

# **Effekte unterschiedlicher Inspirationszeiten während synchronisierter nasaler intermittierender positiver Druckbeatmung auf Parameter der Oxygenierung und Ventilation bei kleinen Frühgeborenen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dippel, Constanze Maria  
aus Marburg

Gießen, 2023

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Medizinisches Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Gutachter: Prof. Dr. med. Harald Ehrhardt

Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Wolff

Tag der Disputation: 10.07.2024

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Frühgeburtlichkeit .....	1
1.2	Komplikationen der Frühgeburtlichkeit .....	1
1.3	Zusammenhang rezidivierender Fluktuationen der Sauerstoffsättigung und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit .....	3
1.4	Pathophysiologie der Hypoxämie.....	5
1.5	Bedeutung eines spezifischen Sauerstoffsättigungszielbereichs .....	8
1.6	Einfluss von SpO <sub>2</sub> -Fluktuationen auf die zerebrale Gewebeoxygenierung .....	9
1.7	Behandlungsoptionen bei intermittierenden Hypoxämien .....	10
1.8	Die Inspirationszeit.....	14
1.9	Fragestellung und Studienziele.....	17
2	Methodik .....	18
2.1	Ethikantrag und Elternaufklärung .....	18
2.2	Studiendesign, Randomisierung und Studienpopulation.....	18
2.3	Studienablauf und eingesetzte Beatmungsform .....	19
2.4	Aufbau des multimodalen Signalmonitorings .....	22
2.5	Erfassung der Zielparameter.....	24
2.6	Datenspeicherung und -verarbeitung.....	28
2.7	Statistische Auswertung .....	29
2.8	Area under the Curve.....	31
3	Ergebnisse .....	32
3.1	Patientendaten.....	32
3.2	Beatmungsparameter .....	33
3.3	SpO <sub>2</sub> -Zielkriterien .....	34
3.4	Sekundäre Vitalparameter und FiO <sub>2</sub> -Daten .....	40
3.5	Sekundäres Zielkriterium: Zerebrale Gewebeoxygenierung .....	41

3.6	Silverman-Anderson Score (SAS) und Bauchumfangmessung.....	45
4	Diskussion.....	47
5	Zusammenfassung.....	58
6	Abstract.....	59
7	Abkürzungsverzeichnis.....	60
8	Abbildungsverzeichnis.....	61
9	Tabellenverzeichnis .....	61
10	Literatur.....	62
11	Anlagen .....	74
12	Ehrenwörtliche Erklärung .....	88

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeburtlichkeit

Weltweit wird eines von zehn Babys vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren und gilt daher als Frühgeborenes. Basierend auf dem Gestationsalter (GA) bezeichnet die WHO die Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW als moderate Form, vor der 32. SSW als sehr frühe (Very Preterm Children =VPT) und vor der 28. SSW als extreme Form (Extremely Preterm Children = EPT) [1]. Mithilfe der Fortschritte in der Perinatalmedizin, wie der antenatalen Steroidtherapie, verbesserter fetaler Überwachung, der Coffein- und Surfactanttherapie, optimierter Ernährung sowie der Anwendung schonender und vorwiegend nichtinvasiver Beatmungsstrategien, sank das GA signifikant, mit dem diese Risikofrühgeborenen überleben können [2]. So stieg die Anzahl von EPT in Deutschland zwischen 2001 und 2010 um 65 % an [3]. Als Konsequenz nahm auch die Anzahl der Kinder zu, die unter neurologischen und respiratorischen Komplikationen leiden [4]. Insgesamt stellt die extreme Frühgeburtlichkeit damit eine der führenden Ursachen für die Mortalität und Langzeitmorbidity im Kindesalter dar [5].

## 1.2 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Eine der Komplikationen, die mit Frühgeburtlichkeit assoziiert ist und sich bis in das Erwachsenenalter auswirkt, ist die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Die leichte Form dieser chronischen Lungenerkrankung definiert sich klinisch durch einen Sauerstoffbedarf und/ oder eine Atemunterstützung über den 28. Lebenstag hinaus. Bei der moderaten bis schweren BPD reicht dieser Unterstützungsbedarf über das GA von 36 Wochen hinaus [6]. Insbesondere bei Kindern mit moderater bis schwerer BPD können relevante und anhaltende Lungenfunktionseinschränkungen beobachtet werden. Bei milder BPD sind diese Einschränkungen geringer, aber vorhanden, teilweise sogar bei Frühgeborenen, die die BPD-Diagnosekriterien nicht erfüllen [7]. Seit 2000 liegt die Inzidenz der moderaten bis schweren BPD-Form bei Frühgeborenen mit einem GA unter 29 SSW unverändert bei circa 40 % [8]. Die Häufigkeit ist dabei umgekehrt proportional zum GA, da das Stadium der Lungenentwicklung zum Zeitpunkt der Geburt bei EPT besonders unreif ist [9]. Sind diese vulnerablen Lungenstrukturen hohen Beatmungsdrücken, prolongierter Sauerstofftherapie und prä-, peri- und/ oder postnatalen

Infektionen ausgesetzt, führen inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress zu charakteristischen histologischen und funktionellen Lungenveränderungen [6]. Das histopathologische Korrelat zeigt sich seit der Etablierung der Surfactant-Therapie vor allem als alveoläre Hypoplasie und unzureichende sowie pathologische pulmonalvaskuläre Entwicklung [10]. Da pränatale Risikofaktoren (beispielsweise mütterlicher Bluthochdruck, Nikotinkonsum, intrauterine Wachstumsverzögerung und Infektionen) durch die neonatologische Intensivmedizin nicht beeinflusst werden können, besteht umso mehr die Notwendigkeit, die genannten postnatalen Risikofaktoren, durch z.B. milde Beatmungsstrategien und die Optimierung der Zeit im Sauerstoffsättigungszielbereich, zu minimieren [11]. Die langfristigen Folgen der BPD sind vielfältig. Frühgeborene mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht unter 1000 g (Extremely Low Birth Weight Infant = ELBW) sind häufiger von respiratorischen Erkrankungen, Rehospitalisierung und eingeschränkter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit betroffen als Reifgeborene [12]. Bis zu 24 % der Kinder mit moderater oder schwerer BPD entwickeln aufgrund der typischen Lungengefäßanomalien eine pulmonale Hypertension [6][9]. Auch asthmaähnliche Symptome mit deutlicher Einschränkung der Lungenfunktion wurden beschrieben [13], wobei neuere Studien darauf hinweisen, dass die Symptome eher einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ähneln [7]. Die Diagnose BPD ist zudem mit Einschränkungen der neurokognitiven Entwicklung assoziiert [14].

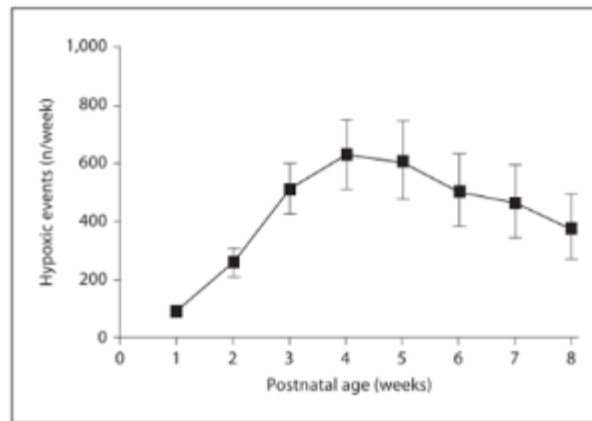
Eine weitere mit extremer Frühgeburtlichkeit vergesellschaftete Erkrankung ist die Retinopathie des Frühgeborenen (Retinopathy of Prematurity = ROP). Diese vasoproliferative Erkrankung der Retina kann zu einem vollständigen Verlust der Sehkraft führen [15]. Das intrauterine Milieu des Fetus ist charakterisiert durch eine relative Hypoxie. Der intrauterine Sauerstoffpartialdruck beträgt nur 25-30 mmHg. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer harmonischen Vaskularisierung sämtlicher Organsysteme, insbesondere des retinalen Gefäßsystems. Unmittelbar nach der Geburt eines Frühgeborenen kommt es durch die Belüftung der Lunge zu einem unphysiologischen Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes auf Werte über 80 mmHg [16]. Durch die postnatale iatrogene Hyperoxie wird die erste Phase der ROP ausgelöst. Die Folge ist eine supprimierte Ausschüttung endothelialer Wachstumsfaktoren, insbesondere des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors. Dadurch wird die physiologische retinale Vaskularisierung inhibiert. In der zweiten Phase der ROP bewirken lokale Hypoxämien wiederum eine vermehrte Ausschüttung des vaskulären

endothelialen Wachstumsfaktors und daraufhin ein überschießendes und ungerichtetes Gefäßwachstum. Das Resultat ist eine pathologische retinale Neovaskularisation, die zur Netzhautablösung führen kann [17].

Neben den organspezifischen Einschränkungen beeinflussen frühgeburtlichkeitsassoziierte Komplikationen auch die globale neurokognitive und sensorische Entwicklung. Eine amerikanische Nachuntersuchungsstudie aus dem Jahr 2017 zeigte, dass lediglich 20 % der überlebenden Frühgeborenen mit einem GA von 22+0 bis 24+6 SSW im korrigierten Alter von 18 - 22 Monaten keine entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten aufwiesen. Die neurologische Beurteilung im Rahmen dieser Studie beinhaltete zusätzlich die neurosensorische Einschränkung (Störungen des Hör- und Sehvermögens), die bei 20 % der Kinder im Studienkollektiv nachgewiesen werden konnte. Die Rate an spastischen Zerebralpareesen lag bei 5 % und 41 % der überlebenden Frühgeborenen hatten kognitive Einschränkungen (definiert als Bayley Mental Development Index (MDI) unter 70 %) [18].

### 1.3 Zusammenhang rezidivierender Fluktuationen der Sauerstoffsättigung und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Die nichtinvasive Messung der Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) mittels Pulsoxymetrie zeigte, dass extrem kleine Frühgeborene mit zunehmendem postnatalem Alter erheblichen  $SpO_2$ -Schwankungen unterliegen [19]. *Martin et al.* untersuchten die Häufigkeitsverteilung hypoxämischer Ereignisse (HE) von Frühgeborenen mit einem GA von 24 - 28 SSW innerhalb der ersten 8 Lebenswochen und zeigten, dass HE mit einer peripheren  $SpO_2$  unter 80 % für 10 - 180 sec in den ersten Lebenswochen relativ gering waren. Sie stiegen jedoch zwischen der 2. und 4. Lebenswoche auf ein Maximum von bis zu 600 HE pro Woche an. Erst ab der 6. - 8. Lebenswoche wurden diese Events schrittweise weniger (s. Abbildung 1). Dieser Trend zeigte sich bei Kindern mit und ohne Atemunterstützung [20].



**Abbildung 1:** Aus „Intermittent Hypoxic Episodes in Preterm Infants: Do They Matter?“ von *Martin et al.* [20]. Dargestellt wird die Häufigkeitsverteilung der Anzahl hypoxämischer Ereignisse pro Woche. Die Daten wurden bei Frühgeborenen der 24. - 28. Schwangerschaftswoche in den ersten acht Lebenswochen erhoben.

Der Zusammenhang zwischen rezidivierenden Hypoxämien und Hyperoxämien mit der Entwicklung von Frühgeburtlichkeitsmorbidityen konnte zunehmend nachgewiesen werden [20]. Sowohl hypoxämische als auch hyperoxämische Ereignisse resultieren beim Frühgeborenem in einer ausgeprägten Exposition von oxidativem Stress. Selbst auf leichte Hyperoxämien reagieren Frühgeborene sehr empfindlich [21]. Während einer Hyperoxämie, z.B. im Rahmen einer Reoxygenierung, entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies, welche die unreifen Lungen direkt schädigen und nachfolgend die Entwicklung einer BPD begünstigen [22]. Doch aufgrund der Unreife der Enzymsysteme wird die Produktion antioxidativ wirkender Substanzen nicht erhöht. Zudem inhibiert der während intermittierender Hypoxämien ausgeschüttete Hypoxie-induzierte Faktor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) die Transkription antioxidativer Substanzen, wie dem Enzym Superoxiddismutase. Ob Komplikationen durch Hypoxämien oder oxidativen Stress entstanden sind, ist schwer zu unterscheiden [20]. Klar ist jedoch, dass der oxidative Stress inflammatorische Prozesse sowohl induziert als auch unterhalten kann und in der Folge die vulnerablen Endorgane des Frühgeborenen nachhaltig schädigt [23].

So konnten zwei kürzlich erschienene Studien einen Zusammenhang zwischen wiederholten und langanhaltenden intermittierenden Hypoxämien und der Entwicklung einer BPD in den ersten Lebensmonaten nachweisen [24][25].

*Di Fiore et al.* zeigten, dass verglichen mit Kindern ohne oder milder ROP, Frühgeborene mit schwerer ROP häufigere und profundere HE hatten [12].

Auch die langfristige neurologische Entwicklung Frühgeborener scheint durch Symptome des Apnoe-Bradykardie-Syndroms (Apnoen, Hypoxämien und konsekutive

Bradykardien) beeinträchtigt zu sein. *Janvier et al.* konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass Frühgeborene, die häufigen Apnoeepisoden exponiert waren, signifikant niedrigere PDI-Scores (Bailey Psychomotor Developmental Index) aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten, dass apnoeassoziierte Symptome zerebrale Hypoxien und Ischämien bedingen [26]. Diese Annahme wird außerdem durch eine Übersichtsarbeit unterstützt, in der ein Zusammenhang von rezidivierenden Hypoxien mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung, insbesondere der Sprache, kognitiver Verzögerung und motorischen Einschränkungen beschrieben ist [27].

In einer großen multizentrischen Studie aus dem Jahre 2015 wurde der Einfluss unterschiedlicher SpO<sub>2</sub>-Zielbereiche auf das Outcome Tod oder entwicklungsneurologische Einschränkungen bei Frühgeborenen mit einem GA von 23+0 - 27+6 SSW untersucht. Während hinsichtlich des primären Zielkriteriums im Gesamtkollektiv kein Unterschied festgestellt werden konnte, fand sich in der Post-Hoc-Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen prolongierten schweren Hypoxämien (> 60 sec mit SpO<sub>2</sub> < 80 %) in den ersten 2 bis 3 Lebensmonaten und dem Outcome Tod oder entwicklungsneurologische Einschränkungen (Motorik, Kognition, Sprache, Hörvermögen, beidseitige Erblindung) im korrigierten Alter von 18 Monaten [28].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den letzten Jahren zunehmende Evidenz aus der Literatur existiert, die rezidivierende Hypoxämien und Morbidität von Frühgeborenen in Verbindung bringt. Aus diesem Grund ist das Verständnis für die Entstehung und den Einfluss dieser relevanten Ereignisse für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien essenziell. Durch differenzierte und moderne Therapieansätze besteht hierdurch großes Potenzial, die Entwicklung von kleinen Risikofrühgeborenen durch die Vermeidung solcher Ereignisse positiv zu beeinflussen.

#### 1.4 Pathophysiologie der Hypoxämie

Nahezu alle EPT entwickeln in den ersten Lebenswochen ein signifikantes Apnoe-Bradykardie-Syndrom [28]. Die Ursache für die Entstehung dieser Ereignisse ist klar multifaktoriell. Im Folgenden werden die pathophysiologischen Ursachen, die für das Apnoe-Bradykardie-Syndrom verantwortlich gemacht werden, beschrieben.

#### 1.4.1 Verlust der funktionellen Residualkapazität

Frühgeborene haben aufgrund von Surfactantmangel, Muskelhypotonie und ihrer hohen Compliance der Brustwand große Mühe residuales Lungenvolumen aufzubauen und zu erhalten [29]. Während Erwachsene durch den knöchernen Thorax eine permanente Stabilisierung des respiratorischen Systems haben, liegt bei Frühgeborenen durch die hohe Elastizität der Brustwand eine kontinuierliche Tendenz zum Kollaps von Lungengewebe vor [30]. Um diesen Verlust ruhender funktioneller Vitalkapazität zu entgehen, haben Frühgeborene zunächst eine deutlich höhere Atemfrequenz im Vergleich zu älteren Neugeborenen und Erwachsenen [31][32]. Eine deutlich kürzere neuronale Inspirationszeit ( $T_i$ ) im Verhältnis zu einer langsameren Expirationszeit des respiratorischen Systems (Brustkorb und Lunge) führen zu einem Erhalt der funktionellen Residualkapazität (FRC) unter dynamischen Bedingungen [32]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Frühgeborene, die unter prolongierten Apnoeepisoden leiden, sehr rasch einen FRC-Verlust mit konsekutivem  $SpO_2$ -Abfall entwickeln [33].

Außerdem wurde beobachtet, dass HE von beatmeten Frühgeborenen oftmals exzessive Exhalationen vorausgehen [34]. Diese Atembestrebungen sind mit abdominellen Muskelkontraktionen assoziiert, welche das Korrelat motorischer Aktivität, eines Valsalva-Manövers oder des Versuches zu Weinen sein könnten [35]. Auch in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2023 konnten *Dormishian et al.* zeigen, dass HE tagsüber am häufigsten mit aktiven Exhalationen und Atemanhalten in Verbindung gebracht werden konnten. Die Ätiologie beider Mechanismen ist laut dieser Arbeitsgruppe eher von Verhaltensfaktoren als von unzureichender Atmungskontrolle abhängig [36].

Durch die Kontraktionen der Bauchmuskulatur während aktiver Exhalationen erhöht sich neben dem intraabdominellen Druck auch der intrathorakale Druck und das Brustkorbvolumen steigt kurzfristig an. Vermutlich soll dieser Volumenanstieg die Brustwand während des erhöhten intraabdominellen Druckes schienen und den Glottisverschluss zum Schutze der FRC auslösen [37]. Die Anwesenheit des Tubus verhindert jedoch diesen Schutzreflex, der dem Abbruch der Expiration dienen würde. Trotz gleichbleibender Beatmungsparameter führt dies letztlich zu einem starken Verlust der FRC [35]. Erreicht die Lunge ihre Verschlusskapazität, werden distale Atemwege geschlossen und Alveolen kollabieren. Es folgt ein Verlust der Compliance, ein Anstieg der Resistance und die Entwicklung intrapulmonaler Shunts [35][37]. Die alveolären Sauerstoffreserven werden aufgrund des Lungenkollaps und der Hypoventilation schnell

verbraucht. Beispielsweise fiel die SpO<sub>2</sub> in der Studienkohorte von *Bolivar et al.* 30 sec nach dem Start dieser Ereigniskette unter 85 % [35].

Auch bei extubierten Frühgeborenen sind spontane HE häufiger mit abdominellen Muskelkontraktionen als mit zentralen Apnoen assoziiert. Dieses Phänomen zeigt sich vorrangig bei schweren HE (SpO<sub>2</sub> < 75 %), aber auch bei milderer HE (SpO<sub>2</sub> < 88 %). Eine verlängerte Liegezeit des Endotrachealtubus scheint die Schutzreflexe der oberen Atemwege nachhaltig zu schädigen und der schwere oder wiederholte Verlust von Lungenvolumen begünstigt die Entstehung von Atelektasen [37].

#### 1.4.2 Apnoe des Frühgeborenen

Die Apnoe des Frühgeborenen (Apnea of prematurity = AOP) wird als Atempause über 20 sec oder als kürzere Atempause mit Assoziation zu Bradykardie (Herzfrequenz < 100/min) definiert und ist je nach Sequenz mit konsekutiven Hypoxämien verbunden [38]. 25 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g (Low Birth Weight Infant = LBW) und über 80 % der ELBW zeigen während ihrer Neonatalzeit Apnoen [39]. Meist sistieren AOPs um den errechneten Geburtstermin und treten dann nicht häufiger als bei Reifgeborenen auf [4][20]. AOPs können zentralen, obstruktiven oder gemischten Ursprungs sein. Die zentrale AOP zeichnet sich durch ausbleibenden und insuffizienten Atemantrieb aus, der die Unreife des Atemzentrums im Hirnstamm widerspiegelt. Bei einer obstruktiven Apnoe zeigt das Frühgeborene Atembestrebungen, durch obere Atemwegsobstruktionen erreicht die Luft jedoch nicht die Lunge [40]. Prädisponierend für die Ätiologie dieser Form der Apnoe ist die anatomische Konfiguration der oberen Atemwege des Frühgeborenen. Konkret liegt hier ein größerer anatomischer Totraum durch eine relativ große Kopfgröße und eine im Verhältnis hohe Resistance durch kleinere Atemwegsdurchmesser der konduktiven Atemwege vor. Weiterhin führt eine frühgeburtlichkeitsbedingte muskuläre Hypotonie zu einem Kollaps der pharyngealen Abschnitte und stellt somit eine weitere Obstruktionskomponente dar [41]. Bei Frühgeborenen ist die gemischte Form üblich, also die Kombination aus beiden voran beschriebenen Apnoetypen [40]. Die unreifen Atemreaktionen betreffen alle Ebenen der Atemkontrolle, inklusive der zentralen und peripheren Chemosensitivität sowie den inhibitorischen pulmonalen Afferenzen. Unzureichende respiratorische Antworten auf Hypoxien, Hyperkapnien und ausgeprägte inhibitorische Lungendehnungsreflexe sind die Folge. Trigger für Apnoen können unter anderem neonatale Septitiden und Stimulationen der Larynxschleimhaut (z.B. während des

Fütterns oder Absaugens) sein. Außerdem erhöhen bestimmte genetische Variationen wahrscheinlich das Risiko für AOPs [42]. Prolongierte Apnoen mit konsekutiven Hypoxämien und Reflexbradykardien müssen nicht selten mit invasiver Beatmung behandelt werden und im schlimmsten Fall können aktive Wiederbelebensmaßnahmen erforderlich sein [40][43]. Es ist bekannt, dass selbst kurze Apnoen die Sauerstoffaufnahme und den Sauerstoffverbrauch im zentralen Nervensystem negativ beeinflussen können [4].

