bei 14/79 (17,7%) der früh entwöhnten Kinder, und bei 22/66 (33,3%) der spät entwöhnten Kindern noch ein PDA vor. Das Vorhandensein eines PDA- in diesem Fall unabhängig vom Interventionsbedarf- war einer von drei Parametern, welche nach Rückwärtsselektion im Regressionsmodell übrig blieben. Die OR für einen vorhandenen PDA betrug in diesem Fall 0,41 (95% KI 0,16; 1,04), allerdings bei einem p-Wert von 0,062. Das bedeutet, dass ein PDA zum Zeitpunkt der Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe die Chance auf einen Entwöhnungserfolg möglicherweise um 59% unwahrscheinlicher machen könnte. Demnach könnte es potentiell ratsam sein, einen klinisch relevanten PDA vor Entwöhnungsbeginn zu behandeln, um die Erfolgsaussichten auf eine frühe Entwöhnung zu optimieren (14).

In der Studie von Rastogi et al. zeigte sich der PDA als klinische Komorbidität, welche mit einem höheren PMA zum Zeitpunkt der erfolgreichen Entwöhnung verknüpft war (53). Yin et al. beschrieben einen positiven signifikanten Einfluss des Faktors PDA auf die CPAP-Dauer (14). Diese ähnlich gelagerten Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorhandensein eines PDA im Hinblick auf einen frühen Entwöhnungserfolg von der CPAP-Atemhilfe durchaus von Bedeutung ist. Die Beschreibung dieses Parameters als konkrete Prädiktorvariable für eine erfolgreiche Entwöhnung beim ersten Versuch ist so bisher noch nicht in der Literatur zu finden.

### **5.3 AF als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg**

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der medianen AF in den letzten 12 Std. vor einem Entwöhnungsversuch auf den Entwöhnungserfolg beim ersten Versuch analysiert. Dieser Parameter wurde erfasst, indem der Median aus 12 Werten, jeweils stündlich in der Patientenakte dokumentiert, gebildet wurde.

Beim Gruppenvergleich der zu untersuchenden, potentiellen Prädiktoren lag die AF der früh entwöhnten Kinder durchschnittlich bei 49,4/min (SD 6,0) und die AF der spät Entwöhnten bei durchschnittlich 54,8/min (SD 7,0), was einen signifikanten Unterschied darstellte. Im rückwärts selektierten Regressionsmodell betrug die OR des Faktors mediane AF 0,36 (95% KI: 0,16; 0,74). Dies bedeutet, dass eine gesteigerte AF die Chance auf einen frühen Entwöhnungserfolg weniger wahrscheinlich macht. Mit jeder Steigerung der AF um 10 Atemzüge/min sinken die Chancen auf eine beim ersten Versuch erfolgreichen Entwöhnung um 64%.

Solch ein Ergebnis wurde in der Literatur bislang noch nicht beschrieben. Ebenso liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichbaren Studien vor, in denen die mediane AF im Zeitraum vor einem Entwöhnungsversuch als mögliche Einflussgröße auf einen frühen Entwöhnungserfolg untersucht wurde. Ziel der vorliegenden Arbeit war es jedoch, potentielle Prädiktionsparameter zu identifizieren, die möglichst einfach im klinischen Alltag zu erheben und leicht in den Alltag auf Station zu integrieren sind. Ebendiese Bedingungen erfüllt die mediane AF, weshalb sie hier als zu untersuchender Parameter gewählt wurde.

Andere Studien haben davon abweichende Faktoren untersucht, die aber ebenfalls den respiratorischen Status beschreiben. So nannten Mohsen et al. beispielsweise den prozentualen Anteil der Zeit mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung von mind. 90% in den 24 Std. vor einem Entwöhnungsversuch als unabhängigen Prädiktor für einen Entwöhnungserfolg (44). Laut Gentle et al. hatten gleichermaßen Kinder mit höheren O<sub>2</sub>-Sättigungen eine höhere Erfolgsrate beim ersten Entwöhnungsversuch von der CPAP-Atemhilfe (55).

Es könnte vorsichtig formuliert werden, dass sowohl die mediane AF, als auch die O<sub>2</sub>-Sättigung Möglichkeiten sind, um potentiellen respiratorischen Stress abzubilden. Damit wären die Befunde von Mohsen et al., Gentle et al. und dieser Arbeit im Einklang, indem sie aussagen, dass bei gesteigertem respiratorischen Stress, dargestellt entweder durch eine gesteigerte AF, oder aber sinkende O<sub>2</sub>-Sättigungswerte, die Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen ersten Entwöhnungsversuch sinkt (44, 55). Es könnte darüber hinaus in Erwägung gezogen werden, die mediane AF im Zeitraum vor einem geplanten Entwöhnungsversuch als Parameter in das vor Ort jeweils praktizierte Weaning-Protokoll mit aufzunehmen.

#### **5.4 GW als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg**

Vorangegangene Studien haben das BW als signifikanten Prädiktionsfaktor für einen frühen Entwöhnungserfolg beschrieben (14, 44, 53). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit so nicht bestätigt werden, da hier der Parameter BW- als inzwischen in der Literatur bekannte

Einflussgröße- nicht erneut auf seinen prädiktiven Wert hin mit analysiert wurde. Stattdessen sollte untersucht werden, ob das GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs als potentieller Prädiktor für einen Entwöhnungserfolg herangezogen werden kann. Im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder zeigte sich jedoch, dass für diesen Parameter in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied vorlag ( $p=0,806$ ; vgl. Tabelle 6). Der erste Entwöhnungsversuch wurde stets bei einem jeweils ähnlichen Ausgangsgewicht unternommen. So lag das GW der früh entwöhnten Kinder zu diesem Zeitpunkt im Median bei 1310,0g ( $p_{25/75}$  1155,0; 1490,0) und das der spät entwöhnten Kinder bei 1315,0g ( $p_{25/75}$  1101,2; 1522,5). Auch in den Regressionsmodellen stellte sich das GW zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs nicht als Variable mit signifikantem p-Wert dar.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Befund von Mohsen et al., laut deren Untersuchungen das GW zum Zeitpunkt des ersten Entwöhnungsversuchs ebenfalls nicht als zuverlässiger Erfolgsprädiktor gelten könne (44). Dieses Forscherteam schrieb darüber hinaus, dass sich auch das GW zum Zeitpunkt der jeweils tatsächlichen Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe nicht als Vorhersageparameter für einen Entwöhnungserfolg eigne. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Merkmal zwar nicht mittels Regressionsanalyse auf seinen prädiktiven Wert hin untersucht. Aber im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder zeigte sich das GW zum Zeitpunkt der jeweils tatsächlichen CPAP-Entwöhnung signifikant unterschiedlich. Das GW der früh entwöhnten Kinder lag zu diesem Zeitpunkt im Median bei 1310,0g ( $p_{25/75}$  1150,0; 1490,0) und das der spät entwöhnten Kinder bei 1538,0 (1290,0; 1750,0). Es könnte interessant sein, diesen Punkt in zukünftigen Studien weiter zu verfolgen, um den Zusammenhang zwischen GW und Entwöhnungserfolg bzw. -versagen tiefergehender zu untersuchen.

#### **5.4.1 BW als Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg**

Im Rahmen der deskriptiven Analyse dieser Arbeit wurde das BW der Kinder als Merkmal mit untersucht. Hierbei zeigte sich im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder ein Unterschied in Bezug auf diesen Parameter (vgl. Tabelle 5). So lag das BW der früh entwöhnten Kinder durchschnittlich bei 1278,6g (SD 383,2g) und das BW der spät entwöhnten Kinder bei 853,2g (SD 302,3g).

In der vom Aufbau her ähnlich gelagerten Studie von Yin et al. wurde im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder ebenfalls ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das BW festgestellt. Darüber hinaus wurde dort eine signifikante Korrelation zwischen dem BW und der Anzahl an Entwöhnungsversuchen sowie an Stunden, in denen eine CPAP-Atemhilfe benötigt wurde, beschrieben (14): Mit je 100g höherem BW sank die CPAP-Dauer um 0,4 Wochen. Rastogi et al. beschrieben ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen

dem Faktor BW und der CPAP-Dauer. In ihrer Untersuchung sank die CPAP-Dauer um 0,2 Wochen je 100g höherem BW (53). Damit war die dort festgestellte Auswirkung des BW etwas geringer als in der Erhebung von Yin et al., was damit zu erklären sein könnte, dass die Kinder aus dieser Stichprobe ein etwas höheres GA und BW hatten als die Kinder aus der Studie von Yin et. al..

Wie in Kapitel 5.1.1 bereits erwähnt, könnte der signifikante Unterschied des BW unter den früh bzw. spät entwöhnten Kindern und die von den o. g. Autoren beschriebene verlängerte CPAP-Dauer bei Kindern mit niedrigerem BW mit einem höheren Grad an Unreife der Lungen und einer möglichen Entwicklungsverzögerung zusammenhängen (14).