### 1.5 Bedeutung eines spezifischen Sauerstoffsättigungszielbereichs

Der optimale SpO<sub>2</sub>-Zielbereich ist bis heute unklar [44]. Eine prospektiv geplante Metaanalyse von individuellen Patientendaten aus 5 randomisierten Studien mit insgesamt 4695 eingeschlossenen Frühgeborenen (mittleres GA von 26 SSW) zeigte, dass EPT bei niedrigen SpO<sub>2</sub>-Zielbereichen (85 % - 89 %) im Vergleich zu höheren (91 % - 95 %) von einem verminderten behandlungsbedürftigen ROP-Risiko profitieren, wobei gleichzeitig die Rate der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) und der Mortalität innerhalb der Behandlung erhöht ist. Diese Studienkohorte zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das primäre Zielkriterium Tod oder schwerwiegende Behinderung im korrigierten Alter von 18 bis 24 Monaten [45].

In einer kleineren Cross-over-Studie an 16 Frühgeborenen wurde der Einfluss von unterschiedlichen SpO<sub>2</sub>-Grenzen (80 % - 92 % vs. 85 % - 96 %) auf die Anzahl von SpO<sub>2</sub>-Abfällen und Werte der zerebralen Gewebeoxygenierung (SctO<sub>2</sub>) untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Kinder im niedrigen SpO<sub>2</sub>-Zielbereich signifikant häufigere Abfälle der SpO<sub>2</sub> hatten, im Vergleich zu den Kindern mit höherem SpO<sub>2</sub>-Zielbereich [46].

Eine retrospektive Chartanalyse prüfte bei Frühgeborenen mit einem GA unter 29 Wochen die Auswirkungen unterschiedlicher SpO<sub>2</sub>-Zielbereiche (88 % - 92 % vs. 90 % - 95 %) primär auf die BPD-Inzidenz in einem korrigierten Alter von 36 Wochen und sekundär u.a. auf die Dauer mechanischer Beatmung. Die Ergebnisse der Studie näherten sich statistischer Signifikanz und die Arbeitsgruppe vermutete, dass ein höherer und enger SpO<sub>2</sub>-Zielbereich sowohl die BPD-Inzidenz als auch die Dauer mechanischer Beatmung reduzieren kann [47].

Obwohl der optimale SpO<sub>2</sub>-Zielbereich noch unklar ist, wird am ehesten ein höherer Zielbereich (91 % - 95 %) empfohlen [48]. Darüber hinaus sollte sichergestellt sein, dass

die Frühgeborenen auch signifikante Zeit in diesem zugeordnetem Zielbereich verbringen, was bis heute teilweise nur zu 50 % der Fall ist [44].

## 1.6 Einfluss von SpO<sub>2</sub>-Fluktuationen auf die zerebrale Gewebeoxygenierung

Ein adäquates Monitoring von SpO<sub>2</sub>-Abfällen ist erforderlich, um geeignete Therapiestrategien zur Behandlung dieser Events zu entwickeln. Seit einigen Jahren kann dazu neben der Pulsoxymetrie auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) genutzt werden. Diese misst nichtinvasiv die Gewebeoxygenierung und liefert Daten über die Sauerstoffausschöpfung und die Perfusion von Organen [49]. In der Arbeit von *Schmid et al.* konnte gezeigt werden, dass Abfälle der pulsoxymetrisch gemessenen SpO<sub>2</sub> zwar zu Abfällen der SctO<sub>2</sub> führten, jedoch hatten tiefe SpO<sub>2</sub>-Abfälle keine korrespondierenden schweren Abfälle der SctO<sub>2</sub> zur Folge. Die Autoren schlussfolgerten aus dieser Beobachtung, dass ab einem bestimmten postnatalen Alter möglicherweise zerebrale Autoregulationsmechanismen existieren, die das zerebrale Gewebe vor schweren hypoxämischen und/oder ischämischen Events schützen [46]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte in einem anderen Forschungsprojekt bei sehr kleinen Frühgeborenen den Einfluss unterschiedlicher Events eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms auf die SctO<sub>2</sub>. Sie konnten zunächst feststellen, dass isolierte Hypoxämien am häufigsten auftraten und weiterhin kombinierte Events aus Hypoxämie und Bradykardie die stärkste Auswirkung auf die SctO<sub>2</sub> hatten. Isolierte Bradykardien hingegen waren selten und hatten den geringsten Einfluss auf die SctO<sub>2</sub> [50].

In der kürzlich publizierte randomisierten und multizentrischen SafeBoosC-III-Studie wurde der Einfluss eines zerebralen NIRS-gesteuerten Therapiekonzeptes innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bei insgesamt 1579 sehr kleinen Frühgeborenen (< 28 SSW) untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, Frühgeborene entweder in einem vordefinierten SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (je nach lokalen Richtlinien und klinischen Praktiken) oder in einem vordefiniertem SctO<sub>2</sub>-Zielbereich (55 % - 85 %) zu halten. Das kombinierte primäre Zielkriterium war Tod oder schwere Hirnschädigung (definiert als sonographisch nachgewiesene intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) oder periventrikuläre Leukomalazie (PVL) mit einem postmenstruellen Alter von 36 SSW). Die Autoren konnten weder hinsichtlich des primären noch der sekundären Zielkriterien Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Eine entwicklungsneurologische Nachuntersuchung des Studienkollektivs im Alter von korrigierten 24 Lebensmonaten steht allerdings noch aus

[51]. Inwiefern  $\text{ScO}_2$ -Abfälle auch langfristige Konsequenzen hinsichtlich der neurologischen Entwicklung haben, bleibt demnach vorerst unklar.

## 1.7 Behandlungsoptionen bei intermittierenden Hypoxämien

### 1.7.1 Lagerung und Umgebung

Bei den meisten Frühgeborenen sinkt die Inzidenz von Entsättigungen in Bauchlage [52]. Diese spezifische Lagerung erhöht die Lungencompliance, vermindert die Asynchronität der Brustwandbewegungen, erhöht die Atemregelmäßigkeit und steigert den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. So profitieren kleine Frühgeborene mit Atemunterstützung in Bauchlage von einer verbesserten Oxygenierung, einem gesteigerten Minutenvolumen und einer verminderten zentralen Apnoehäufigkeit [53]. Nichtsdestotrotz sind pflegerische Tätigkeiten wie Lagerungswechsel eine Ursache für physiologische Stressreaktionen des Frühgeborenen. Daher wird im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin das Minimal-Handling-Prinzip propagiert. Dieses empfiehlt, auf Maßnahmen an stabilen und zufriedenen Frühgeborenen zu verzichten [54].

### 1.7.2 Medikamente

#### 1.7.2.1 Sauerstoff

Zur symptomatischen Behandlung der Hypoxämie des Frühgeborenen zählt seit über 70 Jahren die Sauerstofftherapie [45]. Unter einer Sauerstofftherapie kann generell oder während der Erholungsphase von HE eine Hyperoxämie ausgelöst werden. Hierbei ist zu beachten, dass selbst leichte Hyperoxämien für den Körper eines Frühgeborenen oxidativen Stress bedeuten. Dieser wirkt sich auf das Gehirn und die Kreislauffunktion aus [21], sodass supraphysiologische Sauerstoffkonzentrationen mit den in Abschnitt 1.2 genannten Komplikationen assoziiert sind. Daher wird eine engmaschige und regelmäßige Anpassung der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) empfohlen [9].

#### 1.7.2.2 Coffein

Seit den 1970er Jahren werden Methylxanthine wie Coffein zur Bekämpfung von AOPs eingesetzt und sind bis heute das erste Mittel der Wahl dafür [20][55]. Xanthine verbessern neuronale Atemleistungen, indem sie die inhibitorische Wirkung von Adenosin auf das Atemzentrum im zentralen Nervensystem blockieren [42][56]. Hypoxische Atemdepressionen und periodische Atemmuster werden vermindert und die

Aktivität des Diaphragmas gestärkt. Zudem spielen Xanthine wahrscheinlich eine Rolle bei der Modulation inflammatorischer Prozesse [20]. Klinisch zeigen sich die Behandlungserfolge von Coffein in einer verminderten Schwere von AOPs, einer geringeren Beatmungsnotwendigkeit und in höheren Extubationsraten [5][55]. Den insgesamt größten Benefit einer Coffeintherapie scheinen Frühgeborene von der früheren Entwöhnung ihrer Atemunterstützung und Sauerstofftherapie zu haben [5][9]. Zusätzlich erzielt Coffein bei VLWB eine Senkung der BPD-Inzidenz [38]. Die neuroprotektive Wirkung dieses Medikamentes äußert sich in einem geringeren Vorkommen zerebraler Lähmungen und kognitiver Leistungsverzögerungen [42].

#### *1.7.2.3 Doxapram*

Bei ausbleibendem Behandlungserfolg und persistierenden Apnoen stellt Doxapram eine Alternative oder eine Additionstherapie zu Methylxanthinen dar [43]. Der synergistische Effekt ergibt sich, indem Coffein vor allem die Zwerchfellaktivität steigert und Doxapram die Regulierung des Atemantriebs verbessert [56]. Dies wird über eine Stimulation peripherer Chemorezeptoren im Glomus caroticum und zentraler Chemorezeptoren im Atemzentrum des Hirnstamms erreicht [40]. Insgesamt kann die Intubationsnotwendigkeit innerhalb der ersten 48 h nach der Initiierung von Doxapram vermindert werden [57]. Dennoch wird dieses Medikament eher zurückhaltend eingesetzt, was möglicherweise mit der Assoziation zwischen erhöhten kumulativen Doxapramdosen bei verlängerter Therapiedauer und mentalen Entwicklungsverzögerungen begründet werden kann. Ob derartige Folgeschäden durch das Analeptikum selbst entstehen oder ob es apnoe- und entsättigungsbedingte Hirnschäden verstärkt, ist bisher unklar [43].

### *1.7.3 Mechanische Atemunterstützung*

#### *1.7.3.1 Konventionelle Beatmung*

Nach den Empfehlungen der European Consensus Guidelines zum Management des Atemnotsyndroms sollen Frühgeborene mit einem erhöhten Risiko für ein Atemnotsyndrom eine nichtinvasive Atemunterstützung, wie die nasale intermittierende positive Druckbeatmung (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation = NIPPV), ggf. auch in synchronisierter Form (sNIPPV) oder nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure = CPAP), erhalten. Dazu zählen

alle Frühgeborenen unter 30+0 SSW, die keine Intubation zur Stabilisation benötigen [58]. Bei respiratorischem Versagen kann eine Intubation mit anschließender invasiver Beatmung jedoch lebensrettend sein [2][59]. Hierbei wird der Gasaustausch durch verschiedene Beatmungseinstellungen und -settings erleichtert, welche zyklisch erwärmte, angefeuchtete und gegebenenfalls sauerstoffangereicherte Luft in die Lunge hinein transportieren und in der Expiration wieder exhalieren [60]. Dennoch ist die Beatmung von Frühgeborenen mit einer gesteigerten BPD-Inzidenz, neurologischen Entwicklungsverzögerungen und erhöhter Mortalität assoziiert [5][60]. In Tierversuchen löste selbst eine kurzzeitige Exposition gegenüber hohen Tidalvolumina kurz nach der Geburt eine signifikante Lungenschädigung aus, die für die Entwicklung einer BPD prädisponiert [11]. Das applizierte Volumen pro Atemzug sollte daher so gering wie möglich gehalten werden, um die sich entwickelnde Lunge vor einem Volutrauma zu schützen. Dies erreicht man am ehesten mit einer volumenkontrollierten Beatmung, da sich die Lungencompliance während eines akuten Atemnotsyndroms und dessen Therapie rasch ändert [14]. Vorteile dieses Beatmungsmodus gegenüber einer druckkontrollierten Beatmung sind laut einer Cochrane-Rezension unter anderem die Reduktion der Mortalität, der BPD-Rate, einer 3. und 4. gradigen Hirnblutung sowie der PVL-Rate [61].

Generell gilt die Empfehlung Extubationen frühzeitig anzustreben oder Intubationen ganz zu vermeiden [9][62]. Folglich gewinnen nichtinvasive Atemunterstützungen wie CPAP und NIPPV immer mehr und früher an Bedeutung [11].

#### *1.7.3.2 Continuous Positive Airway Pressure*

Nasaler CPAP liefert den Lungen über verschiedene Interfaces (binasale Prongs, Maske oder mononasaler Rachtubus) einen konstanten Überdruck bzw. positiven endexpiratorischen Druck (Positive End Expiratory Pressure= PEEP) [62]. Dies ist ein effektiver Weg die oberen Atemwege zu schienen, den kollabierenden Lungeneigenschaften und Obstruktionen entgegenzuwirken und die FRC zu erhöhen [2][29]. Letzteres verlängert die Zeit zwischen dem Beginn einer Apnoe und einer Hypoxämie mit konsekutiver Bradykardie [42]. Außerdem gilt die CPAP-Therapie als evidenzbasierte Strategie, um respiratorisches Versagen nach einer Extubation zu vermindern [59]. Die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung kann durch CPAP als primäre Atemunterstützung von kleinen Frühgeborenen signifikant reduziert werden [2].

In diesem Zusammenhang sind jedoch die Studienergebnisse von *Morley et al.* erwähnenswert. Sie teilten 610 Frühgeborene (geboren mit einem GA von 25 - 28 SSW) in der 5. Lebensminute zufällig einer CPAP-Unterstützung oder Intubation und Beatmung zu und es zeigte sich, dass 45 % der Frühgeborenen aus der CPAP-Gruppe innerhalb der ersten 5 Lebenstage sekundär intubiert und beatmet werden mussten [63].

Während die CPAP-Therapie früher primär zur Behandlung von Symptomen des Atemnotsyndroms verwendet wurde, wird sie in den letzten Jahren länger und häufiger zur Behandlung des Apnoe-Bradykardie-Syndroms angewendet [13].

#### *1.7.3.3 Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*

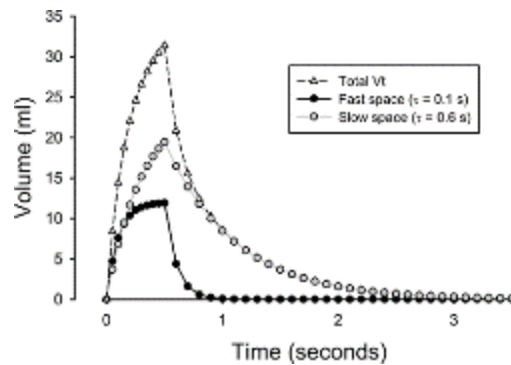
NIPPV wird seit den 1970er Jahren als weitere nichtinvasive Atemunterstützung bei Neugeborenen eingesetzt [64]. Diese Einstellung bietet mit dem PEEP den wichtigsten physiologischen Benefit von CPAP und fördert theoretisch eine bessere Ventilation, indem es Atemzüge mit inspiratorischen Spitzendrücken (Peak Inspiratory Pressure = PIP) und ähnlichen Frequenzen wie bei einer konventionellen Beatmung in die unteren Atemwege leitet [59]. Die verwendeten Interfaces entsprechen denen der CPAP-Therapie [65]. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass die Applikation von NIPPV bei Frühgeborenen ab der 28. SSW innerhalb der ersten 6 Lebensstunden das Risiko für Atemversagen oder einer Intubation mit endotrachealer Beatmung im Vergleich zu CPAP senken kann [66]. Laut einer separaten Cochrane-Metaanalyse kann NIPPV im Vergleich zu CPAP auch das Reintubationsrisiko nach Extubation vermindern [65]. Die Atemhübe unter NIPPV können synchronisiert oder nicht synchronisiert appliziert werden, wobei in physiologischen Studien die sNIPPV Vorteile hinsichtlich der Atemarbeit und der Generierung von signifikanten Tidalvolumina hat [67]. Eine Cross-over-Studie aus dem Jahr 2005 einer italienischen Arbeitsgruppe konnte darüber hinaus nachweisen, dass die Anwendung von sNIPPV die Häufigkeit von Bradykardien und Hypoxämien im Vergleich zur nicht synchronisierten NIPPV und CPAP-Therapie signifikant reduzieren kann [68]. Zur Synchronisierung wird am häufigsten und mit hoher Effizienz eine pneumatische Kapsel, z.B. die Graseby-Kapsel, auf der Bauchdecke als Triggersystem verwendet (Triggerraten bei 80 % - 91 %) [69][70].

## 1.8 Die Inspirationszeit

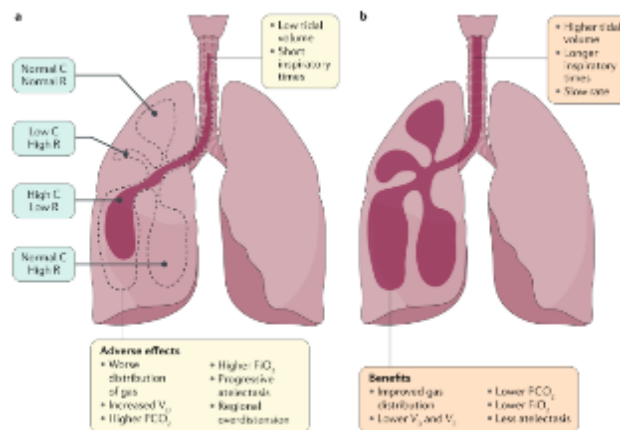
Die NIPPV Parameter, die in randomisierten klinischen Studien bei Neugeborenen verwendet wurden, liegen in einem sehr breiten Spektrum: PIP 7-25 cmH<sub>2</sub>O, PEEP 3-9 cmH<sub>2</sub>O, Beatmungsfrequenz 10-60/min. Auch die eingestellte Inspirationszeit variiert. Sie liegt in den meisten Studien zwischen 0,3 sec (der am ehesten physiologischen Inspirationszeit von Frühgeborenen) und 0,5 sec [29][59][64][70].

Der theoretische Hintergrund der Anwendung längerer Inspirationszeiten liegt in der Annahme, dass durch die ineffektive Drucktransmission bei fehlendem Endotrachealtubus, deutlich mehr Zeit für eine Druckäquilibration im Pharynx erforderlich ist (deutlich größerer Totraum). Auch Leckagen im Bereich des Interfaces und dem Mund spielen hier, in Bezug auf einen Druck- und Flowverlust bei kurzen Inspirationszeiten, potenziell eine Rolle [71].

Auch im Hinblick auf die bei Frühgeborenen unterschiedlichen Lungenpathologien, wie beispielsweise eine BPD, hat die Wahl der Inspirationszeit einen besonderen Stellenwert (s. Abbildung 2 und 3). Eine BPD-Lunge ist heterogen und besteht typischerweise aus regional unterschiedlichen Anteilen von gesundem und geschädigtem Lungengewebe, sodass *Sheperd et al.* von einem Zwei-Kompartimenten-Modell sprechen. Dies unterteilt sich in gesunde bzw. schnelle Kompartimente (sog. Fast-spaces) mit nahezu normaler Compliance und Resistance, während die geschädigten Lungenanteile sich als langsame Kompartimente (sog. Slow-spaces) mit erhöhter Resistance bei gleichzeitig nahezu normaler Compliance darstellen [72]. Die Abbildungen 2 und 3 verdeutlichen, dass Patienten mit schwerer BPD aufgrund der genannten Lungenpathologien von längeren Inspirationszeiten mit weniger Atemfrequenzen profitieren können.



**Abbildung 2:** Aus „Mechanical Ventilation of the Infant with Severe Bronchopulmonary Dysplasia“ von *Shepherd et al.* [72]. Volumen-Zeit-Kurve des Atemzuges eines Patienten mit schwerer BPD mit Darstellung der schnellen und langsamen Lungenkompartimente. Die Inspirationszeit beträgt 0,5 sec und die Atemfrequenz 17/min. Die Compliance (C), Resistance (R) und die Zeitkonstante ( $\tau$ , in Sekunden, Zeit zum Füllen oder Entleeren der Lunge als Produkt aus C und R) betragen für die schnellen Kompartimente (schwarze Kreise)  $C=0,5\text{ml/cmH}_2\text{O}$ ,  $R= 0,2\text{cmH}_2\text{O}/(\text{ml/s})$  und  $\tau = 0,1$  sec und für die langsamen Kompartimente (graue Kreise)  $C = 0,8 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ,  $R = 0,75 \text{ cmH}_2\text{O}/(\text{ml/s})$  und  $\tau = 0,6$  sec. Die Dreiecke repräsentieren das Gesamt-Tidalvolumen ( $V_t$ ) und stellen die Summe der Volumina im schnellen und langsamen Kompartiment dar, welches im Beispiel 31,4 ml beträgt. Das  $V_t$  des schnellen Raums liegt bei 11,9 ml und des langsamen Raums bei 19,5 ml. Die Abbildung zeigt, dass die Ausatmung fast vollständig vom langsamen Kompartiment abhängt. Während das schnelle Kompartiment bereits nach 1 sec vollständig entleert ist, benötigt das langsame Kompartiment hierfür 3,5 sec, was der Gesamtzeit eines Atemzuges entspricht.



**Abbildung 3:** Aus „Bronchopulmonary dysplasia“ von *Thébaud et al.* [73]. Schematische Darstellung der physiologischen Auswirkungen einer Beatmungsunterstützung mit kleinerem Tidalvolumen und hoher Beatmungsfrequenz (links, a) und einem größerem Tidalvolumen mit prolongierter Inspirationszeit (rechts, b) in einer Säuglingslunge mit regional unterschiedlich ausgeprägter Schwere einer BPD. a | Kleine Tidalvolumina erhöhen vermutlich die Totraumventilation und fördern damit Atelektasen, Hyperkapnie und hohen Sauerstoffbedarf. b | Erhöhte Tidalvolumina und prolongierte Inspirationszeiten haben das Potenzial einer besseren Gasverteilung mit folgend niedrigerem Sauerstoffbedarf, besserer Ventilation und weniger Atelektasen. C, Compliance; R, Resistance;  $\text{FiO}_2$ , inspiratorische Sauerstofffraktion;  $\text{pCO}_2$ , Kohlendioxidpartialdruck,  $V_D$ , Totraumventilation;  $V_T$ , Tidalvolumen.

Die erhebliche Variabilität in der Wahl der Inspirationszeiten besteht in der klinischen Praxis sowohl unter nichtinvasiver als auch unter invasiver Beatmung. Während gezeigt werden konnte, dass längere Inspirationszeiten bei invasiv beatmeten Frühgeborenen mit einer höheren Mortalität und Auftreten von Syndromen extraalveolärer Luft (Pneumothorax und pulmonales interstitielles Lungenemphysem) assoziiert sind [74][75], gibt es keine verfügbaren empirischen Daten zu Effekten unterschiedlicher Inspirationszeiten unter sNIPPV. Dies gilt sowohl insgesamt als auch zu verschiedenen postnatalen Betreuungsabschnitten auf der Neugeborenenintensivstation.

Dies verdeutlicht, dass weiterhin untersucht werden muss, unter welchen Voraussetzungen, bei welchen Säuglingen und mit welchen Methoden sNIPPV den größten Nutzen mit dem geringsten Schaden bringt. Dazu zählt die Bestimmung optimaler Druckeinstellungen, Frequenzen und Inspirationszeiten [29].

## 1.9 Fragestellung und Studienziele

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Beantwortung folgender Frage:

Haben unterschiedliche Inspirationszeiten (0,3 sec vs. 0,6 sec) bei Kindern mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung Einfluss auf die absolute Zeit in Prozent der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung in einem vordefinierten Zielbereich (88 % - 95 % unter Sauerstofftherapie bzw.  $\geq 88$  % ohne Sauerstofftherapie)?

Folgende sekundäre und hypothesengenerierende Auswertungskomponenten wurden zwischen den beiden Studienarmen miteinander verglichen:

1. Anzahl und Dauer von hypoxischen Episoden länger als 10 sec, 30 sec, 60 sec, 120 sec und 180 sec mit  $\text{SpO}_2 < 88$  %,  $< 80$  % und  $< 70$  %; Anzahl der Episoden normiert pro Stunde Aufzeichnungsdauer
2. Gesamtzeit in Prozent unterhalb des  $\text{SpO}_2$ -Zielbereichs ( $< 88$  %) und Gesamtzeit in Prozent oberhalb des  $\text{SpO}_2$ -Zielbereichs mit Sauerstoffzufuhr ( $> 95$  %)
3. Mittlere inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ )
4. Median und mittlere  $\text{SpO}_2$ -Werte sowie  $\text{SpO}_2$ -Variabilität (Variationskoeffizient)
5. Gesamtfläche unterhalb der Kurve oberhalb und unterhalb des individuellen  $\text{SctO}_2$ -Medians (Area under the Curve= AUC, s. Abbildung 13)
6. Mittlerer transkutaner Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{pCO}_2$ )
7. Silverman-Anderson Score (SAS - Klinisches Scoring-System zur Bestimmung des Grades der Atemnot) jeweils vor Beginn und am Ende einer Studienperiode
8. Bauchumfangsmessung jeweils vor Beginn und am Ende einer Studienperiode

Mit dieser Studie soll geprüft werden, ob längere Inspirationszeiten zu mehr Zeit in einem vordefinierten  $\text{SpO}_2$ -Zielbereich und einer geringeren Anzahl von prolongierten hypoxischen Episoden führen. Eine dadurch erreichte signifikante Stabilisierung der Oxygenierung (sowohl pulsoxymetrisch als auch gewebespektrometrisch) hätte u.a. das Potenzial, die langfristige neurokognitive Entwicklung von Hochrisikofrühgeborenen positiv zu beeinflussen.

Im Folgenden gilt für den Ausdruck „lange Inspirationszeit“ bzw. „Ti lang“ eine Dauer von 0,6 sec und für den Ausdruck „kurze Inspirationszeit“ bzw. „Ti kurz“ eine Dauer von 0,3 sec.

## 2 Methodik

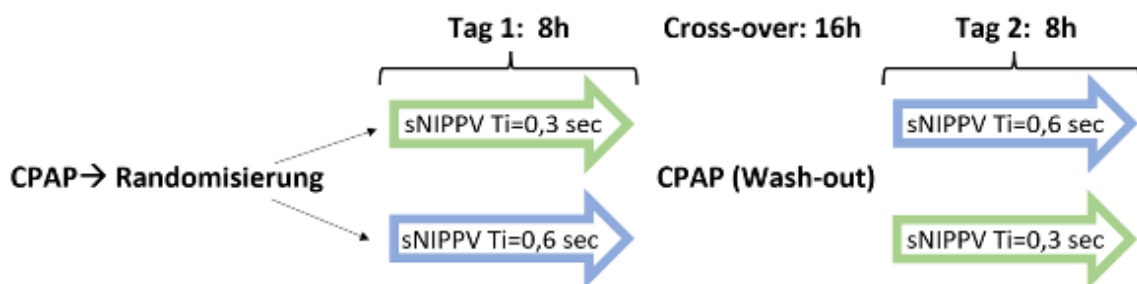
### 2.1 Ethikantrag und Elternaufklärung

Die Arbeitsgruppe “Multimodales Signalmonitoring“ des Bereichs Neonatologie des UKGM am Standort Gießen legte der Ethikkommission der Universität Gießen das Studienprotokoll und den formalen Ethikantrag für diese klinische Prüfung in schriftlicher Form vor. Der Antrag wurde genehmigt (AZ 01/20, s. Anlage 1).

Prof. Dr. med. Harald Ehrhardt (Lt. Oberarzt Allgemeine Pädiatrie, Abteilung Neonatologie des UKGM am Standort Gießen) und Dr. med. Markus Waitz (Oberarzt Allgemeine Pädiatrie, Abteilung Neonatologie des UKGM am Standort Gießen) führten die Aufklärungsgespräche mit den Erziehungsberechtigten potenzieller Studienkinder. Die mündliche und schriftliche Aufklärung erfolgte jeweils vor Studieneinschluss (s. Anlage 3).

### 2.2 Studiendesign, Randomisierung und Studienpopulation

Es handelt sich um eine nicht geblindete, kontrollierte, randomisierte Cross-over- Studie mit zwei konsekutiven, achtstündigen Studienepisoden. Es wurden zwei Studiensequenzen festgelegt, wobei alle Studienteilnehmenden der kurzen und langen Inspirationszeit exponiert wurden. Blickdicht verschlossene Briefumschläge enthielten die Interventionsreihenfolge (s. Abbildung 4). Sie wurden manuell gemischt und vor Studienbeginn zufällig ausgewählt.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs und der unterschiedlichen Interventionsreihenfolge der kurzen und langen Inspirationszeit. Vor Studienbeginn erhielten die Studienpatienten eine CPAP-Therapie. Zwischen den Studienepisoden wurde eine 16-stündige Wash-out-Phase mit erneuter CPAP-Beatmung gewählt, um Carry-over-Effekte zu vermeiden. CPAP, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; sNIPPV, synchronisierte nasale intermittierende positive Druckunterstützung; Ti, Inspirationszeit.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen. Die klinischen Daten wurden zwischen dem 10.08.2020 und dem 02.09.2021 erhoben.

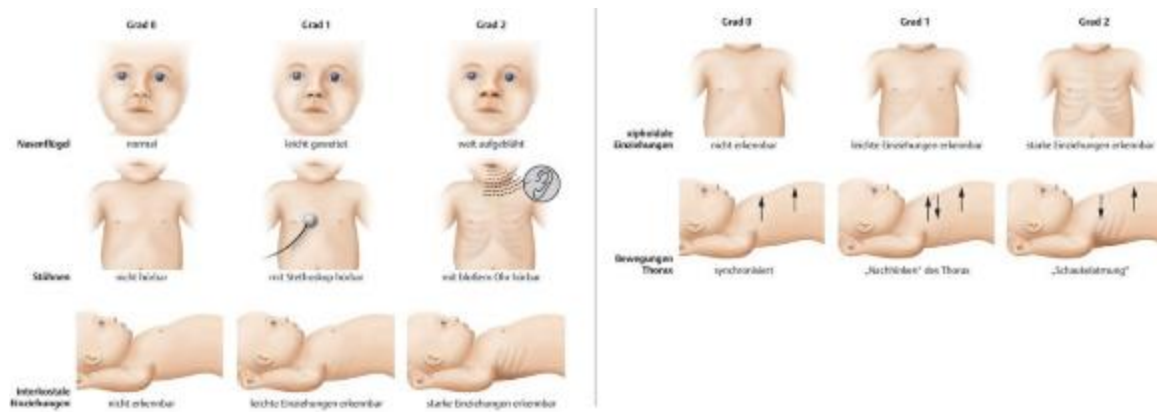
Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, bei denen die Notwendigkeit einer nichtinvasiven Beatmung (CPAP) bestand, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Weitere Einschlusskriterien waren das Auftreten von mindestens 4 Hypoxämien ( $\text{SpO}_2 < 80\%$ ) oder mindestens 4 Apnoen oder Bradykardien (Herzfrequenz  $< 100/\text{min}$ ) in 8 h vor Studieneintritt, sowie die vorliegende schriftliche Zustimmung der Erziehungsberechtigten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Kinder mit:

- schweren Fehlbildungen, welche die Atemregulation, die Lungenfunktion oder die Kreislauffunktion erheblich beeinträchtigen.
- einem postnatalen Alter unter 120 h (zum Schutz des Minimal-Handling-Prinzips, außerdem kommt es in diesem Zeitraum häufig zu akuten Verschlechterungen in der frühen Phase eines Atemnotsyndroms).
- einer klinischen Sepsis (CRP-Wert  $> 10 \text{ mg/l}$ ) mit und ohne Kreislaufinsuffizienz oder positiver Blutkultur.
- einer absehbaren Bluttransfusion während der Studienphase.

### 2.3 Studienablauf und eingesetzte Beatmungsform

Die beiden achtstündigen Studienepisoden wurden jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Vormittagen zur gleichen Zeit gestartet. Zum Schutz des Minimal-Handling-Prinzips wurde die Studieninitiierung an das Ende einer Versorgungsrunde koordiniert. Zunächst wurde ein Patientenbogen mit Erhebung der Baseline-Charakteristika und demografischer Daten des eingeschlossenen Studienkindes ausgefüllt (s. Anlage 4). Dazu zählte auch die Erhebung des SAS (s. Abbildung 5) durch den behandelnden Neonatologen oder die behandelnde Neonatologin, anhand dessen der Grad der Atemnot bestimmt wurde. Dieser Score wurde unmittelbar vor Studienbeginn unter CPAP-Therapie (Ausgangswert) erhoben, sowie unmittelbar vor Ende jeder Studienepisode unter sNIPPV-Therapie. Zu den gleichen Erhebungszeitpunkten wurde der Bauchumfang standardisiert 1cm oberhalb des Nabels durch die zuständige Pflegekraft gemessen. Dies diente der Überwachung potenzieller Distension des Abdomens durch intraabdominelle Luft in Abhängigkeit der Studieninterventionen.



**Abbildung 5:** Aus „Fetoneonatale Lunge“ von *Hentschel und Jorch* [33]. Schweregradeinteilung der Dyspnoe nach Silverman & Anderson: Vergeben werden 0-2 Punkte pro Untersuchungsmerkmal. Je höher die Punktzahl, desto schwerer die Atemnot. Beurteilt werden Nasenflügel, expiratorisches Stöhnen, interkostale und xiphoidale Einziehungen sowie die Thorax- und Abdomenexkursion.

Nach der pflegerischen Versorgung des Kindes erfolgte die Anbringung des multimodalen Signalmonitorings (s. Abschnitt 2.3.1). Die anschließende Lagerung des Kindes war nicht vordefiniert, sollte jedoch in beiden Studienphasen übereinstimmen und während des Messintervalls nicht verändert werden. Meist wurde die Bauchlage für die Frühgeborenen gewählt. Die Magensonde wurde offen über das abdominelle Niveau befestigt, um eine ausreichende Entlastung der intraabdominellen Luft zu gewährleisten. Sobald alle Messsignale adäquat aufgezeichnet wurden, konnte die Randomisierung (s. Abschnitt 2.2) durchgeführt werden. Nachfolgend wurden die nichtinvasiven Beatmungsparameter am Beatmungsgerät (Stephanie oder Sophie, beide Fritz Stephan GmbH, Gackebach, Deutschland<sup>®</sup>) eingestellt und die Studie gestartet. Es wurde ein sNIPPV-Modus mit mandatorischer Beatmungsfrequenz gewählt. Zur Synchronisierung wurde eine Graseby-Kapsel verwendet. Die Reaktionszeit dieser Kapsel beträgt 50 msec und ermöglicht in vergleichbaren Settings eine Synchronisationsrate von über 80 % [69]. Der voreingestellte und bedarfsgerechte PEEP wurde für das jeweilige Frühgeborene übernommen. Der PIP wurde dabei so gewählt, dass der Driving Pressure ( $\Delta P$ , Druckamplitude zwischen PIP und PEEP) stets bei 10 cmH<sub>2</sub>O lag. Es gab keine Flowbegrenzung. Diese Einstellungen sowie die Frequenz ( $f=40/\text{min}$ ) wurden während der beiden Studienphasen nicht verändert. Die Inspirationszeit wurde entsprechend der randomisierten Interventionsreihenfolge eingestellt.

Die inspiratorische Sauerstoffzufuhr wurde manuell nach hausinternem Protokoll standardisiert manuell titriert (s. Anlage 4). Der SpO<sub>2</sub>-Zielbereich wurde unter Sauerstofftherapie gemäß dem Behandlungsstandard der Station zwischen 88 % - 95 %

definiert (Alarmgrenzen 87 % und 96 %), wobei sich das Versorgungsteam für die Sauerstofftitration an den Werten des stationseigenen Patientenmonitors (IntelliVue, MP50 Neonatal, Philips) orientierte. Ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr war der SpO<sub>2</sub>-Zielbereich  $\geq 88$  % definiert (Alarmgrenze 87 %).

Während der Messung unterlag die medizinische und pflegerische Versorgung keinen weiteren studienbedingten Einschränkungen, wobei größere Versorgungsrunden nach Möglichkeit vor oder nach einer Studienphase durchgeführt wurden. Auch die Kängurupflege (Frühgeborene oder kranke Neugeborene werden bei dieser pflegerischen Methode mit direktem Hautkontakt auf die Brust der Eltern gelegt) war während der Aufzeichnungsdauer möglich. Die Eltern wurden gebeten, in beiden Studienphasen gleichermaßen mit ihren Kindern zu känguruhen.

Co-Interventionen, wie die Änderung eines vorgegebenen Sedierungskonzeptes, der Dosierung von Atemanaleptika (Coffein/ Doxapram), des sNIPPV-Interfaces (Prongs/Maske) oder des Lagerungskonzeptes, waren im Rahmen der Studie zu vermeiden. Erforderte der klinische Zustand des Kindes doch eine oder mehrere dieser Interventionen, so waren diese im Patientenbogen zu dokumentieren.

Während der Studienphase war die Studienleitung als Ansprechperson zwar erreichbar, jedoch nur bei Notfällen oder spezifischen Fragestellungen am Patientenbett.

Nach Ablauf der ersten achtstündigen Studienphase wurden die zusätzlichen Messeinrichtungen entfernt und die ursprüngliche nasale CPAP-Therapie wurde für 16 h als Wash-out-Phase eingestellt, um Carry-over-Effekte zu vermeiden.

Dem behandelnden Neonatologen oder der behandelnden Neonatologin oblag die Entscheidung, ob beim Auftreten von Komplikationen die Studie beendet oder vertretbar weitergeführt werden konnte. Zwingende Gründe zur Reevaluation bzw. zur Entscheidung zum Studienabbruch waren:

- ein signifikantes Apnoe-Bradykardie-Syndrom ( $> 2$  interventionsbedürftige Ereignisse innerhalb von 4 h mit SpO<sub>2</sub>  $< 80$  % für  $> 1$  min oder Herzfrequenz  $< 100$ /min für  $> 30$  sec)
- eine neu aufgetretene ausgeprägte Ventilationsstörung mit pCO<sub>2</sub>  $> 65$  mmHg oder pH  $< 7,2$
- das Auftreten einer NEC oder nosokomialen Infektion
- ein neu aufgetretener FiO<sub>2</sub>-Bedarf  $> 0,5$

## 2.4 Aufbau des multimodalen Signalmonitorings

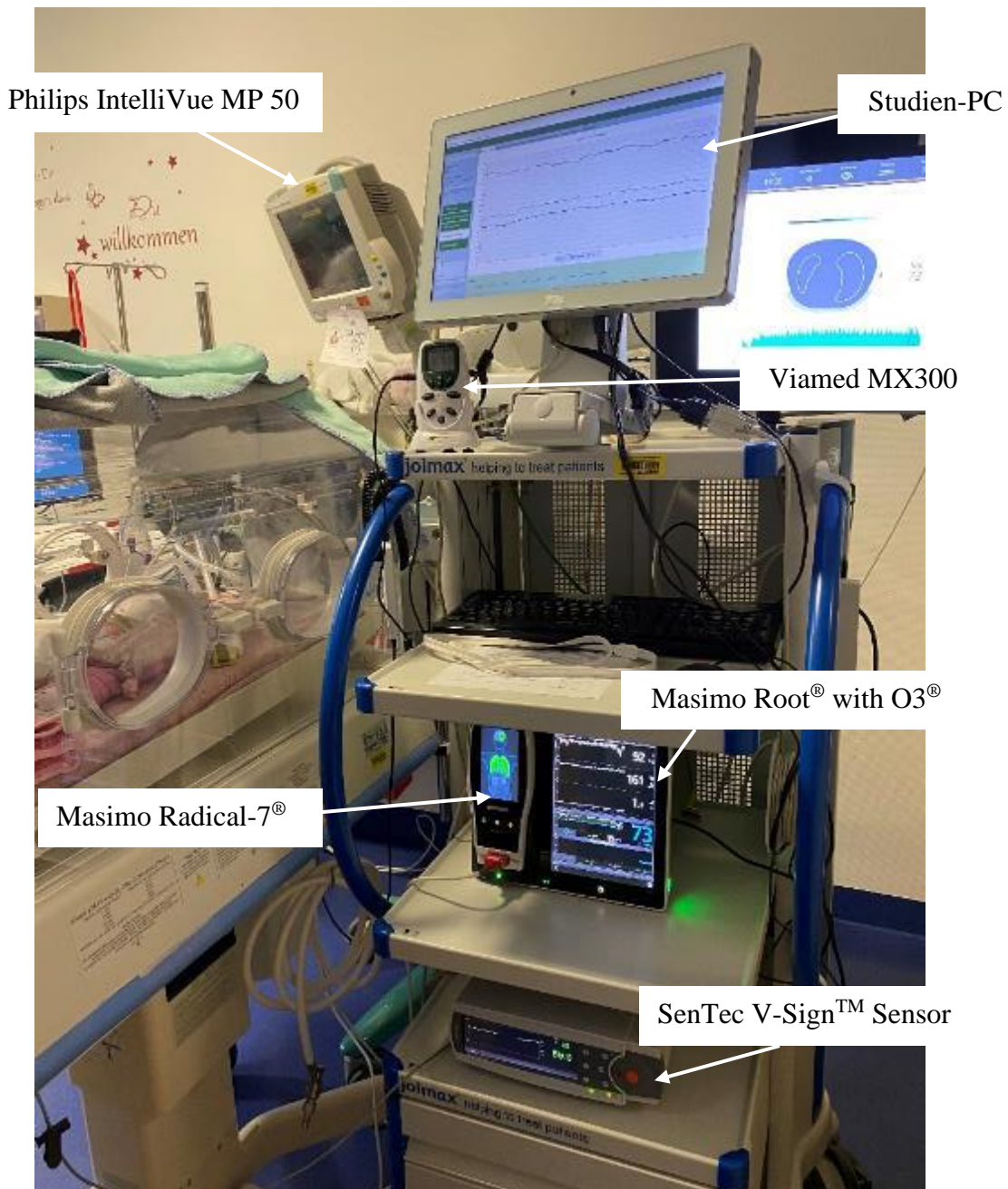
Das beschriebene Projekt wurde durch die Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Mittelhessen ermöglicht. Die Mitarbeiter des Fachbereichs Gesundheit, unter der Leitung von Prof. Dr. rer. physiol. Keywan Sohrabi, entwickelten das Softwareprogramm Multineo<sup>®</sup>, mit dessen Hilfe die gewünschten Messsignale simultan aufgezeichnet werden konnten.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Messinstrumente wurden auf einer mobilen Messeinheit (s. Abbildung 6) mit einem zentralen Studien-PC (s. Abbildung 7) montiert, auf welchem die Daten kontinuierlich gespeichert werden konnten. Der Patientenmonitor wurde an die mobile Messeinheit angeschlossen. Die Vitalparameter wurden zweisekündlich und die FiO<sub>2</sub>-Daten viersekündlich in einer CSV-Datei aufgezeichnet und gespeichert. Die Messeinheit wurde während der Studienphase neben dem Patientenbett positioniert.