### **5.5 Einfluss der übrigen Prädiktorvariablen auf einen frühen Entwöhnungserfolg**

Die früh entwöhnten Kinder wurden, verglichen mit den spät entwöhnten Kindern, signifikant seltener intubiert (vgl. 37/79 (46,8%) vs. 63/66 (95,5%)) und im Median von deutlich kürzerer Dauer mechanisch beatmet. So betrug die Dauer mit IMV unter den früh entwöhnten Kindern im Median 0,0d (p25/75 0,0; 0,7) und unter den spät entwöhnten Kindern 4,9d (p25/75 1,2; 19,9). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch vorangegangene Untersuchungen, in denen gleichfalls eine signifikant kürzere mech. Beatmungsdauer unter den früh erfolgreich entwöhnten Kindern festgestellt werden konnte (14, 44). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dieser Parameter auch im unvariablen Regressionsmodell mit einer OR von 0,91 (95%KI 0,87; 0,95) signifikant ( $p < 0,001$ ).

Für den hier beschriebenen Zusammenhang zwischen einer längeren Dauer der mech. Beatmung einerseits und einer späten Entwöhnbarkeit von der CPAP-Atemhilfe andererseits werden in der Literatur verschiedene Erklärungsansätze diskutiert. So könnte es sein, dass bei den Kindern, welche eine vergleichsweise längere IMV benötigen, ein höherer Grad an Unreife der Lungen besteht, verbunden mit einer verzögerten Lungenentwicklung (14). Ebenso könnten beatmungsassoziierte Lungenschädigungen für die spätere Entwöhnbarkeit von der CPAP-Atemhilfe verantwortlich sein. Rastogi et al. formulierten die Annahme, dass durch eine Intubation das CPAP-Weaning erschwert würde, indem diese die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Instabilität erhöhe sowie die unsterilen oberen Atemwege mit den tieferen Atemwegen verbinde. Dies führe zu einem erhöhten Risiko für Atemwegsinfektionen (53). Im Rahmen einer Überdruckbeatmung könne zudem ein Barotrauma, ein Volutrauma, wie auch ein Atelektrauma in der Lunge ausgelöst werden (53). All diese Prozesse schädigen die unreife Lunge zusätzlich und erklären die teilweise verzögerte CPAP-Entwöhnung nach längerer vorangegangener IMV.

Der als potentieller Prädiktor untersuchte Parameter PMA zum Zeitpunkt des jeweils ersten Entwöhnungsversuchs zeigte weder im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder, noch in den Regressionsanalysen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Befund von Yin et al., die im Hinblick auf den Parameter ‚korrigiertes GA zu Beginn der CPAP-Entwöhnung‘ im Gruppenvergleich gleichfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten (14).

Für die  $FiO_2$  zu Beginn des Entwöhnungsversuchs ergab sich im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder ein signifikanter Unterschied, so wie es auch Mohsen et al. zuvor beschrieben hatten (44). Im univariablen Regressionsmodell zeigte sich dieser Parameter ebenfalls statistisch signifikant mit einer OR von 0,73 (p25/75 0,59; 0,85). Im vollen Modell jedoch, welches die gegenseitige Beeinflussung aller untersuchten Parameter untereinander mit berücksichtigt, stellte sich die  $FiO_2$  nicht als signifikanter Einflussfaktor auf einen frühen Entwöhnungserfolg dar. Dies könnte darauf hindeuten, dass dieser Parameter aufgrund der engen Verknüpfung seiner Ausprägung mit den anderen Einflussgrößen für sich genommen nur bedingt zur Vorhersage eines Entwöhnungserfolgs geeignet ist. In Zusammenschau aller Werte eines Kindes könnte die  $FiO_2$  möglicherweise als unterstützender Hinweis herangezogen werden, um den geeigneten Zeitpunkt für eine erfolgreiche Entwöhnung zu bestimmen.

Mit der Anzahl an Sättigungsabfällen <80% in den letzten 12 Std. vor dem jeweils ersten Entwöhnungsversuch verhielt es sich bezüglich der Ergebnisse ähnlich wie mit dem Parameter  $FiO_2$ . Sie zeigte sich im Gruppenvergleich signifikant unterschiedlich, wobei die früh entwöhnten Kinder im Median eine einzige Entsättigung aufwiesen (p25/75 0,0; 2,5) und die spät entwöhnten Kinder 9,5 (p25/75 2,0; 18,5.). In der univariablen Regressionsanalyse ergab sich für die Anzahl an Sättigungsabfällen <80% ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis, nicht jedoch im vollen und im rückwärts selektierten Modell. Dies könnte wiederum an der gegenseitigen Beeinflussung der Parameter untereinander liegen.

## **5.6 Erfolgsrate für Entwöhnung beim ersten Versuch**

In dieser Studie konnten 80/156 Kindern beim ersten Versuch erfolgreich von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden. Das entspricht einem Anteil von 51,28% der gesamten Stichprobe. Dahingegen benötigten 76/156 (48,72%) der Kinder zwei oder mehr Versuche, um jeweils erfolgreich von der CPAP-Atemhilfe entwöhnt werden zu können.

Dieser Befund ist nahezu deckungsgleich mit dem, welchen Yin et al. in ihrer Studie beschrieben haben. Dort konnten 52% der Kinder beim ersten und 48% der Kinder beim zweiten oder späteren Versuch entwöhnt werden (14). Die Untersuchung von Mohsen et al.

ergab mit 43% früh und 57% spät entwöhnten Kindern etwas anders gelagerte Zahlen. Allerdings wurden in diese Untersuchung ausschließlich Kinder mit einem GA von  $\leq 29$  SSW eingeschlossen, was eine mögliche Erklärung für die geringere Erfolgsrate beim ersten Entwöhnungsversuch sein könnte. In der vorliegenden Studie lag das GA der eingeschlossenen Kinder bei  $< 32$  SSW und damit im Vergleich mit Mohsen et al. drei Wochen höher (44).

## 5.7 Entwöhnungsmethoden

Wie an anderer Stelle bereits wiederholt bemerkt wurde, könnten Unterschiede im Studiendesign Unterschiede in den jeweiligen Ergebnissen verursachen. Das gilt auch in Bezug auf die jeweils angewandte Entwöhnungsmethode.

Im Zeitraum der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit wurde für die Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe ein striktes Protokoll benutzt, bestehend aus einer Kombination der Drucksenkungsmethode und der abrupten Beendigungsmethode (vgl. Abb. 2). Dies sah zunächst eine schrittweise PEEP-Reduktion auf  $4\text{cmH}_2\text{O}$  vor, anschließend die Beendigung der CPAP-Atemhilfe. Es enthielt des Weiteren feststehende Stabilitätskriterien, um über den Beginn der Entwöhnung, eine weitere PEEP-Reduktion sowie den Zeitpunkt der vollständigen CPAP-Beendigung zu entscheiden. Ebenso gab es Instabilitätskriterien, die ein Entwöhnungsversagen anzeigten, sodass entweder der PEEP wieder erhöht, oder aber die CPAP-Atemhilfe erneut initiiert werden musste.

Es liegen zahlreiche Studien vor, welche die derzeit gängigen Entwöhnungsmethoden miteinander vergleichen- mit einander teilweise widersprechenden Ergebnissen (10, 11). Bis heute wurde zur optimalen Entwöhnungsstrategie Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe keine Leitlinie formuliert.

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die abrupte Beendigungsmethode vorteilhaft sein könnte für betroffene Kinder. Eine in diesem Zusammenhang viel beachtete Studie von Todd et al. besagte, dass durch die Verwendung von Stabilitäts- und Instabilitätskriterien in Verbindung mit einer abrupten Beendigung der CPAP-Atemhilfe u. a. die Dauer des Entwöhnungsprozesses und die CPAP-Dauer insgesamt verkürzt werden könne (11). Jedoch ist dieser Befund mit Vorsicht zu diskutieren. Denn die Ergebnisse der Outcome-Parameter ‚Dauer des Entwöhnungsprozesses‘ und ‚CPAP-Dauer insgesamt‘ könnten direkt beeinflusst worden sein durch die Anwendung der jeweiligen Entwöhnungsmethode in den Vergleichsgruppen (46). Beim Vergleich zwischen der abrupten Beendigungs- und der Intervallmethode ist von vornherein wahrscheinlich, dass letztere per se einen längeren Entwöhnungsprozess erforderlich macht und dadurch auch die Gesamtdauer mit CPAP-

Atemhilfe verlängert wird. Dasselbe gilt für die Drucksenkungsmethode (56). Bamat et al. bezeichneten diesen Bias als „wean-time-lag“ (46).