**Tabelle 1: Verwendete Messinstrumente zur Datenerhebung für die vorliegende Studie. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

Gerätename	Gerätebezeichnung	Firma	Erhobene Daten
IntelliVue MP 50	Patientenmonitor	Philips	SpO <sub>2</sub> , Puls, HF, AF
Radical-7 <sup>®</sup>	Pulsoxymeter	Masimo	SpO <sub>2</sub>
Root <sup>®</sup> with O3 <sup>®</sup> Regional Oxymetry	Gewebeoxymeter	Masimo	SctO <sub>2</sub>
V-Sign <sup>TM</sup> Sensor	Transkapnode	SenTec	pCO <sub>2</sub>
MX300	Sauerstoffmonitor	Viamed	FiO <sub>2</sub>

AF, Atemfrequenz; FiO<sub>2</sub>, inspiratorische Sauerstofffraktion; HF, Herzfrequenz; pCO<sub>2</sub>, Kohlendioxidpartialdruck (transkutan), SctO<sub>2</sub>, zerebrale Gewebeoxygenierung; SpO<sub>2</sub>, Sauerstoffsättigung (peripher)



**Abbildung 6:** Messeinheit mit allen Messinstrumenten des multimodalen Signalmonitorings inklusive zentralem Studien-PC neben dem Inkubator einer Studienpatientin. Die entsprechenden Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.



**Abbildung 7:** Foto des Studienbildschirms während einer Aufzeichnungsphase. Gezeigt werden aufgezeichnete Parameter des Masimo Root® with O3®: Periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>, grün), Puls (rot) und die zerebrale Gewebeoxygenierung (SctO<sub>2</sub>, blau). Exemplarisch ist ein hypoxämisches Ereignis mit SpO<sub>2</sub>-Abfall, simultaner Bradykardie sowie gleichzeitig weitgehend stabiler SctO<sub>2</sub> abgebildet. Durch das Anwählen der Reiter am oberen Bildschirmrand konnte die Ansicht zwischen den verschiedenen Messinstrumenten gewechselt werden. Die entsprechenden Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.

## 2.5 Erfassung der Zielparameter

### Pulsoxymetrie (präduktal), Herz- und Atemfrequenz

Auf der neonatologischen Intensivstation in Gießen beinhaltet das standardmäßige kardiorespiratorische Monitoring die Pulsoxymetrie, Herz- und Atemfrequenz-Überwachung (IntelliVue MP50, Philips).

*Herzfrequenz:* Mittels Drei-Punkt-Elektrokardiogramm

*Atemfrequenz:* Über die Impedanzänderung zwischen den EKG-Elektroden während der Thoraxexkursionen.

*Pulsoxymetrie:* Mittels Sättigungsaufnehmer, der im Rahmen der Studie präduktal am rechten Handgelenk angebracht wurde, um Messschwankungen aufgrund eines möglichen Shuntflusses auf Ductusebene entgegenzuwirken. Die Mittelungszeit beträgt 8 sec.

Das Standardmonitoring wurde für die Studie um folgende Messinstrumente ergänzt (s. Abbildungen 10 und 11):

### Pulsoxymetrie (postduktal)

Den Frühgeborenen wurde ein zusätzlicher pulsoxymetrischer Sensor postduktal an einem Fuß angebracht (Masimo Radical-7®). Die Mittelungszeit beträgt hier 2 sec.

Mithilfe eines Pulsoxymeters kann die Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut kontinuierlich in vivo und nichtinvasiv gemessen werden. Die Methode beruht darauf, dass Licht bei der Passage durch menschliches Gewebe (Haut, Knochen, Flüssigkeiten etc.) unterschiedlich absorbiert wird. Hämoglobin besitzt im oxygenierten (HbO<sub>2</sub>) und desoxygenierten (Hb) Zustand unterschiedliche Absorptionsspektren, insbesondere im Wellenlängenbereich von 660 nm und 940 nm [76]. Für die pulsoxymetrische Messung enthält der Hautsensor eine Lichtquelle (LED) und einen gegenüberliegenden Photodetektor. Die Lichtquelle sendet Licht rasch wechselnd im Wellenlängenbereich von 660 nm (Rotlicht- besser von HbO<sub>2</sub> absorbiert) und 940 nm (Infrarotlicht- besser von Hb absorbiert). Die Lichtintensität wird sowohl systolisch als auch diastolisch gemessen. Aus der Differenz der gemessenen Signalintensität ergibt sich die Absorption. Aus ihr wird, basierend auf dem Lambert-Beer-Gesetz, computerunterstützt die arterielle Sauerstoffsättigung in Prozent errechnet. Dieser Wert zeigt, wie hoch der sauerstoffgesättigte Hämoglobinanteil im durchleuchteten Kapillarbett ist [49].

$$\text{Lambert-Beer-Gesetz: } A = \frac{\log I_0}{I} = \alpha \times c \times d$$

Die Extinktion (A = Abschwächung eines Lichtstrahls; I<sub>0</sub> = Intensität des einfallenden Lichts; I = Intensität des transmittierten Lichts) entspricht dem Produkt aus der Schichtdicke einer Lösung = d, dem Extinktionskoeffizienten = α und der Konzentration = c der gelösten Substanz (in o. g. Beispiel das Hämoglobin).

### SctO<sub>2</sub>

Während die Pulsoxymetrie die HbO<sub>2</sub>- und Hb-Konzentration nur im pulsierenden Blut misst, erfasst die NIRS diese Konzentrationen nichtinvasiv auch im Kapillarbett des durchleuchteten Gewebes, wie z.B. dem Gehirngewebe [49].

Für diese Messmethode wurde in dieser Versuchsreihe ein Hautsensor über der rechten Gehirnhemisphäre der Frühgeborenen angelegt (Masimo Root<sup>®</sup> with O3<sup>®</sup>).

Solche Sensoren enthalten nebeneinanderliegend eine NIR-Lichtquelle und eine als Empfänger dienende Optode (s. Abbildung 8). Der sogenannte „Reflexionsmodus“ erfasst nur Lichtanteile (Photonen), die die Optode nach mehreren Streuungsereignissen wieder erreichen (s. Abbildung 9) [49].

Im Nahinfrarotspektrum (700 nm -1000 nm) ist biologisches Gewebe für Licht relativ transparent und die Lichtabsorption sehr gering. Die Penetrationstiefe kann bis zu 8 cm

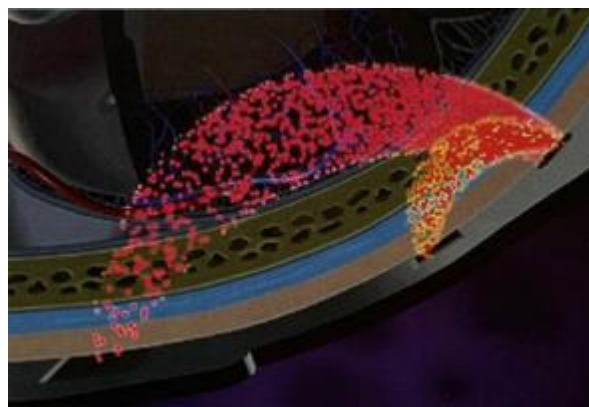
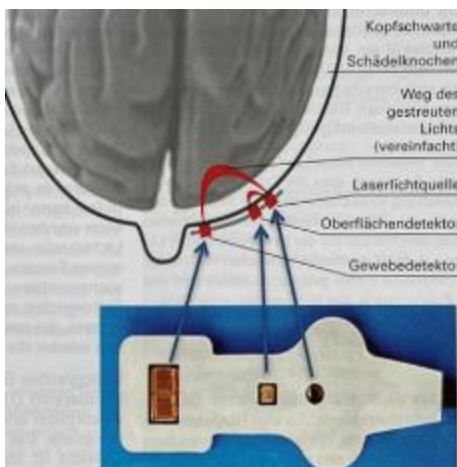
erreichen [77]. Die Ausbreitung des Lichts wird dabei von Streuung, Umlenkung und Reflektion beeinflusst. Noch wichtiger für die NIRS ist, dass optische Pigmente (z.B. Hb, HbO<sub>2</sub>, Myoglobin und Melanin), sowie Wasser und Fett jeweils spezifische Absorptionsspektren besitzen und damit für eine Lichtabschwächung im Gewebe sorgen [78]. Das NIR-Licht sendet Wellenlängen von 700 nm – 850 nm, bei denen die maximale Absorption für die relevanten Chromophore liegt und die Absorptionsspektren von HbO<sub>2</sub> und Hb maximal getrennt sind und sich nur minimal mit denen von Wasser (980 nm) überschneiden [79].

Während sich das Hämoglobin im erfassten Gewebe zu 70 % - 80 % im venösen Gefäßsystem befindet, sind es im Kapillarbereich ca. 20 % und im arteriellen Gefäßsystem lediglich 5 %. Daher kann man bei den gemessenen Werten der Gewebeoxygenierung vorzugsweise von einer gemischt-venösen Sauerstoffsättigung sprechen [49], welche folgendermaßen berechnet wird:

$$SctO_2(\%) = \frac{\Delta HbO_2}{\Delta(HbO_2 + Hb)}$$

SctO<sub>2</sub>: Zerebrale Gewebeoxygenierung; HbO<sub>2</sub>, oxygeniertes Hämoglobin; Hb, desoxygeniertes Hämoglobin

Der Referenzbereich der regionalen SctO<sub>2</sub> wurde in mehreren Studien abhängig vom postnatalen Alter analysiert und liegt zwischen 55 % und 85 % [80].



**Abbildung 8 (links) und Abbildung 9 (rechts):** Aus „Zerebrale Gewebeoxygenierung bei Frühgeborenen“ von *Waitz et al.* [49]. Abbildung 8 zeigt wie in dem verwendeten Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) - Klebesensor die Laserdiode und Optode angeordnet sind. Abbildung 9 stellt bei Verwendung des entsprechenden NIRS-Klebesensors den Strahlenverlauf im Gewebe dar.

### pCO<sub>2</sub>

Kohlendioxid kann gut durch Gewebe diffundieren und daher über einen nichtinvasiven Sensor, der auf der Haut angebracht wird, gemessen werden. Der örtliche Kapillarfluss lässt sich durch eine konstante Hauterwärmung erhöhen. Die dadurch entstehende Stabilisierung des Stoffwechsels und die gesteigerte Gasdiffusion präzisieren die pCO<sub>2</sub>-Messgenauigkeit über die Haut [81]. Der digitale Sensor (V-Sign™ Sensor, SenTec Digital Monitoring System) zur kontinuierlichen nichtinvasiven pCO<sub>2</sub>-Messung wurde am Rücken oder Oberschenkel des Frühgeborenen befestigt. Vor der Sensorapplikation und nach einem vierstündigen Messintervall wurde eine Sensorkalibrierung durchgeführt.

### FiO<sub>2</sub>

Zur FiO<sub>2</sub>-Erfassung wurde ein Sauerstoffmonitor (Viamed MX300) genutzt. Der Sauerstoffsensor wurde mit dem „Sensor Flow Divertor“ über einen T-Adapter in den inspiratorischen Beatmungsschenkel eingebaut. Vor jeder Messung wurde das Gerät auf 21 % und 100 % Sauerstoff kalibriert.



**Abbildung 10:** Foto eines Frühgeborenen (geboren mit 23 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht von 580g, zum Messzeitpunkt mit einem postmenstruellen Alter von 27 Wochen und einem Gewicht von 810g) mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung nach Anbringung der Messsensoren; ruhig schlafend während der Messaufzeichnung. Die Messung wurde am Universitätsklinikum Gießen 2021 durchgeführt.



**Abbildung 11:** Foto eines Frühgeborenen (geboren mit 23 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht von 580g, zum Messzeitpunkt mit einem postmenstruellen Alter von 27 Wochen und einem Gewicht von 810g) mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung nach Anbringung der Messsensoren. sNIPPV-Unterstützung mittels nasaler Prongs. Klebesensor für die nahinfrarotspektroskopische Messung der zerebralen Gewebeoxygenierung unter der Mütze, bei diesem Kind aufgrund von Ableitungsproblemen an beiden Tagen über linker Hemisphäre (Masimo Root® with O3®). Präduktaler Sättigungsaufnehmer am rechten Handgelenk unter Mullbinde und EKG-Elektroden auf dem Thorax (IntelliVue MP50). Flowsensor (Graseby-Kapsel) auf dem Abdomen unter der Windel als blaues Kabel sichtbar. Transkapnode zur transkutanen Kohlendioxidpartialdruck-Messung unter Mullbinde am rechten Oberschenkel (V-Sign™-Sensor). Postduktaler Sättigungsaufnehmer am linken Fuß unter Mullbinde (Masimo Radical-7®). Die Messung wurde am Universitätsklinikum Gießen 2021 durchgeführt.

## 2.6 Datenspeicherung und -verarbeitung

Nach der Beendigung einer Studienphase wurden die Daten auf einen USB-Stick übertragen und in einer Excel-Tabelle wie nachfolgend beschrieben bereinigt und gespeichert (s. Abbildung 12). Der Messwert „0“ wurde als Fehlmessung gewertet (z.B. Diskonnektion während eines Lagerungswechsels oder unzureichender Hautkontakt) und aus den Berechnungen ausgeschlossen. Hierbei stellte die Messvariable der Atemfrequenz eine Ausnahme dar. Atempausen (AF=0/min) bis zu 30 sec wurden als valide Messung angesehen. Erst längere Atempausen über 30 sec ohne Abfall der SpO<sub>2</sub>

oder konsekutive Bradykardie wurden als Fehlmessung interpretiert und nicht in die Berechnung eingeschlossen.

	ED	EE	EP	EC	EH	EL	EM	EN	EO	EP	EQ	ER	ES	ET		
1																
2																
3	Phase (s)	SpO2 (%)	FiO2 (%)	RR (per min)	RR12 (s)	RR2 (s)	RR3 (s)	RR4 (s)	RR5 (s)	RR6 (s)	RR7 (s)	RR8 (s)	RR9 (s)	RR10 (s)		
4																
5	Zeit im Zielbereich (%)	88,21														
6																
7	Mittelwert	91,8	105,7	102,7	68,5	69,1	76,7	69,8		92,8	106,8	108	99,7	62,3	61,3	55,3
8		96	108	106	63	64	76	64		97	107	108	96	60	61	67
9		95	106	102	61	63	75	63		97	103	105	95	58	59	67
10		95	105	102	61	65	75	65		97	105	108	95	58	60	67
11		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
12		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
13		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
14		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
15		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
16		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
17		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
18		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
19		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
20		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
21		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
22		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
23		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
24		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67
25		95	103	100	61	63	76	63		94	109	118	93	58	60	67

Abbildung 12: Screenshot der Excel-Tabelle eines exemplarischen Studienkindes: Auflistung der Datensätze jeweils für die Studienphase mit langer (blau unterlegt) und kurzer (grün unterlegt) Inspirationszeit. Die Aufzeichnung eines Parameters erfolgte alle zwei Sekunden mit Ausnahme der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>; alle vier Sekunden). Die entsprechenden Datensätze wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.

## 2.7 Statistische Auswertung

### 2.7.1 Fallzahlkalkulation

Das primäre Zielkriterium war der Zeitanteil in Prozent, der im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (88 % - 95 % unter Sauerstofftherapie bzw. ≥ 88 % ohne Sauerstofftherapie) verbracht wurde. In einer vorangegangenen Arbeit wurde der Effekt einer automatisierten Sauerstoffsteuerung auf die Zeit, welche die Kinder in einem SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (88 % - 96 %) verbracht haben, untersucht. Diese Zeit im Zielbereich lag bei den Kindern während der Routineversorgung bei 69,1 % ± 8,2 % vs. 76,3 % ± 9,2 % während der automatisierten Sauerstoffsteuerung [19]. Unter der Annahme, dass die Intervention (sNIPPV mit kurzer Inspirationszeit vs. sNIPPV mit langer Inspirationszeit) einen ähnlichen Effekt von ca. 7,5 % Unterschied im Zielbereich hat, der auch eine klinisch relevante Differenz darstellt, wurden bei einer Power von 0,9 und einem zweiseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 insgesamt 18 Probanden pro Gruppe benötigt. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit dem gepaarten t-Test unter der Annahme einer Standardabweichung von 9,0 %. Um die potenzielle Rücknahme des Einverständnisses, den potenziellen Abbruch der Studie oder einen potenziellen Datenverlust aufgrund unzureichender Datenqualität während der Aufzeichnung zu kompensieren (Drop-outs), wurde die Fallzahl um 33 % erhöht. Als Definition eines Drop-outs aufgrund von Datenverlust wurde eine Aufzeichnungsdauer von weniger als 75 % der geplanten

Aufzeichnungsdauer von 8 h definiert. Die Fallzahlkalkulation basiert weiterhin auf der Annahme, dass aufgrund der Wash-out-Phase von 16 h keine Carry-over-Effekte bestehen. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 24 Probanden. Alle sekundären Messvariablen wurden deskriptiv verglichen (hypothesengenerierend). Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen.