Davon abgesehen ist inzwischen bekannt, dass durch die Intervallmethode die BPD-Rate erhöht und die Zeit mit Sauerstoffunterstützung sowie die Aufenthaltsdauer auf der PNI verlängert werden könnte (11). Die Möglichkeit, mit dieser Entwöhnungsart ein sanftes Training der Atemmuskulatur zu erzielen, wird offenbar ausgeglichen durch das Atelektrauma infolge von wiederholtem Abschalten der Atemhilfe und daraus potentiell resultierenden Lungenschädigungen (46, 57).

Die Drucksenkungsmethode scheint hingegen ein stufenweises Training der Atemmuskulatur zu ermöglichen, ohne dabei Atelektasen zu riskieren, und könnte möglicherweise die CPAP- und die Entwöhnungsdauer verkürzen (51). Laut Jensen et al. ist sie möglicherweise insbesondere bei Kindern mit einem GA von unter 28 SSW zu bevorzugen (57).

Diese Erkenntnisse sprechen für das an der Mainzer Universitätsmedizin im Rahmen dieser Studie verwendete Entwöhnungsschema, welches zunächst eine schrittweise PEEP-Reduktion vorsieht, um dann die CPAP-Atemhilfe- ohne ein Intervalltraining im Sinne des Cycling-off- zu beenden.

Die meisten Kliniken haben inzwischen ihre jeweils eigenen Standardprotokolle zum Entwöhnungsprozedere definiert (12). Die darin enthaltenen Stabilitäts- und Instabilitätskriterien umfassen üblicherweise verschiedene respiratorische Parameter wie beispielsweise den Sauerstoffbedarf, die AF, das Vorkommen von Apnoen, Bradykardien und Enttächtigungen, sowie klinische Zeichen für erhöhten respiratorischen Stress wie Zyanosen oder Einziehungen (11, 12, 44, 46). Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Kriterien entsprechen den üblichen, in der Literatur verwendeten Merkmalen und sind angelehnt an CICADA-Schema, durch welches laut Todd et al. konkrete Vorteile im Entwöhnungsprozess Frühgeborener von der CPAP-Atemhilfe erzielt werden können (11).

## **5.8 Einfluss der Komorbiditäten und demographischen Merkmale auf den Entwöhnungserfolg**

Im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder zeigten sich der Apgar5, der Apgar10, die Gabe postnataler Steroide, die Applikation von Surfactant, das Vorkommen einer BPD, IVH  $\geq$ II° oder ROP-OP, das PMA zum Zeitpunkt der Beendigung der parenteralen Ernährung und das Gewicht an Tag 28 signifikant unterschiedlich. Dabei erreichten die früh entwöhnten Kinder im Median höhere Apgar-Werte, sie erhielten seltener postnatale Steroide oder Surfactant und entwickelten seltener die o. g. Krankheitsbilder. Auch lagen ihr PMA und

das Gewicht zu den o.g. Zeitpunkten jeweils vergleichsweise höher als das PMA und Gewicht der spät entwöhnten Kinder. Hier ist ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der genannten Parameter im Gruppenvergleich einerseits und dem höheren GA und BW der früh entwöhnten Kinder andererseits denkbar. Zugleich besteht bei diesen als signifikant getesteten Parametern die Möglichkeit, dass sie aufgrund der  $\alpha$ -Fehler-Kumulation bei multiplem Testen fälschlicherweise signifikante Werte erzielten (58).

Das Vorkommen einer IVH und ROP wurde bereits zuvor in der Literatur als Einflussparameter auf eine erfolgreiche Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe beschrieben (44, 53).

In Bezug auf den Parameter Surfactant ist bekannt, dass sein Einsatz im Rahmen des ANS-Managements den Gasaustausch verbessert und sowohl die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, als auch die Mortalitätsrate unter den Frühgeborenen reduzieren kann (31). Bei Mohsen et al. war er im Gruppenvergleich zwischen früh und spät entwöhnten Kindern gleichermaßen signifikant unterschiedlich, jedoch nicht signifikant in der Regressionsanalyse (44). Die Studie von Chen et al. besagte, dass nicht der Einsatz von Surfactant, sondern die Anzahl applizierter Surfactant-Dosen mit einem höheren PMA zum Zeitpunkt der erfolgreichen CPAP-Entwöhnung assoziiert ist (54).

Es ist anzunehmen, dass die CPAP-Therapie von initial spontan atmenden Frühgeborenen einen protektiven Effekt im Hinblick auf die Entwicklung einer BPD besitzt (6). Inwiefern das Vorliegen einer BPD jedoch den Entwöhnungserfolg von der CPAP-Atemhilfe beeinflusst, ist noch nicht im Detail erforscht. Es liegen Hinweise vor, dass die BPD assoziiert ist mit einem erhöhten PMA zum Zeitpunkt der CPAP-Entwöhnung (54) und mit einem Entwöhnungsversagen beim ersten Versuch (44), was sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit deckt. In diesem Kontext könnte auch das signifikante Ergebnis für den Parameter postnatale Steroidgabe gedeutet werden. Eine solche Therapie wird- nach strenger Indikationsstellung- üblicherweise zur Linderung von Inflammationsvorgängen vorgenommen, welche in der Pathogenese der BPD eine bedeutende Rolle spielen (6). Somit besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen den Parametern BPD und postnatale Steroidgabe und es ist stringent, dass sie in den Ergebnissen eine gleichgerichtete Ausprägung zeigen.

Die Parameter Geschlecht, Einling/Mehrling, Sectio, Nabelarterien-pH, pränatale Steroidgabe, behandlungspflichtige NEC, PMA beim ersten Trinkversuch und das GW bei einem PMA von 36 Wochen waren im Vergleich der früh und spät entwöhnten Kinder nicht signifikant unterschiedlich. Es besteht die Möglichkeit, dass einzelne Parameter, welche hier als nicht signifikant getestet wurden, in Wahrheit doch signifikant sind. Deren Signifikanz könnte durch Fallzahlerhöhung sichtbar werden, da sie in der untersuchten Stichprobe nur sehr selten vorkamen (58).

In Bezug auf das Geschlecht als Einflussvariable auf einen frühen Entwöhnungserfolg finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur. So wurde dieser Parameter von Rastogi et al. als nicht assoziiert mit der CPAP-Dauer beschrieben (53), wohingegen in der Studie von Mohsen et al. der Anteil von Mädchen unter den früh entwöhnten Kindern signifikant höher war als unter den spät entwöhnten Kindern (44). In der Untersuchungsstichprobe der vorliegenden Arbeit war der Anteil an Jungen insgesamt höher als der Anteil an Mädchen. Dies könnte die Ausprägung eines nicht signifikanten Ergebnisses beeinflusst haben.

### **5.9 Stärken der Studie**

Diese Studie besitzt einige Stärken im Zusammenhang mit ihrem retrospektiven Design.

So galt ihre Durchführung von vornherein als ethisch unbedenklich. Dies wurde bestätigt durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, welche der Entbindung von der Einwilligungspflicht der Patienten ohne Einwände zustimmte (siehe Anhang, Abb. 6).

Zudem hat die Studie keinerlei Labor-oder Materialkosten verursacht (59).

Des Weiteren erfolgte die Datengenerierung zu einem Zeitpunkt, zu dem deren Auswertung im Rahmen dieser Untersuchung noch nicht geplant war. Somit ist eine Beeinflussung der Daten durch das Bewusstsein der Teilnehmer um eine laufende Studie ausgeschlossen. Dadurch kam es zwar teilweise zum Vorliegen unvollständiger Datensätze, die wegen der fehlenden Dokumentation einzelner Analyseparameter nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten. Jedoch ist der Anteil fehlender Daten bezogen auf die gesamte Stichprobe relativ gering.

Eine andere Stärke dieser Studie ist die Verwendung eines Standardprotokolls während des Untersuchungszeitraumes auf der PNI der Mainzer Universitätsmedizin, in welchem das Entwöhnungsprocedere von der CPAP-Atemhilfe genau festlegt war (vgl. Abb. 2). Mit der Standardisierung von Behandlungsabläufen kann per se eine Verbesserung der Patientenversorgung erreicht werden, solange eine rigorose Evaluierung erfolgt (60). Außerdem ist sie eine wesentliche Voraussetzung für die bessere Vergleichbarkeit von Studienergebnissen untereinander.

### **5.10 Limitationen der Studie**

Es konnten nicht alle Variablen, die in der Planungsphase der Arbeit für die Analyse vorgesehen waren, in die Auswertung mit einfließen. Sie waren bereits so oder in ähnlicher Form im Weaning Protokoll (siehe Abb. 2) enthalten, das im relevanten Zeitraum in der Klinik angewendet wurde.