### 2.7.2 Beteiligte Fachleute für Biometrie und verwendete Testverfahren

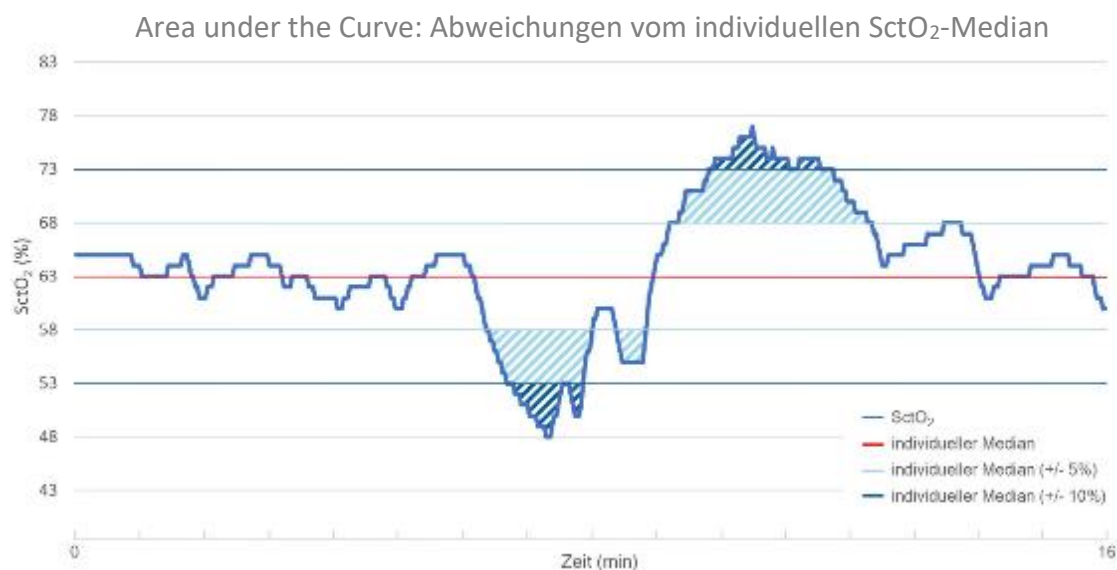
Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. rer. nat. Jens Dreyhaupt (Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm) und Frau Dr. biol. hom. Anita Windhorst (Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Range beschrieben. Kategorielle Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Zum statistischen Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde in Abhängigkeit einer vorhandenen Normalverteilung der gepaarte t-Test verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Wilcoxon-Signed-Rank-Test verwendet. Ein zweiseitiger p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Alle statistischen Tests mit Ausnahme des primären Zielkriteriums wurden explorativ durchgeführt und als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorisch interpretiert.

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der Software Sigma Plot (Systat Software Inc., Ca) in der Version 12.3 und R in der Version 4.1.2 durchgeführt.

## 2.8 Area under the Curve

Anders als bei der Pulsoxymetrie kann für die SctO<sub>2</sub> kein einheitlicher Zielbereich festgelegt werden. Der individuelle Median eines Kindes ist von vielen Faktoren abhängig und kann sich auch bei einem Kind an zwei unterschiedlichen Tagen signifikant unterscheiden [49]. Da der primäre Fokus auf der Erkennung von relevanten SctO<sub>2</sub>-Fluktuationen in Abhängigkeit unserer Studienintervention lag, wurde die AUC ober- und unterhalb des individuellen SctO<sub>2</sub>-Medians gewählt - genauer gesagt  $\pm 5\%$  bzw.  $\pm 10\%$  Abweichung von dem individuellen SctO<sub>2</sub>-Median jedes Kindes für jede Studienepisode. Es muss erwähnt werden, dass diese Vordefinition für SctO<sub>2</sub>-Fluktuationen arbiträr gewählt wurde. Es existieren keine validen korrelierenden Daten von Schweregrad (Tiefe und Dauer) der SctO<sub>2</sub>-Schwankungen mit klinischen Outcomes bei Frühgeborenen. Abbildung 13 dient der Erläuterung der AUC.



**Abbildung 13:** Schematische Darstellung der Ermittlung der Area under the Curve (AUC). Dargestellt sind beispielhafte Werte zerebralen Gewebeoxygenierung (SctO<sub>2</sub>) über 16 min, wie sie eines der Studienkinder aufweisen könnte. Der individuelle SctO<sub>2</sub>-Median beträgt im Beispiel 63 %, sodass sich bei einem Schwellenwert von  $\pm 5\%$  eine normale Schwankungsbreite zwischen 58 % und 68 % ergibt. Die hellblaue Schraffur zeigt die Fläche mit Abweichungen vom  $\pm 5\%$  Schwellenwert, die dunkelblaue Schraffur vom  $\pm 10\%$  Schwellenwert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientendaten

Es wurden geplante 24 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich um besonders kleine und unreife Frühgeborene mit atemanaleptischer Therapie und supplementärem Sauerstoffbedarf unter nasaler CPAP-Therapie. Der PEEP war bedarfsgerecht für die Kinder eingestellt und variierte innerhalb der Kohorte. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren die Frühgeborenen ungefähr 4 Wochen alt. Es gab weder Drop-outs noch Änderungen der Co-Interventionen. Die demographischen Variablen der Studienprobanden sind in Tabelle 2 dargestellt.

Für alle im Folgenden dargestellten Tabellen und Abbildungen gilt n=24.

**Tabelle 2: Übersicht über die Baseline-Daten und demographischen Charakteristika der Studienprobanden. Präsentation der Werte als Median (Range) oder absolute Häufigkeit. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

Gestationsalter (Wochen)	25 (22 - 28)
Geburtsgewicht (Gramm)	695 (330 - 1440)
Weiblich, n	11
Zwilling, n	6
Postnatales Alter bei Studieneintritt (Tage)	27 (12 - 85)
Gewicht bei Studieneintritt (Gramm)	1060 (640 - 2480)
Nasaler CPAP bei Studieneintritt, n	24
PEEP bei Studieneintritt (cmH <sub>2</sub> O)	5,5 (5,0 - 7,0)
Coffein, n	24
Coffein (mg/kgKG/d)	20 (8 - 25)
Dopram, n	6
Dopram (mg/kgKG/d)	23 (14 - 36)
FiO <sub>2</sub> bei Studieneintritt	0,28 (0,23 - 0,42)
Hämatokrit bei Studieneintritt (%)	35 (25 - 46)
Patienten-Pflegekraft-Ratio 2:1, n	24

CPAP, continuous positive airway pressure; d, Tag; FiO<sub>2</sub>, inspiratorische Sauerstofffraktion; KG, Körpergewicht; PEEP, positive end expiratory pressure

### 3.2 Beatmungsparameter

Es wurde ein sNIPPV-Modus mit mandatorischer Beatmungsfrequenz verwendet. Tabelle 3 liefert die verwendeten Beatmungsparameter.

**Tabelle 3: Übersicht über die eingestellten Beatmungsparameter während der Studie. Präsentation der Werte als Median (Range). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

PIP (cmH <sub>2</sub> O)	15,5 (15,0 - 17,0)
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5,5 (5,0 - 7,0)
MAP Ti lang (cmH <sub>2</sub> O)	8,1 (7,8 - 9,7)
MAP Ti kurz (cmH <sub>2</sub> O)	7,0 (6,6 - 8,3)
Beatmungsfrequenz (1/min)	40

MAP, mean airway pressure; PEEP, positive end expiratory pressure; PIP, peak inspiratory pressure; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec

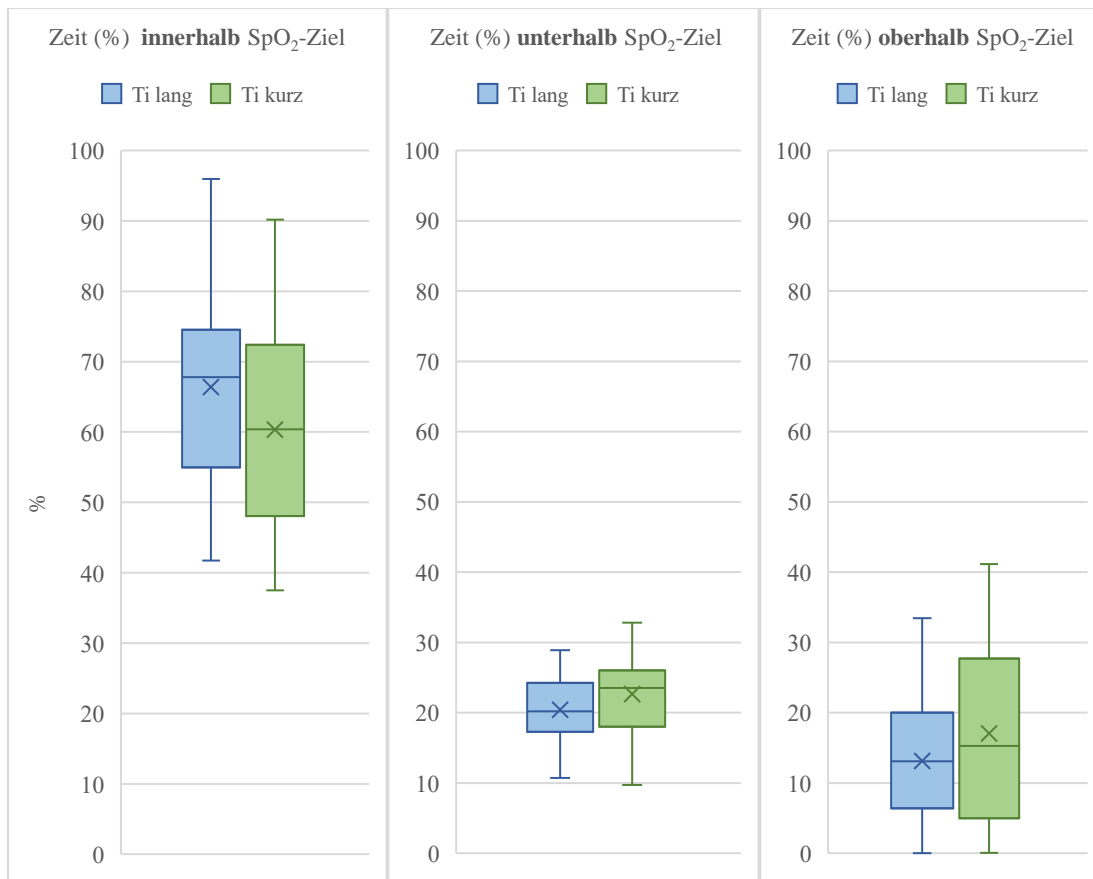
### 3.3 SpO<sub>2</sub>-Zielkriterien

Tabelle 4 sowie die Abbildungen 14 und 17 liefern die Ergebnisse für das primäre Zielkriterium (prozentualer Zeitanteil mit SpO<sub>2</sub> im Zielbereich von 88 % - 95 % bzw.  $\geq$  88 % mit FiO<sub>2</sub> = 0,21) für alle Studienprobanden und beide Studienphasen. Im Gesamtkollektiv verbrachten die Studienprobanden in der Studienphase mit langer Inspirationszeit signifikant mehr prozentualen Zeitanteil im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich als in der Studienphase mit kurzer Inspirationszeit (66,41 % vs. 60,33 %; p = 0,02). Hinsichtlich der sekundären pulsoxymetrischen Zielkriterien, wie dem prozentualen Zeitanteil in Hypoxämie (SpO<sub>2</sub> < 88 %) oder Hyperoxämie (SpO<sub>2</sub> > 95 % unter Sauerstofftherapie), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch der prozentuale Anteil in sehr schwerer Hypoxämie (SpO<sub>2</sub> < 70 %) unterschied sich zwischen den beiden Studienphasen nicht signifikant. Mittelwerte und der Variationskoeffizient hinsichtlich der SpO<sub>2</sub>-Werte waren vergleichbar zwischen den beiden Studienphasen.

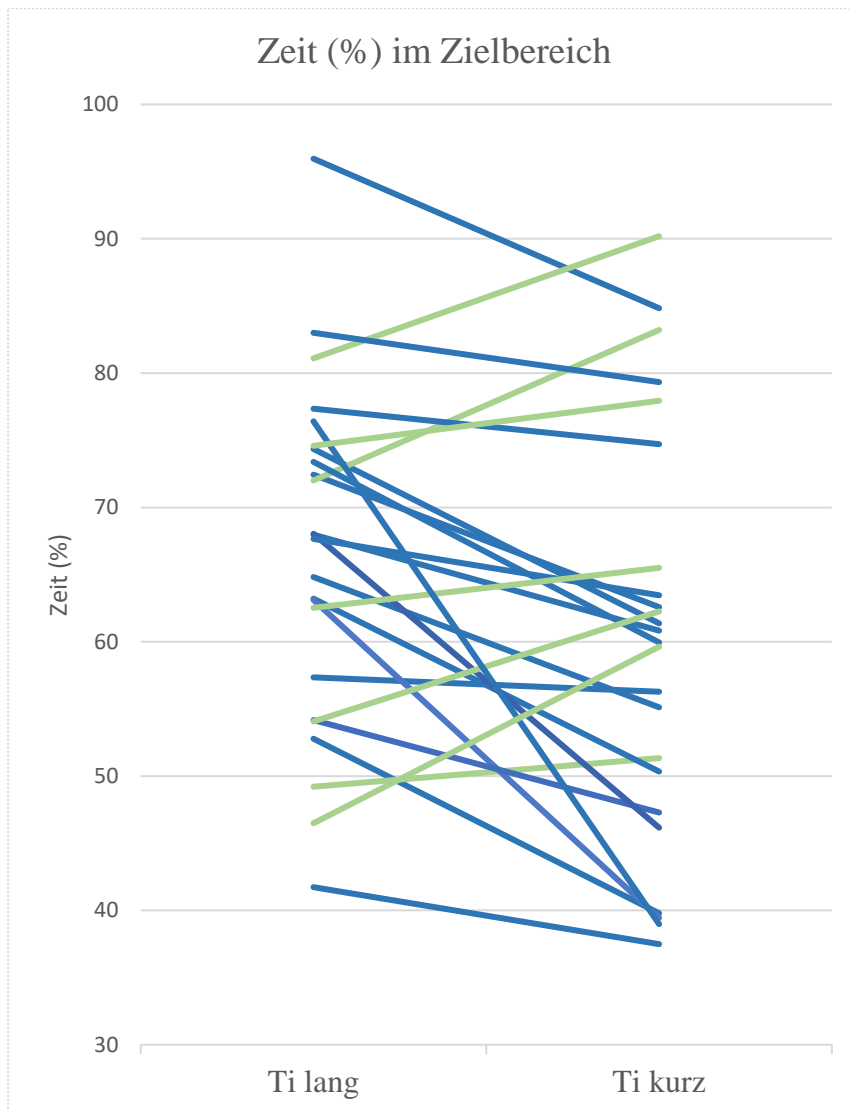
**Tabelle 4: Vergleich der prozentualen Zeitanteile inner-, ober- und unterhalb des SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (SpO<sub>2</sub> 88 % - 95 % bzw.  $\geq$  88 % mit FiO<sub>2</sub> = 0,21) zwischen den Studienphasen. Präsentation der Werte als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

	Ti lang	Ti kurz	p-Wert
Zeit (%) SpO <sub>2</sub> 88 % - 95 % bzw. $\geq$ 88 % mit FiO <sub>2</sub> = 0,21	66,41 ( $\pm$ 12,76)	60,33 ( $\pm$ 15,28)	<b>0,02*</b>
Zeit (%) SpO <sub>2</sub> < 88 %	20,48 ( $\pm$ 6,27)	22,63 ( $\pm$ 5,81)	0,12*
Zeit (%) SpO <sub>2</sub> > 95 % mit FiO <sub>2</sub> > 0,21	13,13 ( $\pm$ 9,05)	17,05 ( $\pm$ 12,37)	0,10*
Zeit (%) SpO <sub>2</sub> < 80 %	4,45 ( $\pm$ 3,38)	5,53 ( $\pm$ 3,93)	0,10*
Zeit (%) SpO <sub>2</sub> < 70 %	1,01 ( $\pm$ 1,29)	1,52 ( $\pm$ 1,87)	0,11*
SpO <sub>2</sub> Mittelwert (%)	90,92 ( $\pm$ 1,22)	90,69 ( $\pm$ 1,11)	0,43*
SpO <sub>2</sub> -Variationskoeffizient	0,06 ( $\pm$ 0,02)	0,07 ( $\pm$ 0,02)	-

FiO<sub>2</sub>, inspiratorische Sauerstofffraktion; SpO<sub>2</sub>, Sauerstoffsättigung; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec; \* gepaarter t-Test

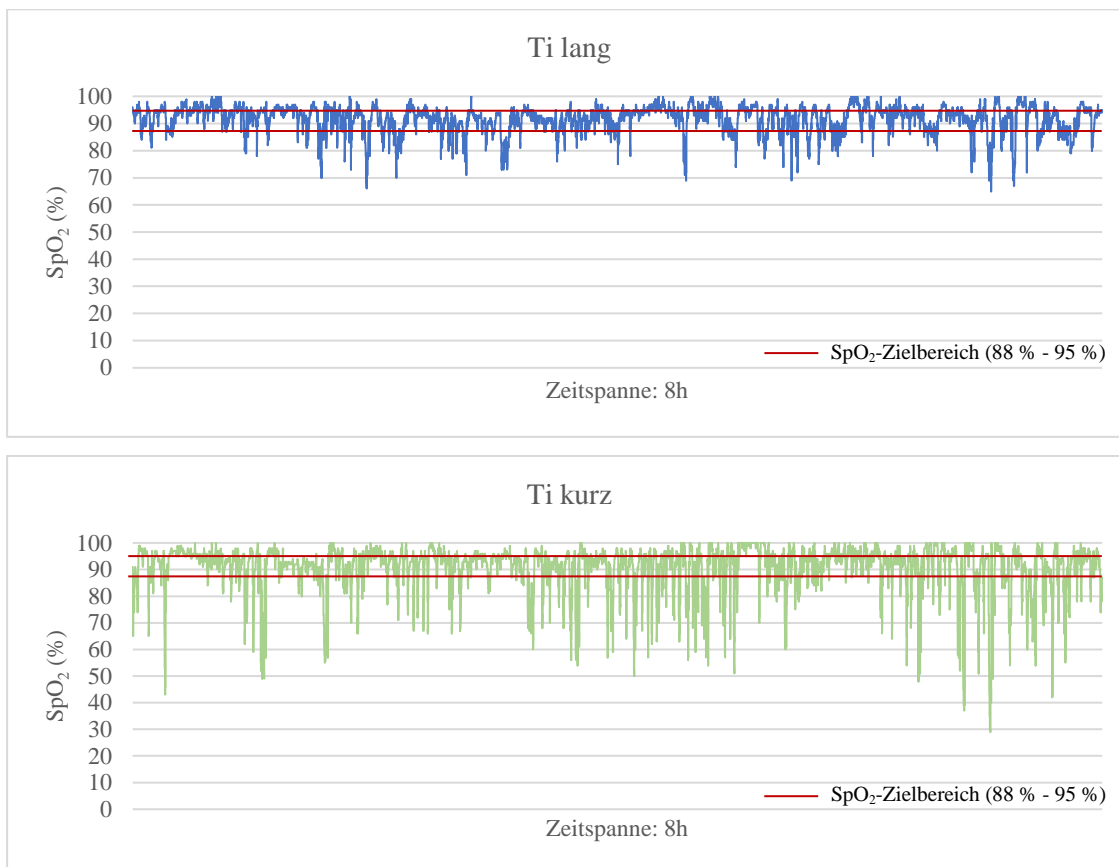


**Abbildung 14:** Boxplots der prozentualen Zeitanteile jeweils innerhalb, unterhalb und oberhalb des definierten Sauerstoffsättigungszielbereichs (SpO<sub>2</sub> 88 % - 95 % bzw. ≥ 88 % mit FiO<sub>2</sub> = 0,21). Links in blau mit langer Inspirationszeit (Ti = 0,6 sec) und rechts in grün mit kurzer Inspirationszeit (Ti = 0,3 sec). Eine Box wird jeweils durch das obere und untere Quartil begrenzt, die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert und das Kreuz dem Median. Die Whisker stellen jeweils das Maximum und Minimum dar. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.



**Abbildung 15: Vergleichende Übersicht über den prozentualen Zeitanteil im Sauerstoffsättigungszielbereich ( $\text{SpO}_2$  88 % - 95 % bzw.  $\geq 88$  mit  $\text{FiO}_2 = 0,21$ ) für jedes Kind, jeweils für die Studienepisode mit langer ( $T_i = 0,6$  sec) und kurzer ( $T_i = 0,3$  sec) Inspirationszeit. Eine Linie präsentiert jeweils ein Kind. Die blauen absteigenden Linien präsentieren den Vorteil von langer Inspirationszeit - die grünen aufsteigenden Linien von kurzer Inspirationszeit. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

Abbildung 15 zeigt für jedes individuelle Studienkind das Ergebnis für das primäre Zielkriterium (prozentualer Zeitanteil im  $\text{SpO}_2$ -Zielbereich von 88 % - 95 % bzw.  $\geq 88$  % mit  $\text{FiO}_2 = 0,21$ ) jeweils für die lange und kurze Inspirationszeit im direkten Vergleich. 17 Kinder haben unter langer Inspirationszeit einen Benefit bzgl. des primären Zielkriteriums im Vergleich zur kurzen Inspirationszeit gezeigt (Darstellung in blau). Dagegen haben 7 Kinder in der Studienphase mit kurzer Inspirationszeit mehr Zeit im  $\text{SpO}_2$ -Zielbereich verbracht (Darstellung in grün).