Die Datensätze, welche im Falle eines Entwöhnungsversagens beim ersten Entwöhnungsversuch für alle weiteren Entwöhnungsversuche erhoben wurden, konnten ebenfalls nicht in der Analyse berücksichtigt werden. Denn der Fokus dieser Studie lag auf dem jeweils ersten Entwöhnungsversuch eines jeden Kindes. Die Auswertung des gesamten Datensatzes hätte den Rahmen dieser Untersuchung gesprengt. Nichtsdestotrotz sind die Daten rund um alle weiteren Entwöhnungsversuche erhoben worden und könnten für weitere Analysen herangezogen werden.

Als weitere strukturelle Schwäche dieser Studie ist zu bemerken, dass keine Verblindung vorgenommen und sie nicht multizentrisch durchgeführt wurde.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine statistische Fallzahlkalkulation im engeren Sinne vorgenommen. Dabei hätte durch eine höhere Fallzahl an eingeschlossenen Kindern die Zuverlässigkeit der Ergebnisse weiter verbessert werden können (61). Aufgrund des Studiendesigns war die Fallzahl jedoch per se limitiert. Es wurde bereits ein Zeitraum von vier Jahren benötigt, um die gegebene Fallzahl zu erreichen. Durch die mehrjährige Dauer des Erfassungszeitraums besteht die Möglichkeit, dass sich in dessen Verlauf die Bedingungen in einem gewissen Umfang geändert haben könnten.

Die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung sollten grundsätzlich vorsichtig interpretiert werden. Sie können noch nicht als bewiesen gelten, sondern müssen durch weitere zukünftige Studien überprüft werden (62). Zudem könnte es aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie einzelne Abweichungen vom Standardprotokoll durch unterschiedliche Behandler gegeben haben (59). Eine einheitliche Herangehensweise beim Befolgen des Weaning Protokolls ist im Rahmen einer Studie von großer Bedeutung. Dies hätte durch die Wahl eines prospektiven Studiendesigns besser kontrolliert werden können.

Das Ergebnis der AUC ist möglicherweise etwas überschätzt, da der Datensatz grundsätzlich an die Stichprobe angepasst ist, aus der er erhoben wurde. Es bedarf der Validierung der hiesigen Ergebnisse an weiteren Stichproben, um diese generalisieren und ein allgemeingültiges Prädiktionsmodell entwickeln zu können.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch den retrospektiven Vergleich früh und spät von der CPAP-Atemhilfe entwöhnter Kinder prognostisch relevante Faktoren für einen Entwöhnungserfolg beim ersten Versuch zu ermitteln. Diese Faktoren sollten möglichst unkompliziert zu erheben bzw. in den klinischen Alltag zu integrieren sein, um tatsächlich für die tägliche Arbeit auf Frühgeborenenstationen brauchbar zu sein. Acht Parameter wurden zudem auf ihren prädiktiven Wert für eine frühe erfolgreiche Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe hin untersucht.

Im Rahmen der Regressionsanalyse zeigte sich, dass sich von den acht analysierten potentiellen Vorhersageparametern insbesondere das GA, das Vorhandensein eines PDA und die mediane AF in den letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch als unabhängige Prädiktoren für einen frühen Entwöhnungserfolg eignen. Die OR für den Faktor GA lag im rückwärts selektierten Modell bei 1,66 (95% KI: 1,39; 2,03), was bedeutet, dass die Chance auf einen erfolgreichen ersten Entwöhnungsversuch mit jeder zusätzlichen SSW um 66% ansteigt. Die OR für einen vorhandenen PDA betrug 0,41 (95% KI: 0,16; 1,04), womit ein PDA zum Zeitpunkt der Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe möglicherweise die Chance auf einen Entwöhnungserfolg um 59% senkt. Für den Faktor mediane AF betrug die OR 0,36 (95% KI: 0,16; 0,74). Dies besagt, dass mit jeder Steigerung der medianen AF um 10 Atemzüge/min, gemessen im Zeitraum der letzten 12 Std. vor dem Entwöhnungsversuch, die Chancen auf eine beim ersten Versuch erfolgreiche Entwöhnung um 64% reduziert werden.

Von den übrigen potentiellen Prädiktoren hatten zudem die Dauer der mech. Beatmung (OR 0,91, 95% KI: 0,87; 0,95), die FiO<sub>2</sub> zu Beginn des Entwöhnungsversuchs (OR 0,73, 95% KI 0,59; 0,85) und die Anzahl an Sättigungsabfällen auf <80% (OR 0,88, 95% KI 0,83; 0,93) in der univariablen Regressionsanalyse statistisch signifikante Ergebnisse.

Im Gruppenvergleich der früh und spät entwöhnten Kinder zeigten sich die perinatal erhobenen Merkmale BW, GA, Apgar5 und Apgar10 signifikant unterschiedlich. Ebenso erzielten die respiratorischen Parameter Intubation, Dauer der mech. Beatmung, Gabe postnataler Steroide oder Surfactant signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Gleiches gilt für das Vorkommen einer i.v. Antibiotikagabe, einen interventionsbedürftigen PDA, eine IVH  $\geq$ II°, ROP-OP oder BPD, sowie die Weaning-bezogenen Parameter PMA OFF FiO<sub>2</sub> >0,21, PMA und GW zum Zeitpunkt der CPAP-Beendigung. Von den sonstigen klinischen Parametern ergab sich für das PMA zum Zeitpunkt der letzten PN, bei Entlassung und das GW an Tag 28 ein signifikanter Unterschied.

Die Parameter Geschlecht, Einling/Mehrling, Sectio, Nabelarterien-pH, pränatale Steroidgabe, behandlungspflichtige NEC, PMA beim ersten Trinkversuch und das GW bei einem PMA von 36 Wochen waren im Vergleich der früh und spät entwöhnten Kinder nicht signifikant unterschiedlich.

Eine Beschreibung des Parameters mediane AF in den 12 Std. vor einem Entwöhnungsversuch als unabhängiger Prädiktor für eine erfolgreiche Entwöhnung beim ersten Versuch ist so bisher noch nicht in der Literatur zu finden. Die übrigen Ergebnisse sind mit den Aussagen bereits bekannter Studien weitestgehend vergleichbar und können Behandlern weltweit Anhaltspunkte für eine frühe erfolgreiche CPAP-Entwöhnung liefern. So könnte es auf Grundlage der Ergebnisse ratsam sein, einen klinisch relevanten PDA vor Entwöhnungsbeginn zu behandeln, um die Erfolgsaussichten auf eine frühe Entwöhnung zu verbessern.

Es werden weitere Studien zu Einflussfaktoren auf den Entwöhnungserfolg benötigt, um die Erkenntnisse dieser Untersuchung an anderen Patientenstichproben zu validieren. Diese sollten insbesondere die AF im Zeitraum vor dem Entwöhnungsversuch als mögliche Einflussgröße auf den Entwöhnungserfolg im Fokus haben. So könnte zukünftig ein allgemeingültiges Prädiktionsmodell entwickelt werden, anhand dessen Kliniker im Stationsalltag den optimalen Zeitpunkt für eine beim ersten Versuch erfolgreiche Entwöhnung von der CPAP-Atemhilfe bestmöglich erkennen können.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK: Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New England Journal of Medicine*. 1971; Vol. 284.
2. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; Vol. 50(4):515-525.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, et al.: Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980; Vol. 1(8159):55-59.
4. Hentschel R, Jorch G: *Fetoneonatale Lunge*. Georg Thieme Verlag; 2017.
5. Coalson JJ: Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*. 2003; Vol. 8(1):73-81.
6. Herting E: Bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2013; Vol. 161(5):417-424.
7. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, et al.: European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019; Vol. 115(4):432-450.
8. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, et al.: Nichtinvasive Beatmung in der Neonatologie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019; Vol. 116(11):177-183.
9. Jardine L, Davies MW: Withdrawal of neonatal continuous positive airway pressure: current practice in Australia. *Pediatrics international*. 2008; Vol. 50(4):572-575.
10. Amatya S, Macomber M, Bhutada A, Rastogi D, Rastogi S: Sudden versus gradual pressure wean from Nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology*. 2017; Vol. 37(6):662-667.
11. Todd DA, Wright A, Broom M, Chauhan M, Meskell S, et al.: Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012; Vol. 97(4):F236-240.
12. Abdelmawla M, Seleem W, Farooqui M, Eltayeb A, Elsayed Y: Prediction of weaning readiness off nasal CPAP in preterm infants using point-of-care lung ultrasound. *Pediatric pulmonology*. 2022; Vol. 57(9):2128-2135.
13. Kieszun A, Plate M, Arnold C, Winter J, Gerhold-Ay A, et al.: Standardized weaning of infants <32 weeks of gestation from continuous positive airway pressure - a feasibility study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2016; Vol. 29(19):3198-3201.
14. Yin Y, Broom M, Wright A, Hovey D, Abdel-Latif ME, et al.: Ceasing Cpap At standard criteria (CICADA): predicting a successful outcome. *European journal of pediatrics*. 2016; Vol. 175(1):81-87.
15. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1977; Vol. 56(3):247-253.
16. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, et al.: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time

- trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012; Vol. 379(9832):2162-2172.
17. Hübler A, Jorch G: Neonatologie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2019.
  18. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, et al.: Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 2019; Vol. 7(1):e37-e46.
  19. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, et al.: Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013; Vol. 120(11):1356-1365.
  20. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020/ Geburtshilfe. 10.08.2021/ Available from: <https://iqtig.org/>.
  21. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, et al.: Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2015; Vol. 75(8):819-826.
  22. DGGG, OEGGG, SGGG: Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF Registernummer 015-025. Version 1.1; 02/2020.
  23. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, et al.: Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe, Springer Medizin Verlag*. 2020.
  24. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M: Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2005; Vol. 352(1):9-19.
  25. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G: The Development of Extremely Premature Infants. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016; Vol. 113(51-52):871-878.
  26. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, et al.: Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG. AWMF Registry Number 015-025. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2019; Vol. 79(8):800-812.
  27. EFCNI-European Foundation for the Care of Newborn Infants: World Prematurity Day 2021 [Available from: <https://www.efcni.org/activities/campaigns/wpd/>].
  28. Gortner L, Herting E: Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). Leitlinie der GNPI und der DGKJ. 2017.
  29. Silverman WA, Andersen DH: A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956; Vol. 17(1):1-10.
  30. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW: The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *The Lancet*. 2017; Vol. 389(10079):1649-1659.
  31. Speer CP: Surfactantsubstitutionstherapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2002; Vol. 150(6):659-668.
  32. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, et al.: Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology*. 2011; Vol. 99(2):112-117.
  33. Northway WH, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine*. 1967; Vol. 276(7):357-368.

34. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT: Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Human pathology*. 1998; Vol. 29(7):710-717.
35. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, et al.: Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; Vol. 5(1):78.
36. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, et al.: Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018; Vol. 197:300-308.
37. Jobe AH BE: Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; Vol. 163.
38. Feng LH, Li XD, Zhang XY, Cheng PJ, Feng ZY: Dexamethasone for the treatment of acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022; Vol. 101(39):e30195.
39. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, et al.: Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klinische Padiatrie*. 2012; Vol. 224(4):276-281.
40. SUPPORT Study Group: Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*. 2010; Vol. 362(21):1970-1979.
41. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, et al.: Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*. 2008; Vol. 358(7):700-708.
42. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, et al.: Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; Vol. 347:f5980.
43. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG: Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016; (6):CD001243.
44. Mohsen N, Nasef N, Elkhoul M, Ghanem M, Dalby A, et al.: Predictors of successful trial off continuous positive airway pressure and high flow nasal cannula in preterm infants <30 weeks' gestation: A retrospective study. *Pediatric pulmonology*. 2022; Vol. 57(4):1000-1007.
45. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW: Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (2):CD006979.
46. Bamat N, Jensen EA, Kirpalani H: Duration of continuous positive airway pressure in premature infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2016; Vol. 21(3):189-195.
47. Kidszun A, Arnold C, Winter J, Whybra-Trümpler C, Mildenerger E: Weaning Premature Infants from Nasal Continuous Positive Airway Pressure - Current Practice and Scientific Evidence. *Klinische Padiatrie*. 2017; Vol. 229(4):229-233.
48. Lemieux-Bourque C, Piedboeuf B, Fontela PS, Bornais K, Beltempo M: Pressure versus Sudden Wean from Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2020; Vol. 117(5):537-544.
49. Broom M, Ying L, Wright A, Stewart A, Abdel-Latif ME, et al.: Ceasing Cpap At standarD criteriA (CICADA): impact on weight gain, time to full feeds and caffeine use. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014; Vol. 99(5):F423-425.

50. Heath Jeffery RC, Broom M, Shadbolt B, Todd DA: Ceasing Cpap At standarD criteriA (CICADA): Implementation improves neonatal outcomes. *Journal of paediatrics and child health*. 2016; Vol. 52(3):321-326.
51. Abdel-Hady H, Shouman B, Nasef N: Weaning preterm infants from continuous positive airway pressure: evidence for best practice. *World journal of pediatrics*. 2015; Vol. 11(3):212-218.
52. R Development Core Team: R- A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2010.
53. Rastogi S, Rajasekhar H, Gupta A, Bhutada A, Rastogi D, et al.: Factors Affecting the Weaning from Nasal CPAP in Preterm Neonates. *International Journal of Pediatrics*. 2012.
54. Chen IL, Chen HL: Impact of Illness Severity and Interventions on Successful Weaning from Nasal CPAP in Very Preterm Neonates: An Observational Study. *Children (Basel)*. 2022; Vol. 9(5).
55. Gentle SJ, Ambalavanan N, Carlo WA: Oxygen saturation histograms predict nasal continuous positive airway pressure-weaning success in preterm infants. *Pediatric research*. 2020:1-5.
56. van Delft B, van Ginderdeuren F, Lefevere J, van Delft C, Cools F: Weaning strategies for the withdrawal of non-invasive respiratory support applying continuous positive airway pressure in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *BMJ paediatrics open*. 2020; Vol. 4(1):e000858.
57. Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, Cipliene R, Johansen A, et al.: Sudden vs Pressure Wean From Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Infants Born Before 32 Weeks of Gestation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2018; Vol. 172(9):824-831.
58. Weiß C: *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Auflage: Springer Verlag Berlin; 2019.
59. Talari K, Goyal M: Retrospective studies - utility and caveats. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2020; Vol. 50(4):398-402.
60. Grimshaw JM, Russell IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993; Vol. 342(8883):1317-1322.
61. Hackshaw A: Small studies: strengths and limitations. *The European respiratory journal*. 2008; Vol. 32(5):1141-1143.
62. Elliott HL: Post hoc analysis: use and dangers in perspective. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1996; Vol. 14(2):S21-25.