**Abbildung 16:** Vergleich der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung eines exemplarischen Studienprobanden (Nr. 8) mit häufigen Schwankungen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung zwischen den jeweils achtstündigen Studienepisoden mit langer ( $T_i = 0,6$  sec; obere Darstellung in blau) und kurzer ( $T_i = 0,3$  sec; untere Darstellung in grün) Inspirationszeit. Der SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (88 % - 95 %) wird durch die roten Linien dargestellt. Die Daten wurden bei einem Frühgeborenen am Universitätsklinikum Gießen 2020 erhoben.

Der Studienproband, dessen SpO<sub>2</sub>-Daten in Abbildung 16 dargestellt sind, weist mit einem Unterschied von 12,87 % (63,21 % vs. 50,34 %) einen der gravierendsten Unterschiede zugunsten der langen Inspirationszeit auf und wurde daher zur Veranschaulichung ausgewählt. Das Kind erhielt eine kontinuierliche Sauerstofftherapie, sodass sein SpO<sub>2</sub>-Zielbereich bei 88 % - 95 % lag. Während unter langer Inspirationszeit die SpO<sub>2</sub>-Marke von 70 % kaum unterschritten wurde, geschah dies unter kurzer Inspirationszeit im Schnitt 8-mal pro Stunde. Der Benefit der langen Inspirationszeit spiegelte sich bei diesem Studienpatienten in den prozentualen Zeitanteilen oberhalb (20,05 % vs. 28,72 %) und unterhalb (16,74 % vs. 20,93 %) des SpO<sub>2</sub>-Zielbereichs, im Sauerstoffbedarf (26,1 % vs. 31,9 %) und der Häufigkeit manueller FiO<sub>2</sub>-Adjustierungen (4,01/h vs. 6,68/h) wider.

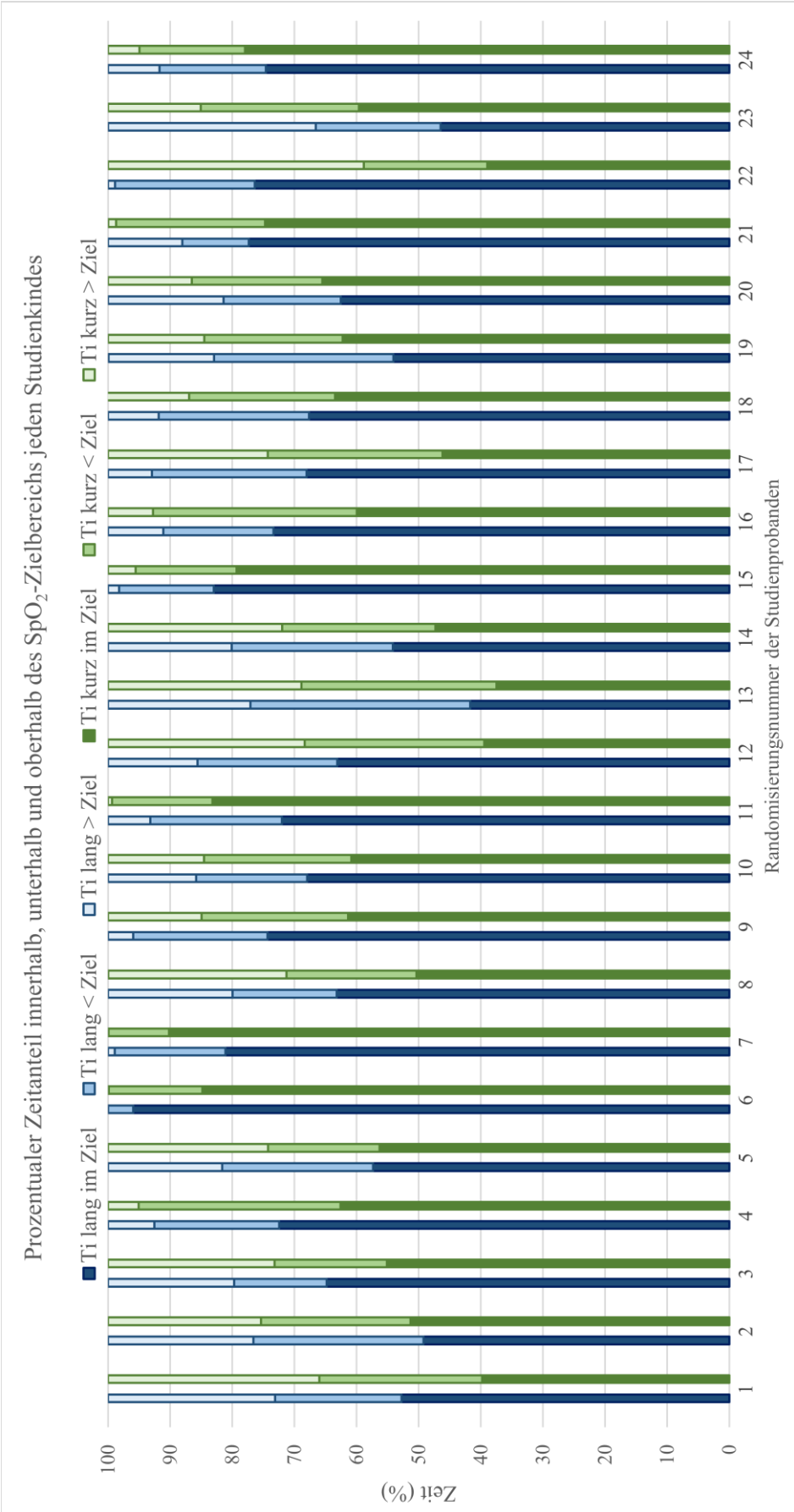


Abbildung 17

Gestapelte Säulendiagramme zur Darstellung der unterschiedlichen prozentualen Zeitanteile inner-, unter-, und oberhalb der SpO<sub>2</sub>-Zielbereiche (SpO<sub>2</sub> 88%-95% bzw. ≥88% mit FiO<sub>2</sub> = 0,21) zwischen den Studienphasen und für jeden Studienprobanden. Blaue Säulendiagramme für die lange (0,6 sec) und grüne für die kurze Inspirationszeit (0,3 sec). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.

In Tabelle 5 sind die Häufigkeiten von unterschiedlich langen hypoxämischen Phasen in den beiden Studienphasen dargestellt. Während sich bei den kürzeren HE ( $\text{SpO}_2 < 88\%$  für  $> 10\text{ sec}$ ,  $> 30\text{ sec}$ ,  $> 60\text{ sec}$  und  $> 120\text{ sec}$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienepisoden zeigten, waren sehr lange HE ( $\text{SpO}_2 < 88\%$  für  $> 180\text{ sec}$ ) signifikant häufiger in der Phase mit kürzerer Inspirationszeit. Dieses Phänomen zeigte sich auch bei den sehr seltenen schweren prolongierten Hypoxämien ( $\text{SpO}_2 < 80\%$  für  $> 180\text{ sec}$ ).

**Tabelle 5: Darstellung der Anzahl (n) unterschiedlich langer hypoxämischer Episoden pro Stunde in verschiedenen Schweregraden und im Vergleich zwischen den beiden Studienphasen. Präsentation der Werte als Median (Range). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

	Ti lang	Ti kurz	p-Wert
<b>Events (n) <math>\text{SpO}_2 &lt; 88\%</math></b>			
(> 10 sec)/h	10,9 (3,1 - 17,5)	10,8 (7,1 - 19,6)	0,46***
(> 30 sec)/h	3,7 (0,6 - 7,8)	4,3 (1,9 - 8,3)	0,68***
(> 60 sec)/h	2,4 (0,4 - 4,9)	2,4 (0,9 - 3,5)	0,90***
(> 120 sec)/h	0,5 (0,0 - 1,4)	0,6 (0,0 - 1,3)	0,37**
(> 180 sec)/h	0,1 (0,0 - 0,9)	0,2 (0,0 - 1,3)	<b>0,04**</b>
<b>Events (n) <math>\text{SpO}_2 &lt; 80\%</math></b>			
(> 10 sec)/h	3,4 (0,1 - 10,9)	3,2 (0,5 - 10,3)	0,21***
(> 30 sec)/h	0,6 (0,0 - 4,2)	0,8 (0,0 - 3,8)	0,11**
(> 60 sec)/h	0,3 (0,0 - 1,2)	0,3 (0,0 - 1,5)	0,97**
(> 120 sec)/h	0,0 (0,0 - 0,4)	0,0 (0,0 - 0,4)	0,36**
(> 180 sec)/h	0,0 (0,0 - 0,1)	0,0 (0,0 - 0,4)	<b>0,03**</b>
<b>Events <math>\text{SpO}_2 &lt; 70\%</math></b>			
(> 10 sec)/h	0,5 (0,0 - 5,0)	0,6 (0,0 - 6,6)	0,39**
(> 30 sec)/h	0,1 (0,0 - 1,1)	0,2 (0,0 - 1,7)	0,39**
(> 60 sec)/h	0,0 (0,0 - 0,6)	0,0 (0,0 - 0,9)	0,33**
(> 120 sec)/h	-	-	-
(> 180 sec)/h	-	-	-

$\text{SpO}_2$ , Sauerstoffsättigung; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec;

\*\* Wilcoxon signed rank test with continuity correction; \*\*\* Wilcoxon signed rank exact test

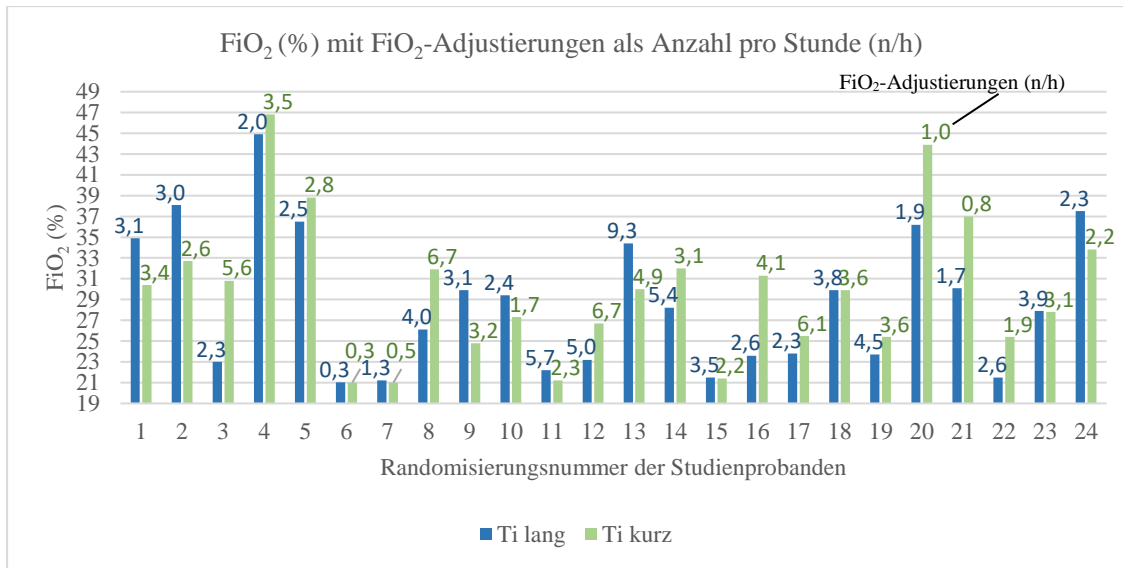
### 3.4 Sekundäre Vitalparameter und FiO<sub>2</sub>-Daten

In Tabelle 6 sind die sekundären Vitalparameter und FiO<sub>2</sub>-Daten aufgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienphasen festgestellt werden.

**Tabelle 6: Vergleichende Darstellung der Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF), Anzahl von Bradykardien pro Stunde (n/h) mit einer HF < 100/min, des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO<sub>2</sub>), der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) sowie manueller FiO<sub>2</sub>-Adjustierungshäufigkeit zwischen den beiden Studienphasen. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

	Ti lang	Ti kurz	p-Wert
AF/min, MW (±SD)	48,72 (±9,00)	50,12 (±9,20)	0,37*
HF/min, MW (±SD)	166,8 (±10,5)	167,5 (±10,5)	0,61*
Bradykardien > 10 sec (n/h), Median (Range)	0,13 (0,00 - 0,89)	0,13 (0,00 - 2,46)	0,51**
Bradykardien > 30 sec (n/h), Median (Range)	0,00 (0,00 - 0,26)	0,00 (0,00 - 0,74)	0,73**
pCO <sub>2</sub> (mmHg), MW (±SD)	58,97 (±7,57)	60,00 (±7,22)	0,30*
FiO <sub>2</sub> (%), MW (±SD)	28,70 (±6,69)	29,87 (±6,79)	0,18*
FiO <sub>2</sub> -Justierungen (n/h), Median (Range)	2,81 (0,25 - 9,27)	3,09 (0,25 - 6,73)	0,57**

AF, Atemfrequenz; FiO<sub>2</sub>, inspiratorische Sauerstofffraktion; HF, Herzfrequenz; pCO<sub>2</sub>, Kohlendioxidpartialdruck (transkutan); Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec; \*gepaarter t-Test, \*\* Wilcoxon signed rank test with continuity correction



**Abbildung 18:** Säulendiagramme der durchschnittlichen Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) mit darüberliegend der jeweiligen manuellen FiO<sub>2</sub>-Adjustierungen als Anzahl pro Stunde (n/h) für jedes Studienkind und im Vergleich zwischen den beiden Studienphasen. Blaue Säulen für die Studienepisode mit langer Inspirationszeit (Ti = 0,6 sec) und grüne Säulen für die kurze Inspirationszeit (Ti = 0,3 sec). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.

Wie in Abbildung 18 dargestellt, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienphasen bzgl. FiO<sub>2</sub> und FiO<sub>2</sub>-Adjustierungshäufigkeit pro Stunde (n/h).

### 3.5 Sekundäres Zielkriterium: Zerebrale Gewebeoxygenierung

Bei den Ergebnissen der SctO<sub>2</sub>-Messung mittels NIRS, die in Tabelle 7 dargestellt sind, ergab sich kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 7:** Vergleich der Messergebnisse der zerebralen Gewebeoxygenierung (SctO<sub>2</sub>) mittels Nahinfrarotspektroskopie zwischen den beiden Studienphasen. Präsentation der Werte als Median (Range). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.

	Ti lang	Ti kurz	p-Werte
SctO <sub>2</sub>	68,37 (56,66 - 72,83)	68,30 (51,91 - 76,99)	0,75***
SctO <sub>2</sub> -Variationskoeffizient (± SD)	0,06 (±0,02)	0,06 (±0,02)	
Zeit (%) SctO <sub>2</sub> < 65 %	14,68 (0,91 - 99,85)	19,65 (1,33 - 98,37)	0,94***
Zeit (%) SctO <sub>2</sub> < 55 %	0,13 (0,00 - 18,65)	0,30 (0,00 - 83,29)	0,08**

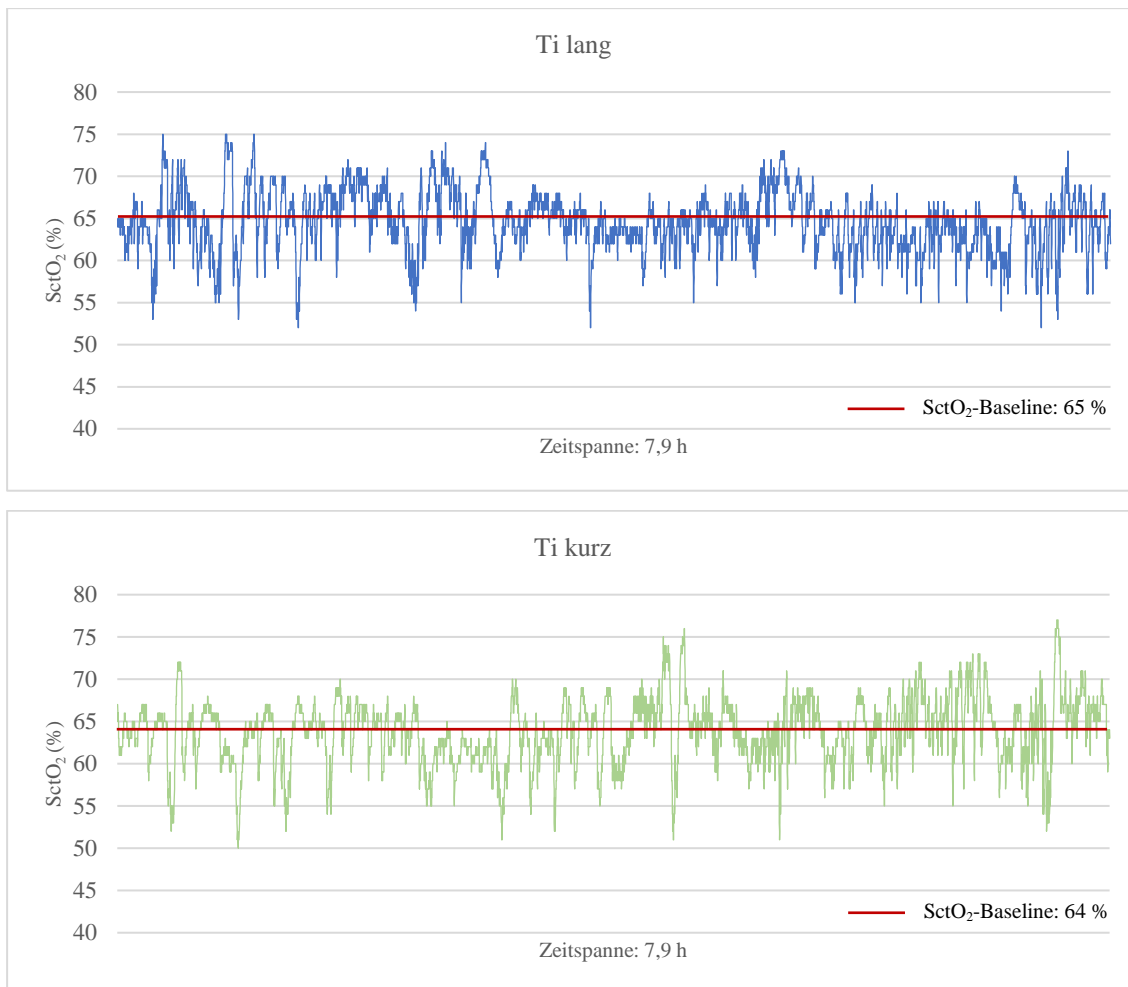
SctO<sub>2</sub>, zerebrale Gewebeoxygenierung; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec; \*\* Wilcoxon signed rank test with continuity correction; \*\*\* Wilcoxon signed rank exact test

Tabelle 8 liefert die vergleichende AUC-Analyse (s. Erläuterung im Abschnitt 2.8) der Messergebnisse der SctO<sub>2</sub> und die pro Stunde normierte Häufigkeit von Abweichungen der SctO<sub>2</sub> vom individuellen SctO<sub>2</sub>-Patientenmedian im Vergleich zwischen den beiden Studienphasen. Die AUC in Hypoxie unterhalb des Schwellenwertes von 10 % des individuellen Patientenmedians war während der langen Inspirationszeit signifikant geringer.