## 8 Anhang

**Tabelle 11: Gesammelte Daten zu allen durchgeführten Entwöhnungsversuchen**

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
1	1	31,86	1100	0,21	1	1	57,92	70	1	0	0	4
	2	33	1260	0,24	1	1	62,92	70	14	0	0	18
	3	34,29	1460	0,24	0	1	49,58	65	12	0	0	31
	4	34,86	1640	25	0	1	55,83	80	4	0	0	F
2	1	34,14	2020	0,21	1	1	57,92	75	16	0	0	2
	2	34,43	2130	0,21	1	1	50,41	60	12	0	0	6
	3	34,71	2190	0,21	1	1	59,58	75	15	0	0	6
	4	35,14	2290	0,21	1	1	49,58	60	11	1	0	17
	5	35,57	2300	0,21	1	1	56,67	65	16	2	0	F
3	1	31,57	1150	0,21	0	0	45	65	0	0	0	F
4	1	30,71	1610	0,21	0	0	55,83	70	0	1	0	5,5
	2	30,86	1510	0,21	0	1	44,58	55	0	3	1	F
5	1	34,57	1980	0,21	x	1	50,83	60	8	1	0	4
	2	34,86	2090	0,21	x	1	54,58	75	10	4	1	F
6	1	32	828	0,21	1	1	50,83	60	1	0	0	F
7	1	29,43	1170	0,21	0	1	55,42	70	20	1	1	14
	2	29,86	1190	0,21	0	1	55,83	70	26	4	4	35
	3	30,43	1285	0,21	0	1	53,75	70	1	0	0	F
8	1	29,57	643	0,21	1	1	51,67	60	4	2	2	32
	2	30,14	730	0,21	1	1	56,25	70	1	6	0	15
	3	32	1012	0,26	x	1	62,92	75	7	2	0	45
	4	32,57	1100	0,27	x	1	57,92	75	11	1	0	12
	5	34,14	1380	0,21	x	1	60,83	80	6	2	0	19
	6	34,57	1440	0,21	x	1	47,92	65	9	1	0	13
	7	34,86	1490	0,21	x	1	61,67	80	4	2	0	5
	8	35,14	1540	0,21	0	1	63,33	90	8	0	1	17
	9	35,43	1650	0,21	0	1	54,58	70	0	0	0	F
9	1	29,29	1160	0,21	0	1	51,25	60	3	0	3	F
10	1	31,29	1330	0,21	0	1	45,42	55	3	1	0	F
11	1	32	1780	0,21	1	1	56,25	70	0	2	0	F
12	1	34	2010	0,29	1	1	58,75	65	12	0	2	F
13	1	35,14	1690	0,21	0	1	45,83	55	2	2	1	21
	2	35,57	1750	0,21	0	1	38,75	50	4	1	3	F
14	1	32,14	1100	0,21	1	1	52,5	65	8	0	0	58
	2	32,71	1300	0,21	1	1	53,75	65	3	0	0	22
	3	33,71	1490	0,21	1	1	60	70	12	0	0	F
15	1	32	1600	0,21	1	1	37,92	45	0	0	0	F
16	1	32	1330	0,21	0	0	45	55	1	2	0	F
17	1	31,86	1650	0,21	0	1	60	70	5	0	0	13
	2	32,71	1740	0,25	0	1	56,67	75	5	0	0	F
18	1	30,29	1040	0,21	0	1	49,17	55	0	1	0	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
19	1	31,43	1240	0,21	0	1	52,92	75	1	1	0	F
20	1	30	1190	0,21	0	1	45,83	75	19	4	2	8
	2	30,29	1220	0,21	0	1	49,58	70	16	2	0	10
	3	30,71	1300	0,21	0	1	52,92	65	2	1	0	24
	4	31,14	1360	0,21	0	1	50	60	24	0	2	19
	5	31,57	1480	0,21	0	1	54,58		0	0	0	F
21	1	31,29	1490	0,21	0	0	54,28	80	1	0	0	F
22	1	31,29	947	0,29	1	1	52,5	70	29	4	0	61
	2	32	1056	0,26	1	1	54,58	65	7	5	0	F
23	1	31,86	1700	0,21	0	0	58,33	80	1	2	0	F
24	1	33,14	1820	0,29	1	1	59,17	80	9	0	0	65
	2	34	2005	0,28	1	1	70,42	90	28	1	2	F
25	1	31,57	990	0,21	0	1	31,66	35	2	0	0	F
26	1	31,71	1330	0,21	1	1	42,08	50	0	0	0	F
27	1	31,14	1460	0,25	1	1	60	80	12	2	1	6
	2	31,43	1580	0,25	1	1	54,58	70	2	1	1	F
28	1	31,86	1710	0,21	0	1	56,66	75	1	0	4	F
29	1	30,71	1295	0,25	1	1	58,75	75	13	4	0	F
30	1	29,29	993	0,21	0	1	45	60	1	0	0	F
31	1	31,71	1500	0,21	1	1	50,42	70	10	3	0	1
	2	32,14	1550	0,21	1	1	56,25	75	4	1	0	30
	3	32,29	1580	0,21	1	1	58,75	70	10	2	2	7
	4	32,71	1700	0,21	1	1	50	65	1	3	0	27
	5	33	1715	0,21	1	1	55,42	65	7	3	1	10
	6	33,29	1750	0,21	1	1	47,5	70	11	1	2	F
32	1	31,29	1490	0,21	0	0	53	65	0	0	0	F
33	1	28,86	1160	0,21	1	1	51,25	80	8	3	0	31
	2	29,29	1190	0,21	1	1	48,75	85	2	0	0	10
	3	29,57	1220	0,21	1	1	64,58	80	1	0	0	F
34	1	31,43	1150	0,21	0	1	45,41	60	1	5	1	F
35	1	31,57	1305	0,21	0	1	40,83	50	4	2	0	F
36	1	31,71	1570	0,21	0	0	43,75	60	0	0	0	F
37	1	31,86	1460	0,21	x	1	47,5	55	2	2	2	24
	2	32,29	1600	0,23	x	1	61,62	70	6	0	0	13
	3	33	1780	0,24	x	1	57,08	75	9	0	0	28
	4	33,57	1950	0,21	x	1	59,12	70	3	3	0	10
	5	34	2000	0,21	x	1	55,83	85	4	0	1	F
38	1	30,57	1053	0,21	1	1	56,25	70	0	0	0	19
	2	31,86	1270	0,25	1	1	64,58	80	5	0	0	24
	3	32,71	1390	0,21	1	1	53,33	75	3	0	0	F
39	1	31,86	1870	0,21	0	0	42,5	70	0	0	0	F
40	1	28,71	1128	0,21	x	1	50,83	65	4	0	0	11
	2	29,43	1170	0,21	x	1	58,75	80	3	0	0	18
	3	30,29	1370	0,21	x	1	51,25	65	20	3	1	15
	4	31,57	1640	0,21	x	1	67,5	85	4	1	0	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
41	1	31,29	1052	0,21	0	1	48,75	65	1	3	1	70
	2	32,43	1160	0,21	0	1	54,17	70	4	1	0	11
	3	33	1300	0,21	0	1	52,5	70	8	1	0	6
	4	33,43	1400	0,21	0	1	59,58	80	6	0	0	2
	5	34	1510	0,21	0	1	50,42	65	2	2	0	F
42	1	32,14	1714	0,21	x	1	38,75	60	0	1	5	F
43	1	32,14	1656	0,21	0	1	44,58	70	0	1	0	F
44	1	31,71	1359	0,24	0	1	54,58	75	22	0	2	44
	2	32,3	1460	0,21	0	1	56,67	75	18	0	1	8
	3	33,43	1700	0,21	0	1	61,67	75	15	3	0	7
	4	34	1800	0,21	0	1	46,67	65	35	1	1	F
45	1	34,86	2010	0,21	0	1	53,33	80	22	0	5	5
	2	35,57	2170	0,21	0	1	57,92	80	9	0	0	19
	3	36	2270	0,21	0	1	51,25	75	14	0	0	12
	4	36,14	2280	0,21	0	1	48,75	65	7	0	0	29
	5	36,43	2320	0,21	0	1	52,92	70	8	0	1	F
46	1	31	1147	0,21	0	1	45,42	70	5	1	4	20
	2	31,57	1235	0,21	0	1	46,25	70	7	1	4	F
47	1	30,57	1420	0,21	0	1	50,42	60	22	0	0	F
48	1	30,86	1390	0,21	0	1	47,08	60	1	0	0	F
49	1	31,29	1320	0,21	0	1	47,92	70	2	0	0	F
50	1	30,71	1360	0,5	0	1	53,75	70	28	0	2	22
	2	33	1870	0,28	0	1	47,5	60	9	1	0	F
51	1	29,43	1170	0,21	1	1	40,83	45	2	1	2	F
52	1	31,86	1240	0,21	0	1	45,83	70	13	5	1	2
	2	32,29	1295	0,21	0	1	45	50	6	3	0	52
	3	33	1450	0,21	0	1	38,33	55	5	0	1	F
53	1	29,86	1430	0,21	1	1	66,25	90	0	3	1	23
	2	30,43	1290	0,21	1	1	48,75	60	0	2	0	F
54	1	30,29	1200	0,21	1	1	47,5	70	0	1	4	12
	2	30,86	1210	0,21	1	1	51,25	70	1	6	1	F
55	1	28,86	1265	0,21	0	1	53,33	65	1	2	0	F
56	1	28,71	1108	0,21	0	1	39,58	50	0	2	0	F
57	1	31,71	1360	0,21	0	1	39,58	60	0	0	0	F
58	1	31,71	1245	0,26	0	1	59,17	80	2	1	0	14
	2	32	1270	0,23	0	1	60,83	80	4	1	5	2
	3	32,14	1290	0,3	0	1	61,67	75	12	0	0	F
59	1	32,14	1310	0,25	x	1	59,58	85	4	5	0	10
	2	32,43	1325	0,22	x	1	59,58	75	17	4	1	34
	3	33	1470	0,21	x	1	59,58	80	2	2	0	5
	4	33,57	1600	0,21	x	1	61,25	75	2	0	1	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
60	1	29,71	825	0,21	0	1	44,58	60	1	1	0	20
	2	30,14	900	0,21	0	1	47,08	60	0	1	0	14
	3	30,71	960	0,21	0	1	41,67	55	6	2	2	22
	4	31,14	1010	0,21	0	1	37,5	50	2	1	0	61
	5	31,71	1180	0,21	0	1	37,08	45	0	1	0	49
	6	32	1220	0,21	0	1	42,5	50	1	1	1	F
61	1	31,57	1250	0,21	0	1	47,5	60	19	0	1	6
	2	32,71	1470	0,21	0	1	51,67	85	3	0	1	13
	3	33,14	1536	0,21	0	1	49,58	80	2	0	2	F
62	1	31,71	1177	0,21	x	1	57,5	70	4	0	2	7
	2	32,71	1430	0,21	x	1	74,17	95	6	1	3	F
63	1	38,71	1460	0,3	0	1	53,33	70	4	2	4	1
	2	38,86	1490	0,3	0	1	55,83	75	6	2	4	F
64	1	31,86	1400	0,21	0	1	63,33	80	2	0	0	10
	2	32	1370	0,21	0	1	55	70	2	1	0	F
65	1	31	1420	0,25	0	1	55,83	80	37	0	2	19
	2	31,43	1450	0,26	0	1	67,5	85	20	0	4	12
	3	31,86	1520	0,24	0	1	58,33	75	3	0	0	F
66	1	30	1205	0,32	1	1	53,33	70	14	1	3	9
	2	30,29	1340	0,32	1	1	50	60	7	0	0	F
67	1	31,29	1160	0,3	0	1	58,33	90	11	2	4	13
	2	32	1297	0,27	0	1	54,12	75	8	2	2	24
	3	32,57	1380	0,24	0	1	45,83	60	13	1	0	11
	4	33,14	1520	0,24	0	1	52,92	70	13	2	0	18
	5	33,86	1720	0,21	0	1	45,42	55	10	0	0	42
	6	34,43	1820	0,21	0	1	53,33	65	4	0	0	19
	7	34,86	1980	0,21	0	1	49,58	65	4	1	0	F
68	1	30,86	1087	0,3	1	1	62,92	70	10	0	0	1
	2	31,29	1115	0,3	1	1	50	75	18	0	1	8
	3	32	1235	0,25	1	1	52,08	75	26	0	1	20
	4	32,57	1410	0,24	1	1	47,5	65	12	1	2	15
	5	33	1460	0,21	1	1	49,12	65	8	0	0	62
	6	33,86	1650	0,21	1	1	50	60	14	0	0	33
	7	34,29	1725	0,21	1	1	45	70	4	0	0	F
69	1	32,29	1240	0,21	x	1	51,67	70	13	3	1	10
	2	32,71	1360	0,21	x	1	52,92	70	5	0	5	F
70	1	34,14	1460	0,23	x	1	60,83	75	3	7	0	9
	2	34,57	1470	0,24	x	1	63,3	80	11	4	2	16
	3	35,29	1560	0,21	x	1	46,67	60	12	0	1	5
	4	35,57	1630	0,21	x	1	51,25	70	7	1	1	4
	5	35,86	1710	0,21	x	1	50	75	3	0	0	F
71	1	30	754	0,21	0	1	57,08	70	0	0	0	28
	2	30,57	779	0,21	0	1	58,33	75	3	0	1	F
72	1	29,29	1165	0,25	1	1	55,83	60	2	3	1	7
	2	29,57	1210	0,21	1	1	71,67	85	7	2	1	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
73	1	28,71	1165	0,21	0	1	57,5	65	5	5	0	F
74	1	29,71	985	0,21	0	1	50,42	65	1	2	4	F
75	1	30,86	1580	0,24	0	1	50,42	75	17	3	0	38
	2	32,43	1770	0,21	0	1	54,12	90	5	0	0	F
76	1	31,43	1207	0,21	0	1	55,42	70	0	1	0	F
77	1	32	670	0,21	0	1	51,67	65	0	2	0	47
	2	32,57	710	0,21	0	1	61,25	70	2	0	0	F
78	1	30,71	1150	0,21	1	1	49,58	65	22	0	0	40
	2	31,29	1270	0,21	1	1	49,17	60	10	1	0	F
79	1	31,29	1380	0,21	x	1	47,5	70	0	2	0	19
	2	33,43	2030	0,21	x	1	55	65	1	1	0	6
	3	33,71	2090	0,21	x	1	58,75	75	1	2	1	F
80	1	29,86	1150	0,22	0	1	61,67	80	3	2	0	20
	2	30,57	1210	0,21	0	1	48,33	60	0	3	0	F
81	1	29,14	1020	0,21	x	1	55,83	70	2	1	0	13
	2	29,57	1100	0,21	x	1	49,17	70	1	0	0	F
82	1	30,29	1415	0,21	0	1	50	65	2	0	0	F
83	1	31,86	1770	0,21	0	0	49,17	70	0	0	0	F
84	1	28,71	980	0,21	0	1	51,67	65	1	6	0	43
	2	29,43	1025	0,21	0	1	51,25	65	0	3	0	F
85	1	32,71	1530	0,23	0	1	65	95	14	0	1	16
	2	33,14	1650	0,21	0	1	64,58	85	2	2	0	F
86	1	33	1420	0,26	0	1	53,33	65	16	2	0	F
87	1	28,86	1300	0,21	0	1	43,75	65	1	0	0	F
88	1	30,29	1400	0,21	1	1	58,33	75	20	5	1	4
	2	32,71	1835	0,21	x	1	63,75	80	20	0	0	F
89	1	31,71	1330	0,21	1	1	55,83	65	15	4	1	12
	2	32	1380	0,3	1	1	60,83	70	12	2	1	10
	3	32,57	1450	0,22	1	1	56,25	75	10	0	2	8
	4	33,29	1620	0,21	1	1	52,5	70	13	2	1	21
	5	33,86	1800	0,21	1	1	52,5	60	0	0	0	F
90	1	31,86	1720	0,21	0	0	52,5	70	0	0	0	F
91	1	32	1670	0,21	0	0	42,08	60	1	0	0	F
92	1	31,29	1145	0,21	0	1	50	70	0	0	0	F
93	1	29,14	937	0,21	1	1	52,08	65	3	1	1	F
94	1	30,57	1030	0,21	0	1	52,5	70	4	0	0	F
95	1	32,14	1410	0,32	0	1	57,08	70	10	0	0	19
	2	32,71	1560	0,28	0	1	50,83	65	6	1	0	33
	3	33,14	1575	0,25	0	1	52,92	70	2	0	0	F
96	1	31,71	1400	0,21	0	1	57,08	70	22	1	0	F
97	1	29,86	1300	0,21	1	1	45,83	65	5	0	0	10
	2	31,29	1630	0,21	1	1	52,92	65	2	0	1	F
98	1	30,29	1190	0,21	1	1	48,33	55	2	0	0	F
99	1	30,57	1365	0,21	1	1	46,25	60	0	2	1	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
100	1	34,86	1345	0,4	0	1	60,42	75	19	5	0	12
	2	35,29	1400	0,35	0	1	65	80	7	0	0	33
	3	35,71	1520	0,3	0	1	60	75	13	1	0	F
101	1	31	1406	0,21	0	1	42,92	55	0	0	0	F
102	1	31,14	1335	0,21	0	1	51,25	65	0	0	0	F
103	1	30,86	1436	0,21	0	1	47,08	60	6	4	1	16
	2	31,43	1520	0,21	0	1	50	60	7	5	0	18
	3	31,71	1564	0,21	0	1	51,67	65	6	1	0	F
104	1	28,57	1200	0,21	0	1	55	75	7	2	1	F
105	1	36,43	1385	0,25	0	1	58,75	90	42	0	1	F
106	1	30,43	875	0,3	1	1	57,08	70	5	5	0	19
	2	30,86	924	0,27	1	1	52,08	65	7	2	0	32
	3	31,43	1041	0,22	1	1	55,42	75	4	2	0	F
107	1	31	957	0,25	0	1	54,17	75	8	1	0	10
	2	31,86	1100	0,25	0	1	57,92	75	15	2	1	46
	3	33,57	1320	0,21	0	1	48,33	65	0	0	0	F
108	1	30,29	1190	0,21	0	1	47,92	70	1	1	0	F
109	1	30,86	1780	0,21	0	1	50	55	1	0	0	F
110	1	31,14	1310	0,21	0	0	50,83	65	0	0	0	F
111	1	31,14	1270	0,21	0	0	44,17	55	0	0	0	F
112	1	30,14	1410	0,21	1	1	49,58	65	0	0	0	F
113	1	31,29	1395	0,21	0	1	52,92	65	3	1	1	F
114	1	26,43	867	0,21	1	1	46,25	65	0	5	1	3
	2	30,71	1610	0,21	1	1	55,42	75	4	2	0	F
115	1	37,43	2820	0,26	0	1	67,92	90	18	0	0	F
116	1	30,71	1105	0,3	0	1	59,17	85	27	2	2	2
	2	31,14	1200	0,23	0	1	48,75	60	22	2	0	F
117	1	31,14	1690	0,21	0	0	60,83	70	0	0	0	F
118	1	30,71	1140	0,21	0	1	47,5	65	11	3	1	F
119	1	30,29	780	0,21	0	1	43,33	70	0	3	0	F
120	1	33,43	1500	0,4	0	1	55,83	75	31	0	4	2
	2	34,3	1735	0,4	0	1	55,83	75	4	0	2	37
	3	34,71	1910	0,36	0	1	68,75	90	5	0	1	4
	4	35	1924	0,34	0	1	65,83	90	3	0	2	F
121	1	31,43	1935	0,21	0	0	43,75	55	0	0	1	F
122	1	31,71	1570	0,27	0	1	49,58	65	20	1	0	1
	2	32,14	1645	0,25	0	1	42,08	55	24	0	1	F
123	1	33,43	1750	0,21	0	1	47,5	65	28	2	3	15
	2	34	1860	0,21	0	1	47,92	70	13	1	0	F
124	1	31,29	1250	0,21	0	0	44,58	60	1	0	0	F
125	1	31,57	1625	0,21	0	1	57,5	80	3	3	0	4
	2	31,86	1600	0,21	0	1	47,5	70	0	0	0	F
126	1	33	1810	0,21	0	1	53,33	60	10	2	1	15
	2	33,86	2010	0,21	0	1	49,58	65	2	2	0	10
	3	34,29	2110	0,21	0	1	50	80	5	0	3	F


ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
127	1	31,14	975	0,21	0	1	47,08	55	0	0	0	F
128	1	30,71	1610	0,21	0	0	42,5	60	0	1	0	F
129	1	31,14	1265	0,21	1	1	47,08	60	1	4	0	F
130	1	31,86	922	0,21	x	1	64,58	70	4	2	1	8
	2	34,14	1250	0,3	0	1	52,08	70	14	4	2	F
131	1	31,57	1470	0,21	0	1	48,75	60	14	3	0	3
	2	32,29	1610	0,21	0	1	44,17	55	7	1	1	F
132	1	29,14	661	0,21	0	1	56,25	75	0	2	0	49
	2	30,71	835	0,21	0	1	52,5	70	12	0	0	13
	3	31,29	865	0,21	0	1	52,92	70	16	1	0	14
	4	31,86	950	0,21	0	1	53,33	70	11	0	1	42
	5	32,43	1060	0,21	0	1	61,25	75	6	1	0	21
	6	33,43	1165	0,21	0	1	50,83	65	0	0	0	F
133	1	29,57	1190	0,21	0	1	52,5	65	0	0	0	F
134	1	29,71	1260	0,21	0	1	49,17	60	7	1	4	F
135	1	34,14	1635	0,26	0	1	55,42	65	10	0	0	F
136	1	30,57	1370	0,21	0	1	52,92	70	11	5	6	F
137	1	30	680	0,21	0	1	47,08	55	1	0	0	F
138	1	30,71	1410	0,21	0	0	53,75	65	0	0	4	F
139	1	31,43	1480	0,21	1	1	48,33	75	4	0	0	4
	2	32,14	1640	0,21	1	1	44,58	60	9	1	0	3
	3	32,86	1780	0,21	1	1	50,83	60	11	0	0	F
140	1	29,86	885	0,21	0	1	48,75	65	0	0	0	F
141	1	32,86	1660	0,21	0	1	54,58	70	11	0	0	4
	2	33,29	1770	0,21	0	1	47,91	70	11	0	0	2
	3	33,71	1870	0,21	0	1	45,83	70	7	0	0	64
	4	34,29	1970	0,21	0	1	45,42	70	3	0	3	F
142	1	31,14	1600	0,21	0	1	50	55	2	0	1	F
143	1	30	891	0,21	0	1	61,67	80	2	3	1	26
	2	30,57	990	0,28	0	1	57,5	75	13	5	2	20
	3	31,86	1190	0,21	0	1	50,83	70	4	3	5	42
	4	32,57	1300	0,21	0	1	50	70	3	1	0	40
	5	33,29	1500	0,23	0	1	52,5	65	6	1	3	F
144	1	34,57	1550	0,35	0	1	73,33	85	11	0	0	11
	2	34,71	1600	0,25	0	1	71,25	90	5	1	0	F
145	1	29,14	540	0,21	0	1	51,67	70	1	1	0	F
146	1	29,86	1190	0,21	1	1	50,83	60	0	0	0	F
147	1	30,43	1008	0,21	1	1	56,25	70	1	1	1	F
148	1	29,86	1250	0,21	0	1	52,08	75	0	4	1	F
149	1	32	1810	0,21	0	0	55,42	70	0	0	0	F
150	1	36,14	2135	0,25	0	1	80	100	60	0	5	18
	2	36,86	2310	0,21	0	1	77,5	95	57	1	1	F