**Tabelle 8: Analyse der Area under the Curve (AUC) der zerebralen Gewebeoxygenierung (SctO<sub>2</sub>) und Anzahl der Abweichungen der SctO<sub>2</sub> vom individuellen Patientenmedian, jeweils im Vergleich zwischen den beiden Studienphasen. Präsentation der Werte als Median (Range). Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

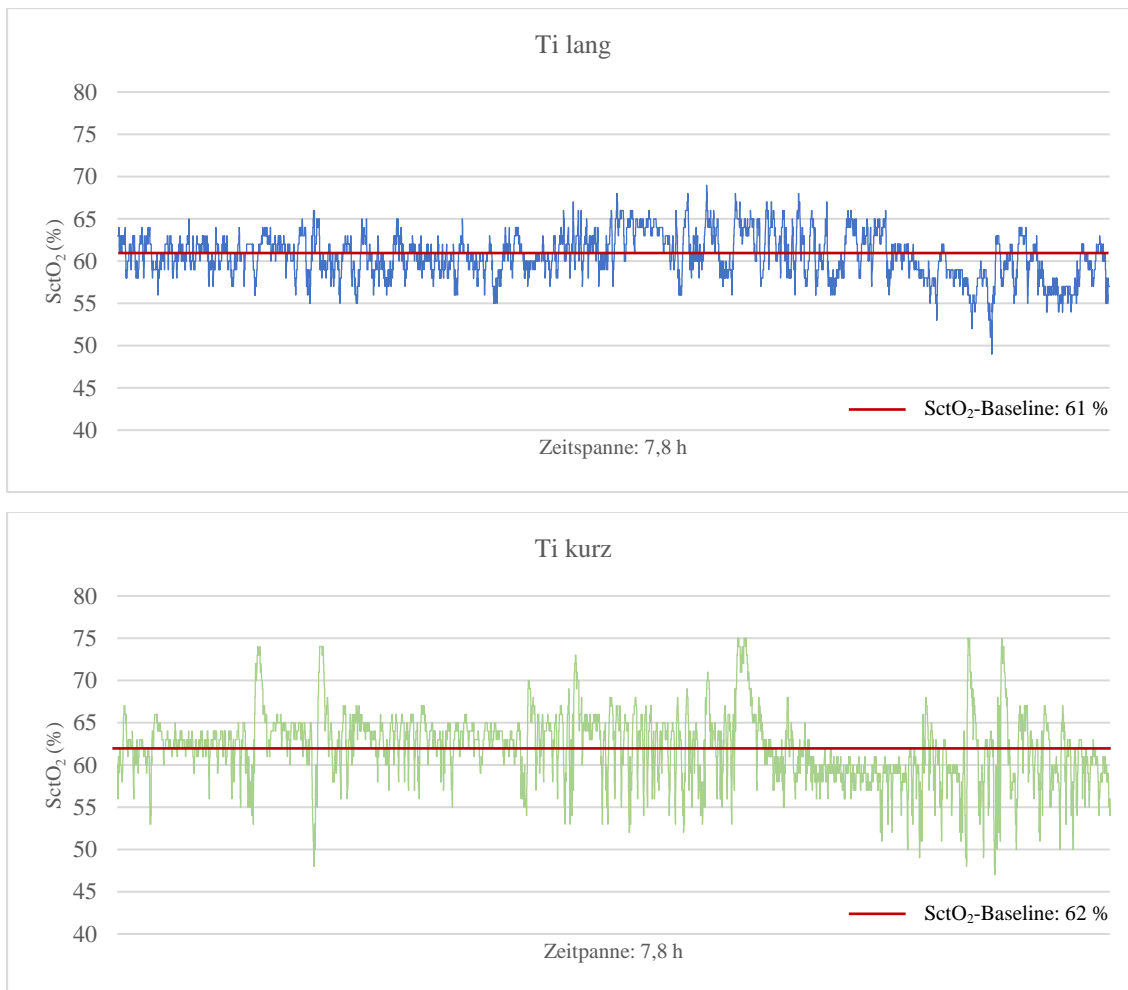
	Ti lang	Ti kurz	p-Werte
<b>AUC ((%*s)/h) SctO<sub>2</sub></b>			
> Schwellenwert 5 %	351,73 (11,52 - 5344,32)	455,04 (16,48 - 5914,81)	0,73***
> Schwellenwert 10 %	3,01 (0,00 - 2670,96)	5,35 (0,00 - 1322,08)	0,38 **
< Schwellenwert 5 %	690,10 (42,31 - 3794,43)	1003,60 (8,9 - 4064,80)	0,10***
< Schwellenwert 10 %	29,75 (0,00 - 1283,44)	71,08 (0,00 - 1474,96)	<b>0,03**</b>
<b>Anzahl Events /h SctO<sub>2</sub></b>			
> Schwellenwert 5 %	5,07 (0,25 - 16,45)	4,74 (0,38 - 12,06)	0,38***
> Schwellenwert 10 %	0,12 (0,00 - 6,69)	0,15 (0,00 - 5,32)	0,43**
< Schwellenwert 5 %	10,40 (1,48 - 28,08)	10,84 (0,66 - 25,63)	0,46***
< Schwellenwert 10 %	0,98 (0,00 - 14,17)	1,39 (0,00 - 12,28)	0,10**

AUC, Area under the Curve; SctO<sub>2</sub>, zerebrale Gewebeoxygenierung; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec; \*\* Wilcoxon signed rank test with continuity correction; \*\*\* Wilcoxon signed rank exact test



**Abbildung 19: Vergleich der zerebralen Gewebeoxygenierung zwischen den beiden Studienepisoden eines exemplarischen Studienpatienten (Nr. 23) mit häufigen Fluktuationen der zerebralen Gewebeoxygenierung über jeweils 7,9 h. Oben in blau wird die Studienepisode mit langer Inspirationszeit ( $T_i = 0,6$  sec) dargestellt, unten in grün mit kurzer Inspirationszeit ( $T_i = 0,3$  sec). Die rote Linie stellt die SctO<sub>2</sub>-Baseline für die jeweilige Studienepisode dar. Die Daten wurden bei einem Frühgeborenen am Universitätsklinikum Gießen 2021 erhoben.**

Abbildung 19 vergleicht die SctO<sub>2</sub>-Daten eines Studienpatienten zwischen den beiden Studienepisoden. Die dargestellten Daten zeigen, dass die Abweichungen von der SctO<sub>2</sub>-Baseline jeweils durchaus erkennbar sind, zwischen den Studienepisoden jedoch nur geringfügig variieren. Auch die SctO<sub>2</sub>-Baseline ist mit 65 % vs. 64 % vergleichbar.



**Abbildung 20: Vergleich der zerebralen Gewebeoxygenierung zwischen den beiden Studienepisoden eines exemplarischen Studienpatienten (Nr. 8) mit häufigen Fluktuationen der zerebralen Gewebeoxygenierung über jeweils 7,8 h. Oben in blau wird die Studienepisode mit langer Inspirationszeit ( $T_i = 0,6$  sec) dargestellt, unten in grün mit kurzer Inspirationszeit ( $T_i = 0,3$  sec). Die rote Linie stellt die SctO<sub>2</sub>-Baseline für die jeweilige Studienepisode dar. Die Daten wurden bei einem Frühgeborenen am Universitätsklinikum Gießen 2020 erhoben.**

Abbildung 20 zeigt von Studienpatient Nr. 8, dessen SpO<sub>2</sub>- Daten in Abbildung 16 dargestellt sind, die zugehörigen SctO<sub>2</sub>-Daten. Dieses Frühgeborene war, bezogen auf das primäre Zielkriterium, in der Phase mit langer Inspirationszeit deutlich stabiler und verbrachte 12,87 % mehr Zeit im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich.

Die SctO<sub>2</sub>-Baseline dieses Studienpatienten unterscheidet sich zwischen den beiden Studienepisoden nicht gravierend (61 % vs. 62 %). Es wird jedoch sichtbar, dass die Abweichungen von der SctO<sub>2</sub>-Baseline während der Phase mit kurzer Inspirationszeit (Spannweite SctO<sub>2</sub> 48 % - 75 %) deutlich ausgeprägter sind als unter langer Inspirationszeit (Spannweite SctO<sub>2</sub> 49 % - 69 %). Zudem wird die SctO<sub>2</sub>-Marke von 55 % unter langer Inspirationszeit kaum unterschritten, während dies unter kurzer

Inspirationszeit ca. 5,6-mal pro Stunde erfolgt. Zur Veranschaulichung wurde hier ein Extrembeispiel gewählt.

### 3.6 Silverman-Anderson Score (SAS) und Bauchumfangmessung

Um den Grad der Atemarbeit unmittelbar vor und am Ende jeder Studienphase zu objektivieren, fand der SAS Anwendung. Nach der Studienphase mit längerer Inspirationszeit war der Grad der Änderung der Atemarbeit signifikant niedriger als nach der Studienphase mit kurzer Inspirationszeit (s. Tabelle 9).

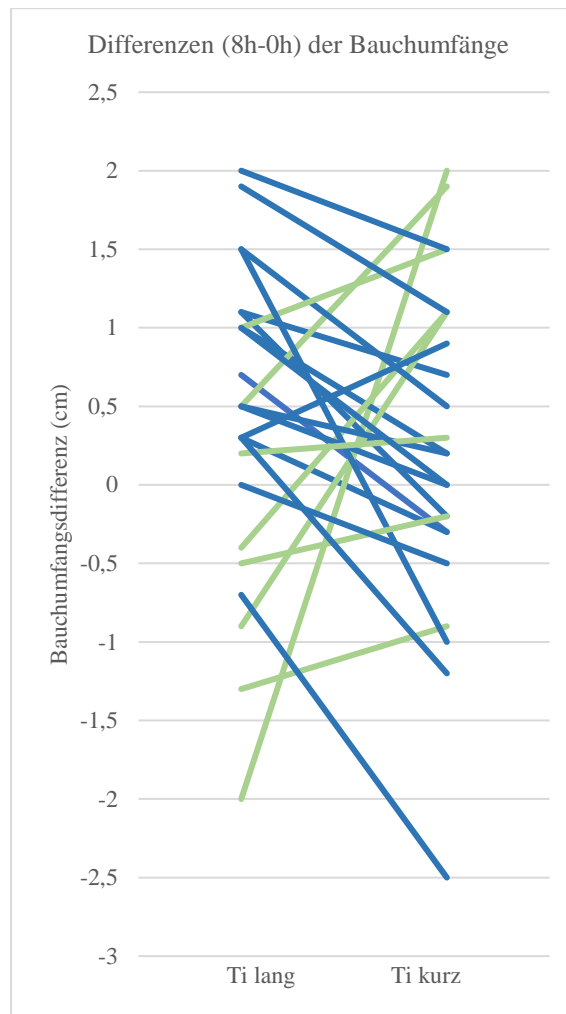
Zum Vergleich der intraabdominellen Luft in Abhängigkeit der Studienintervention wurde der Bauchumfang der Kinder standardisiert gemessen; es ergab sich kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Silverman-Anderson-Score (SAS) und Bauchumfangmessung mit jeweiliger Differenz; Erhebung jeweils unmittelbar vor jeder Studienphase (0h) und kurz vor Ende jeder Studienphase (8h). Präsentation der Werte als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung) Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

	Ti lang	Ti kurz	p-Wert
SAS 0h	2,08 ( $\pm$ 1,18)	1,79 ( $\pm$ 0,88)	0,07*
SAS 8h	1,83( $\pm$ 0.82)	1,96 ( $\pm$ 0,75)	0,19*
SAS-Differenz (0h zu 8h)	-0,25 ( $\pm$ 0,53)	0,17 ( $\pm$ 0,48)	<b>0,01*</b>
Bauchumfang (cm) 0h	25,46 ( $\pm$ 3,41)	25,56 ( $\pm$ 3,47)	0,61*
Bauchumfang (cm) 8h	25,86 ( $\pm$ 3,52)	25,78 ( $\pm$ 3,46)	0,71*
Bauchumfang (cm) Differenz (0h zu 8h)	0,40 ( $\pm$ 0,99)	0,25 ( $\pm$ 1,06)	0,59*

SAS, Silverman-Anderson Score; Ti kurz, Inspirationszeit = 0,3 sec; Ti lang, Inspirationszeit = 0,6 sec;

\*gepaarter t-Test



**Abbildung 21: Vergleich der Differenzen der Bauchumfänge (Messzeitpunkte: 0h und 8h) jeweils für die Studienphase mit langer ( $T_i = 0,6$  sec) und mit kurzer Inspirationszeit ( $T_i = 0,3$  sec) für jeden Studienprobanden. Eine Linie präsentiert jeweils ein Kind. Blaue Linien zeigen eine größere Bauchumfangszunahme am Ende der langen Inspirationszeit; grüne Linien zeigen eine größere Bauchumfangszunahme am Ende der kurzen Inspirationszeit. Die Daten wurden bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung am Universitätsklinikum Gießen 2020 bis 2021 erhoben.**

Abbildung 21 zeigt, dass 16 Studienprobanden nach der Studienepisode mit langer Inspirationszeit eine größere Bauchumfangszunahme hatten als nach der Studienepisode mit kurzer Inspirationszeit. 8 Studienprobanden hatten nach der Studienepisode mit kurzer Inspirationszeit eine größere Bauchumfangszunahme. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,59$ ).

## 4 Diskussion

Die im letzten Jahrzehnt zunehmende Überlebensrate und verbesserte Versorgungsqualität extrem unreifer Frühgeborener konfrontiert die Frühgeborenenmedizin mit neuen Herausforderungen [3]. Die invasive maschinelle Beatmung, die über Jahrzehnte als zwingend überlebensnotwendige Maßnahme angesehen wurde, ist weitgehend, insbesondere bei Frühgeborenen ab der 26+0 SSW, durch nichtinvasive Beatmungsstrategien ersetzt worden. Nichtinvasive Beatmungsverfahren wie die nasale CPAP-Therapie oder die NIPPV-Unterstützung werden allerdings immer häufiger zur Stabilisierung der Frühgeborenen jenseits der Phase des akuten Atemnotsyndroms angewendet [2].

Die NIPPV-Atemunterstützung, insbesondere in synchronisierter Form, scheint nach aktueller Studienlage einen Vorteil bei der Vermeidung von Hypoxien im Vergleich zur CPAP-Therapie zu besitzen [68]. Sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis variiert die Einstellung der Inspirationszeit bei der Anwendung der NIPPV erheblich [29][59][64][70] und der Vergleich von kurzen versus längeren Inspirationszeiten wurde im Hinblick auf das Thema SpO<sub>2</sub> im Zielbereich und Vermeidung von SpO<sub>2</sub>-Fluktuationen bisher nicht wissenschaftlich untersucht.

In der hier vorgestellten Arbeit an 24 Frühgeborenen konnte in einem Cross-over-Design und einem Studienzeitraum von zweimal 8 h gezeigt werden, dass besonders unreife Frühgeborene mit noch bestehendem supplementären Sauerstoffbedarf und präexistenten ausgeprägten SpO<sub>2</sub>-Schwankungen mit einer längeren Inspirationszeit signifikant mehr Zeit im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich verbringen im Vergleich zu einer kürzeren Inspirationszeit. Die Zunahme der Zeit im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich konnte durch eine kombinierte Reduktion der Zeit in Hypoxie und Hyperoxie erreicht werden. Während sich kurze und mittellange hypoxische Episoden mit einer SpO<sub>2</sub> unter 88 % und unter 80 % (> 10 sec, > 30 sec, > 60 sec > 120 sec) zwischen den Studienphasen nicht unterschieden, konnte eine signifikante Reduktion von sehr langen Hypoxie-Episoden mit einer Dauer von über 180 sec bei NIPPV mit langer Inspirationszeit festgestellt werden.

In dem Studiensetting wurde bewusst in beiden Phasen eine sNIPPV mit dem gleichen PIP und PEEP, der gleichen Atemfrequenz und dem gleichen Interface gewählt, um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Zielkriterien zu ermöglichen. Die verlängerte Inspirationszeit führte jedoch zwangsweise zu einem um 1,1 cmH<sub>2</sub>O höheren mittleren

Atemwegsdruck (s. Tabelle 3). Die postulierten Mechanismen, mit denen NIPPV seine Wirkung erzielt, sind u.a. eine Stabilisierung der oberen Atemwege durch einen erhöhten mittleren Atemwegsdruck, eine effektivere Transmission von positivem Druck auf das Gasaustauschsystem (dies führt zu erhöhtem Tidalvolumen und verbesserter FRC), eine Reduktion der Atemarbeit und eine effektivere thorakoabdominelle Synchronisation im Vergleich zur standardmäßig angewendeten CPAP-Therapie [2]. Eine Erhöhung des Tidalvolumens konnte allerdings in physiologischen Studien bisher nur für die synchronisierte Form der NIPPV nachgewiesen werden, die auch in dieser Studie verwendet wurde [67]. Dennoch führen die Abwesenheit eines endotrachealen Tubus und die in der klinischen Praxis regelhaft bestehenden großen Leckagen im Bereich von Mund und Nase zur ineffektiven Drucktransmission unter NIPPV [64].

Eine mögliche Erklärung für stabilere Parameter der Oxygenierung im Rahmen der vorliegenden Studie könnte eine effektivere Drucktransmission sein, die durch eine verlängerte Druckäquilibriumsmöglichkeit bei verlängerter Inspirationszeit bedingt ist. Dass eine Erhöhung des Atemwegsdruckes, entweder in Form des kontinuierlichen Distensionsdrucks (PEEP) oder über eine erreichte Erhöhung des mittleren Atemwegsdruckes, durch Verlängerung der Inspirationszeit unter invasiver Beatmung die FRC erhöht und damit die Oxygenierung verbessert, ist bekannt und wird auch im Bereich der Neonatologie zur Lungenrekrutierung und Determinierung des optimalen Distensionsdrucks angewendet. So konnten *Vento et al.* 2021 zeigen, dass eine stufenweise Erhöhung des Atemwegsdruckes zu einer besseren Oxygenierung im Sinne einer kontinuierlich verbesserten pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen SpO<sub>2</sub> und signifikant abnehmender inspiratorischer Sauerstoffkonzentration geführt hat. In seiner Studie wurde dieses Verfahren bei Frühgeborenen mit aktivem Atemnotsyndrom unmittelbar nach Geburt und bei intubierten Kindern angewendet [82].

In der vorliegenden Studie konnten jedoch trotz eines höheren mittleren Atemwegsdruckes keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Sauerstoffkonzentration zwischen der längeren und der kürzeren Inspirationszeit nachgewiesen werden. Eine dafür unzureichende Drucktransmission, ein zu geringer Unterschied im mittleren Atemwegsdruck oder andere pathophysiologische Ursachen für den erforderlichen Sauerstoffbedarf im Rahmen der Studie könnten hierfür verantwortlich sein.

Ob eine effektivere Drucktransmission unter verlängerter Inspirationszeit während NIPPV auch zu einer besseren Belüftung der Lunge führt, ist eine sinnvolle Fragestellung und sollte in zukünftigen Studien mithilfe nichtinvasiver Messmethoden wie der

elektronischen Impedanztomographie, die eine Echtzeitdarstellung der Lungenbelüftung ermöglicht, und/oder einer kontinuierlichen pharyngealen Druckmesssonde überprüft werden. Diese Messmethoden sind in physiologischen Studien an Frühgeborenen bereits validiert worden [83][84], jedoch in diesem Studiensetting aufgrund des bereits umfangreichen Monitorings und Handlings als zu belastend angesehen worden (z.B. die zusätzliche Anlage einer individualisierten Magensonde mit Druckmesssonde).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse sollte die entwicklungsabhängige Lungenpathologie nicht vernachlässigt werden. Diese unterscheidet sich bei Geburt grundlegend von einer sich entwickelnden chronischen Lungenerkrankung von Frühgeborenen, wie sie in vorliegender Studie untersucht wurden [85]. Die Compliance dieser Lungen wird mit zunehmendem postnatalem Alter bei zunehmend mikro-, und oft auch makroskopisch emphysematisch veränderter Lungenstruktur besser, ebenso der Grad der Lungenbelüftung, aber nicht im gleichen Maße, wie bei der Entwicklung einer gesunden Lunge [73]. In diesen Fällen liegt die Ursache der Oxygenierungsstörung oft nicht allein in einem Verlust der FRC [33], dem u.a. mit der verlängerten Inspirationszeit entgegengewirkt werden sollte. Vielmehr ist eine Oxygenierungsstörung hier multifaktoriell bedingt, beispielsweise durch eine pulmonalvaskuläre Gefäßrarefizierung, die mit der Entwicklung einer BPD nahezu regelhaft einhergeht [10].

Im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Eigenschaften der BPD-Lunge des Frühgeborenen sei im Kontext der Wahl der Inspirationszeiten bei maschineller Beatmung auf die Empfehlungen von *Sheperd et al.* aus dem Jahre 2016 verwiesen. Hier wird, basierend auf der Pathophysiologie der etablierten oder sich entwickelnden BPD, auf die Mehrkompartimenten-Eigenschaften aufmerksam gemacht. Die emphysematisch veränderte BPD-Lunge besitzt hinsichtlich der Compliance und der resistiven Eigenschaften sehr heterogene Kompartimente, wobei die Anzahl der sog. Slow-spaces mit guter Compliance aber hoher Resistance deutlich überwiegen. Diese Lungenkompartimente benötigen für einen effektiven Gasaustausch eine effektive Füllung, die fast ausschließlich durch eine deutlich verlängerte Inspirationszeit zu erreichen ist. Die Entleerungseigenschaften dieser Kompartimente verhalten sich in gleicher Weise. Die Zeit für ein effektives Unloading der Lunge ist deutlich länger als in den bei BPD-Patienten kaum noch existenten Fast-spaces, die sich umgekehrt durch eine schnelle Be- und Entlüftung auszeichnen [72]. Dies könnte die stabilere Oxygenierung mit mehr Zeit im Zielbereich unter prolongierter Inspirationszeit erklären.