ID	n	PMA	GW (g)	FiO <sub>2</sub>	PDA	Ko.	Med. AF	Max. AF	Desat.	Brad. Selb.	Brad. Stim.	h ohne CPAP
151	1	29,86	949	0,25	0	1	54,17	70	14	1	2	48
	2	30,86	1040	0,21	0	1	51,67	60	14	1	0	12
	3	32,14	1240	0,22	0	1	51,67	60	13	3	0	20
	4	32,57	1215	0,21	0	1	54,17	70	5	2	1	F
152	1	34	1920	0,48	0	1	70,83	90	9	1	1	16
	2	34,43	2030	0,5	0	1	85	100	11	1	7	45
	3	35,71	2320	0,36	0	1	62,08	70	12	1	3	F
153	1	30,86	1030	0,21	0	1	45,42	60	0	0	2	F
154	1	31,57	1240	0,21	0	1	55,42	75	1	0	2	11
	2	32,43	1330	0,21	0	1	44,58	65	13	0	1	F
155	1	32,14	1110	0,21	0	1	48,75	65	3	0	0	F
156	1	33,43	2055	0,24	0	1	40,83	65	26	0	0	12
	2	34,43	1455	0,21	0	1	39,58	60	35	0	0	F


**Abkürzungen in der Reihenfolge ihres Vorkommens:** *ID* Identifikationsnummer, *n* Anzahl/Reihenfolge der Entwöhnungsversuche, *PMA* postmenstruelles Alter zu Beginn des jeweiligen Entwöhnungsversuchs in Wochen, *GW* Gewicht, *g* Gramm, *FiO<sub>2</sub>* inspiratorische Sauerstofffraktion, *PDA* Persistierender Ductus Arteriosus Botalli, *Ko.* Koffeinzitrat, *Med. AF* mediane Atemfrequenz der letzten 12 Stunden, *Max. AF* maximale Atemfrequenz der letzten 12 Stunden, *Desat.* Desaturierungen in den letzten 12 Stunden <80%, *Brad. Selb.* selbstlimitierende Bradykardie, *Brad. Stim.* stimulationsbedürftige Bradykardie, *h ohne CPAP* Stunden ohne CPAP (continuous positive airway pressure: kontinuierlich positiver Atemwegsüberdruck), F fertig

Für die Parameter PDA und KO. gilt: 1 = vorhanden/appliziert,  
0 = nicht (mehr) vorhanden/nicht appliziert  
x = unbekannt

Abb. 6: Bescheinigung der Ethik-Kommission



**- Ethik-Kommission -**



**Landesärztekammer  
Rheinland-Pfalz**  
Körperschaft des Öffentlichen Rechts

---

Landesärztekammer Rhld.-Pfl. [REDACTED]

Universitätsmedizin  
der Joh. Gutenberg-Universität Mainz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Bereich Neonatologie  
[REDACTED]

Ansprechpartner:  
[REDACTED]

Bitte bei jedem Schriftwechsel die  
Bearbeitungsnummer angeben!

Mainz, den 25.05.2016 / Wa

Antrag (monozentrisch) [REDACTED] Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Neonatologie der Univ. Mainz, vom 18.05.2016 (Eingang: 19.05.2016):  
"Retrospektive Sekundärdatenanalyse - Prädiktoren für eine frühe erfolgreiche Entwöhnung Frühgeborener von CPAP"

**Bearbeitungsnummer** [REDACTED]

**KOPIE**

Sehr geehrter [REDACTED]

die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ist zuständige Ethik-Kommission und bestätigt den Eingang Ihres Schreibens vom 18.05.2016 am 19.05.2016.

Sie haben ergänzend telefonisch mitgeteilt, dass Sie ausschließlich solche Gesundheitsdaten wissenschaftlich auswerten wollen, die routinemäßig an Ihrer Klinik / in Ihrer Abteilung angefallen sind (es erfolgen weder zusätzliche studienbedingte Befragungen noch studienbedingte Untersuchungen), dass so genannte „Dritte“ keinen Einblick in die Daten erhalten und dass die Weitergabe von Daten sowie die Publikation ausschließlich in anonymisierter Form erfolgt bzw. Sie nur anonymisierte Daten erfassen.

Auf Grund der geschilderten Sachlage ist weder eine weitergehende Beratung durch die Ethik-Kommission noch eine informierte Einwilligung der Patienten notwendig. Diese Vorgehensweise ist durch das Landeskrankenhausgesetz (§§ 36 und 37) geregelt.

Bitte beachten Sie, dass ein ggf. beteiligter Doktorand vorab eine Verschwiegenheitserklärung unterzeichnen sollte.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

F:\Ethik\Korrespondenz [REDACTED]

[REDACTED]

## **9 Danksagung**

Mein herzlicher Dank geht an meinen Betreuer und meine Doktor Mutter.