Umgekehrt konnte bei diesem Kollektiv aber keine effektivere Ventilation, im Sinne einer signifikant besseren, transkutan gemessenen CO<sub>2</sub>-Elimination erkannt werden. Dies ist durch die o.g. Lungeneigenschaften jedoch gut erklärbar. Die in beiden Studienphasen gleich gewählte mandatorische Atemfrequenz führt in diesem Fall bei verlängerter Inspirationszeit zu einer deutlich verkürzten Ausatemzeit. In der Folge kann es zu sogenannten Air-Trapping-Zuständen kommen, die primär Determinanten der CO<sub>2</sub>-Elimination negativ beeinflussen [86]. Aufgrund des mittleren GA des Patientenkollektivs (geboren mit 22 - 28 SSW) kann angenommen werden, dass die gerade beschriebenen pathophysiologischen Lungeneigenschaften für den Großteil der Probanden zutreffen. Sollte in der klinischen Praxis das übergeordnete Ziel eine CO<sub>2</sub>-Elimination bei bestehender Hyperkapnie sein, so eignen sich andere nichtinvasive Beatmungssettings, beispielsweise die nasale Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung [87].

Es ist unklar, ob diese Intervention auch bei Frühgeborenen in einem sehr frühen postnatalen Alter angewendet werden kann. Bei ihnen liegt pathophysiologisch eine völlig andere Form der Lungenerkrankung vor. Bei einer Atemnotsyndrom-Lunge werden durch einen bestehenden Surfactant-Mangel Atelektasen gefördert. Daher zeichnet sich eine solche Lunge vor allem durch ein vermindertes Lungenvolumen mit einer generell reduzierten Compliance aus. Therapeutisch profitieren diese Frühgeborenen vor allem von einer pränatalen Steroid- oder postnatalen Surfactant-Gabe [32]. Ob eine Verlängerung der Inspirationszeit in diesem Fall hilfreich ist, bleibt vorerst ungewiss.

Zwischen den beiden Studieninterventionen wurde bzgl. des primären Zielkriteriums ein Unterschied von ca. 6 % zugunsten der längeren Inspirationszeit gefunden. In dem Studienzeitraum von 8 h pro Studienphase bedeuten diese 6 % ca. 29 min mehr Zeit in dem gewählten SpO<sub>2</sub>-Zielbereich, pro Tag wären es 1,5 h. Darüber hinaus traten prolongierte Events mit einer SpO<sub>2</sub> unter 88 % für mehr als 180 sec während der langen Inspirationszeit signifikant seltener auf (hochgerechnet 2,4 Events pro Tag vs. 4,8 Events pro Tag). Diese Ergebnisse verdeutlichen, welche potenziellen Benefits die Verlängerung der Inspirationszeit unter dauerhafter sNIPPV-Anwendung haben könnte, insbesondere bei der Betrachtung der durchschnittlichen nichtinvasiven Beatmungsdauer von Frühgeborenen der 24. SSW. Diese Zeitspanne erstreckt sich während des medizinischen Aufenthaltes laut einer Studie von *Doyle et al.* in diesem spezifischen GA auf mehr als

30 Tage [13]. Ob sich die Ergebnisse jedoch auf den gesamten postnatalen Zeitraum der intensivmedizinischen Betreuung dieser Kinder anwenden lassen, bleibt vorerst unklar. In diesem Zusammenhang sei der Canadian Oxygen Trial (COT) mit 1019 eingeschlossenen Studienkindern erwähnt. Verglichen mit der COT-Studienkohorte, die bei Geburt ein mittleres GA von 25,8 SSW hatte, zeigten sich die Frühgeborenen der vorliegenden Studie bezogen auf HE mit einer SpO<sub>2</sub> unter 80 % für mehr als 60 sec deutlich stabiler (12,1 Events pro Tag vs. 7,2 Events pro Tag [28]). Es ist zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum des COT deutlich länger war (Studieninitiierung innerhalb von 24 h postnatal bis zu einem GA von 36+0 SSW). Letzteres lässt vermuten, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie möglicherweise nicht auf den gesamten postnatalen Zeitraum anwenden lassen und die Messung der vorliegenden Studie zu einem günstigen Zeitpunkt erfolgte.

Diese Annahme steht jedoch im Kontrast zu den Ergebnissen von *Martin et al.*, da die Frühgeborenen in vorliegender Studie am ersten Studientag durchschnittlich 27 Tage alt waren und damit zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, bei dem mit den häufigsten HE zu rechnen ist [20]. Demnach ist es also sogar möglich, dass der signifikante Unterschied für das primäre Zielkriterium zu einem anderen Messzeitpunkt oder innerhalb einer stabileren Studienpopulation nicht so deutlich hervorgetreten oder gar übersehen worden wäre.

Ob die Unterschiede der vorliegenden Studie zu einem anderen Zeitpunkt noch deutlicher ausgefallen wären oder nicht einmal das Signifikanzniveau erreicht hätten, konnte diese Studie nicht beantworten und sollte in einem anderen Studiensetting überprüft werden.

Klar ist jedoch, dass der Vermeidung von prolongierten Hypoxämien im Hinblick auf die bereits beschriebene Assoziation dieser Events mit u.a. schlechterem neurologischem Outcome, ROP und BPD zukünftig größte Aufmerksamkeit geschenkt werden muss [19][24][25].

Die nahinfrarotspektroskopisch gemessenen SctO<sub>2</sub>-Werte unterschieden sich während des Aufzeichnungszeitraums hinsichtlich der AUC unterhalb eines angewendeten Schwellenwert von  $\pm 5$  % des individuellen Patientenmedians nicht signifikant (s. Tabelle 8, s. Abbildung 19). Mit dieser Methode der statistischen Auswertung wird der Beobachtung Rechnung getragen, dass der individuelle Median des Patienten sowohl messtechnisch (z.B. durch den Ort der Messsonde) als auch durch viele patientenspezifische Eigenschaften, wie den Hämatokrit, Blutdruck und einen

persistierenden Ductus arteriosus kurzfristig beeinflusst werden kann [80]. Durch die gewählte Analysemethode, die bereits von einer anderen Arbeitsgruppe in gleicher Weise verwendet wurde, bleiben die SctO<sub>2</sub>-Schwankungen um den jeweiligen individuellen SctO<sub>2</sub>-Median jedoch vergleichbar [19].

Dennoch war das Ergebnis der nahinfrarotspektroskopisch gemessenen SctO<sub>2</sub>-Werte aufgrund der gravierenden Unterschiede bei den Werten der Pulsoxymetrie zunächst überraschend. *Mayer et al.* demonstrierten in diesem Zusammenhang, dass eine starke Korrelation der SctO<sub>2</sub>-Werte mit den korrespondierend gemessenen SpO<sub>2</sub>-Werten existiert, wobei das Ausmaß der SpO<sub>2</sub>-Schwankungen den SctO<sub>2</sub>-Schwankungen um die individuelle SctO<sub>2</sub>-Baseline in deutlich geringerem Ausmaß folgt [88]. Ähnlich dazu sind die Ergebnisse einer früheren Arbeit, in der die Tiefe und Dauer einer zerebralen Entsättigung weder mit der SctO<sub>2</sub>- oder SpO<sub>2</sub>-Baseline noch mit dem Hämatokrit korreliert werden konnten [50]. Sowohl *Schmid et al.* als auch *Waitz et al.* spekulieren, dass ab einem gewissen postnatalen Alter autoregulative Mechanismen existieren, die es dem Frühgeborenen ermöglichen, schweren HE durch Anpassung der zerebralen Perfusion oder effektiverer Sauerstoffausschöpfung zu entkommen [50][19].

Diese vermuteten autoregulativen Mechanismen konnten dank des multimodalen Signalmonitorings auch bettseitig beobachtet werden, sodass an dieser Stelle auch auf Abbildung 7 verwiesen sei, welche die Hypothese von *Schmid et al.* und *Waitz et al.* unterstützt. Gezeigt wird ein Foto des Studienbildschirms während einer Studienphase mit den Aufzeichnungsparametern des Masimo Root<sup>®</sup> with O3<sup>®</sup>, der simultan SpO<sub>2</sub>, Puls und SctO<sub>2</sub> misst. Es wurde ein exemplarisches HE festgehalten: ein SpO<sub>2</sub>-Abfall (individuelle Baseline bei 96 % auf minimal 50 %) mit simultaner Bradykardie (individuelle Baseline des Pulses bei 158/min auf minimal 50/min) und gleichzeitig weitgehend stabiler SctO<sub>2</sub> (individuelle Baseline bei 70 % mit Schwankung bis minimal 60 %).

Um weiter zu klären, ob sich die Anzahl an schweren HE zwischen den Versuchsgruppen unterschied, wurde der Schwellenwert von  $\pm 5$  % noch einmal auf  $\pm 10$  % erweitert. Hier konnte tatsächlich ein signifikanter Unterschied in der AUC in Hypoxie unterhalb des Schwellenwertes von 10 % des individuellen Medians festgestellt werden (s. Tabelle 8). Es ist daher möglich, dass die postulierten Kompensationsmechanismen bei profunden und prolongierten SpO<sub>2</sub>-Abfällen, die in der Gruppe der Kinder mit kurzer Inspirationszeit signifikant häufiger auftraten, ab einem bestimmten Punkt erschöpft sind. Zu dieser Vermutung passen auch die Daten des Extrembeispiels von Studienpatient Nr.

8, dessen SpO<sub>2</sub>-Daten in Abbildung 16 und die korrespondierenden SctO<sub>2</sub>-Daten in Abbildung 20 dargestellt sind. Dieser Patient zeigte bezogen auf das primäre Zielkriterium mit 12,87 % den gravierendsten Unterschied zugunsten der langen Inspirationszeit. In der Phase mit kurzer Inspirationszeit waren enorme SpO<sub>2</sub>-Fluktuationen ersichtlich, die sich auch in den SctO<sub>2</sub>-Daten widerspiegeln und auf erschöpfte Kompensationsmechanismen hinweisen.

In einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie von *Tombolini et al.* wurden Frühgeborene ohne zerebralen Gewebeschaden (keine IVH, keine PVL) in den ersten 72 Lebensstunden nahinfrarotspektroskopisch überwacht. Sie konnten nachweisen, dass die Frühgeborenen mit einer SctO<sub>2</sub> unter 55 % für mehr als 10 h innerhalb der ersten 3 Lebenstage im korrigierten Alter von 24 Monaten signifikant geringere entwicklungsneurologische Scores erreichten als Kinder ebenfalls ohne präexistenten Zerebralschaden, jedoch mit stabileren SctO<sub>2</sub>-Werten (<10 h mit SctO<sub>2</sub> < 55 %) [89].

Ob die Reduktion schwerer zerebraler Gewebehypoxien bei langen Inspirationszeiten in diesem Studienkollektiv auch einen Einfluss auf die Langzeitneurologie der Kinder hat, lässt sich aufgrund des nur kurzfristigen Studienzeitraums und der geringen Fallzahl nicht überprüfen. Darüber hinaus kann dieses Patientenkollektiv aufgrund des fortgeschrittenen postpartalen Alters nicht mit dem Patientenkollektiv von *Tombolini et al.* verglichen werden, da diese Kinder in einem vulnerablen Alter von maximal 72 Lebensstunden untersucht wurden. Hier treten die beschriebenen Zerebralschäden wie die IVH und PVL erfahrungsgemäß am häufigsten auf, während diese Komplikationen jenseits der ersten Lebenswoche kaum noch auftreten [90].

Die multizentrische SafeBoosC-III-Studie, bei der die NIRS primär zur Therapiesteuerung in den ersten 72 Lebensstunden verwendet wurde, konnte jedoch keinen Unterschied in wichtigen klinischen Kurzzeitoutcomes erkennen (IVH, BPD, ROP oder NEC) [51].

14 der 24 Frühgeborenen verbrachten in ihrer instabileren Studienphase (mit weniger Zeit innerhalb des SpO<sub>2</sub>-Zielbereichs) sowohl mehr Zeit in Hypoxie als auch in Hyperoxie. Zunächst sei hierzu erwähnt, dass die achtsekündliche Mittelungszeit des SpO<sub>2</sub>-Monitors zu einer Unterschätzung der tatsächlichen SpO<sub>2</sub>-Fluktuationen außerhalb des SpO<sub>2</sub>-Zielbereichs geführt haben könnte. Eine mögliche Begründung für das gleichzeitige Auftreten von mehr Zeit in Hypoxie und Hyperoxie könnte sein, dass es in der instabileren Phase mit häufigeren HE auch zu vermehrten iatrogenen FiO<sub>2</sub>-Overshoots

(Sauerstoffduschen) kam, um den Frühgeborenen die Erholung auf dem Weg zur Normoxie zu erleichtern. Außerdem wurde ein SpO<sub>2</sub>-Zielbereich von 8 Prozentpunkten vorgegeben, sodass bei grundsätzlich instabileren Studienkindern mit einer hohen Zahl an HE prophylaktisch eher der obere Zielbereich mit Tendenz zur Hyperoxie anvisiert worden sein könnte, um der Schwere der SpO<sub>2</sub>-Abfälle entgegenzuwirken. Allerdings steht der fehlende signifikante Unterschied in den mittleren SpO<sub>2</sub>-Werten im Widerspruch zu der voran genannten Überlegung. Daher konnte die vorliegende Studie keine zufriedenstellende Erklärung für das gleichzeitig vermehrte Auftreten von hypoxischen und hyperoxischen Phasen in der instabileren Studienphase liefern.

In vorliegendem Studiensetting fand der hausinterne Standard zur manuellen Sauerstofftitration Anwendung (s. Anlage 4), wobei die Einhaltung dieses Standards nicht überwacht wurde. Dieser Umstand muss als Limitation der Studie angesehen werden. Die Anzahl der manuellen Sauerstofftitrationen wurde allerdings systematisch dokumentiert, unterschied sich jedoch nicht relevant zwischen den beiden Studienphasen (s. Tabelle 6). Vielmehr schienen sowohl die FiO<sub>2</sub>-Adjustierungshäufigkeit als auch FiO<sub>2</sub> selbst stärker vom individuellen Studienkind als von der Studienintervention abhängig zu sein.

In einer 2015 publizierten Studie verbrachten Frühgeborene der 23. - 28. SSW um den 34. Lebensstag mit nichtinvasiver Atemunterstützung und automatisierter Sauerstoffkontrolle verglichen mit einer manuellen Sauerstofftitration zum einen signifikant mehr Zeit in einem vordefinierten SpO<sub>2</sub>-Zielbereich (SpO<sub>2</sub> 88 % - 96 %) und zum anderen signifikant weniger Zeit in Hyperoxie. Sie wiesen außerdem weniger prolongierte HE auf und es fand sich ein genereller Trend zu weniger Zeit in Hypoxie. Es gab keine Unterschiede bzgl. der SctO<sub>2</sub>-Stabilität oder im FiO<sub>2</sub>-Bedarf [19]. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der kürzlich publizierten Studie von *Schouten et al.* auch über einen prolongierten Zeitraum von 28 Tagen. Die eingeschlossenen Frühgeborenen (mittleres GA bei Geburt 25,7 SSW, mittleres Geburtsgewicht 820 g) verbrachten mit einer automatisierten Sauerstoffkontrolle signifikant mehr Zeit im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich und signifikant weniger Zeit in Hyperoxie als die Vergleichsgruppe mit einer manuellen Sauerstofftitration. Jedoch scheint dies auf Kosten eines erhöhten Zeitanteils unterhalb des SpO<sub>2</sub>-Zielbereichs innerhalb der ersten Tage nach Implementierung der automatisierten Sauerstoffkontrolle zu gehen [91].

In diesem Studiensetting war eine automatisierte Sauerstoffkontrolle nicht realisierbar. Für zukünftige vergleichbare Studien wäre eine automatisierte und damit standardisierte

Sauerstoffapplikation für eine Gegenüberstellung zweier Studienphasen jedoch wünschenswert, um interindividuelle Unterschiede des betreuenden Personals bzgl. der Sauerstofftitration vorzubeugen. Außerdem wurde das gesamte Studienkollektiv mit einer Patient-Pflege-Ratio von 2:1 versorgt und je nach Arbeitsaufkommen kann das Pflegepersonal nur unterschiedlich schnell auf Hypoxien oder Hyperoxien reagieren. Auch diesem möglichen Einfluss auf das primäre Zielkriterium könnte man mit einer automatisierten Sauerstoffkontrolle entgegenwirken. Dennoch müssen die Vor- und Nachteile dieser Methode, beispielsweise in Hinblick auf die gefundenen Ergebnisse von *Schouten et al.*, in zukünftigen Studien weiterhin untersucht werden.

Während des Beobachtungszeitraums von 8 h hat sich der Bauchumfang nach der Studienphase mit langer Inspirationszeit nicht signifikant vergrößert, jedoch gab es im Vergleich zur Anwendung der kürzeren Inspirationszeit einen Trend zur Bauchumfangszunahme. Es bleibt zu Bedenken, dass der Überwachungszeitraum vergleichsweise kurz ist. Es ist nicht absehbar, wie sich der Bauchumfang über 24 h oder einen noch längeren Zeitraum verhalten würde. Auch wenn eine Cochrane-Analyse aus 2017 unter NIPPV im Vergleich zur nasalen CPAP-Therapie keine Häufung von gastrointestinalen Nebenwirkungen ergab, wird zumindest der Begriff „CPAP-Belly-Syndrom“ als Beschreibung für die verstärkten abdominalen Distensionen unter nichtinvasiver Atemunterstützung weiterhin verwendet und in den Zusammenhang mit Nahrungsunverträglichkeit gebracht [65][92]. Darüber hinaus beschrieben *Maas et al.* 2014 die Risiken von ELBWs einen Volvulus ohne Malrotation zu entwickeln. Ein gehäuftes Auftreten zeigte sich bei Frühgeborenen, die eine intensivere nichtinvasive Atemunterstützung mit beispielsweise höheren PEEP-Leveln erhielten [93]. Unter diesen Gesichtspunkten muss eine längere Anwendungszeit von prolongierten Inspirationszeiten zumindest engmaschig evaluiert werden.

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2022 wurde u.a. der SAS, der auch in vorliegender Studie zur Erhebung des Grades der Atemnot verwendet wurde, bei Frühgeborenen unter 32+0 SSW angewandt, um Entscheidungen für oder gegen eine Entwöhnung von nichtinvasiven Atemunterstützungen zu treffen. Es zeigte sich, dass der SAS bei der Entscheidungsfindung nur eine untergeordnete Rolle spielte und die Interobserver-Übereinstimmung nur sehr gering war. Dem Studienkollektiv wurden Scores zwischen 0 und 2 Punkten, entsprechend einer geringen Atemarbeit, vergeben. Die Arbeitsgruppe

hinterfragte zum einen, ob der SAS die Atemarbeit generell zu niedrig bewertet und zum anderen, ob das Nasenflügeln (ein Beurteilungspunkt des SAS) bei Frühgeborenen, die nasale Prongs oder eine Maske tragen, überhaupt adäquat beurteilt werden kann [94].

Auch in vorliegendem Studiensetting erfolgte die Erhebung des SAS durch verschiedene Personen mit unterschiedlich langer neonatologischer Berufserfahrung. Die Frühgeborenen trugen während der Beurteilung nasale Prongs oder eine Maske und die vergebenen Scores lagen im niedrigen Bereich zwischen hauptsächlich 0 und 3 Punkten. Es ist nicht auszuschließen, dass die Interobserver-Übereinstimmung in der vorliegenden Studie ebenfalls gering ist und die vergebenen Scores die tatsächliche Atemarbeit oder eine bestehende Dyspnoe nicht widerspiegeln. Für zukünftige vergleichbare Arbeiten ist die Erhebung dieses Scores daher durch eine einzelne geschulte Person wünschenswert. Die mittels SAS erhobene signifikant niedrigere Atemarbeit unter langer Inspirationszeit muss also kritisch betrachtet werden.

Ein höherer Grad der Atemarbeit unter langer Inspirationszeit wäre theoretisch nicht auszuschließen. Die physiologische neuronale Inspirationszeit von Frühgeborenen entspricht mit 0,3 sec - 0,35 sec (errechnet aus einer durchschnittlichen Atemfrequenz von ca. 60/min und einem physiologischem 1:2-Verhältnis von Inspiration zu Expiration) der kürzeren Inspirationszeit [31]. Auch bei synchronisierten, jedoch vorgegebenen 40 Atemfrequenzen unter sNIPPV mit langer Inspirationszeit könnte ein Frühgeborenes noch während der maschinellen Inspirationsphase die Tendenz zur passiven Exhalation haben. Dies ginge wiederum mit erhöhter Atemarbeit gegen den durch die Beatmungsmaschine generierten höheren Spitzenflow während der maschinellen Inspirationsphase einher. Nichtsdestotrotz war selbst bei kritischer Betrachtung des SAS zumindest auch kein höherer Grad der Atemarbeit am Ende der Studienphase mit langer Inspirationszeit zu beobachten.

In vorliegendem Studiensetting war eine Verblindung nicht möglich, da die Beatmungsmaschine jederzeit für das behandelnde Team der neonatologischen Intensivstation uneingeschränkt zugänglich sein muss. Daher waren die Beatmungseinstellungen, inklusive der jeweiligen Inspirationszeit, ersichtlich und das ärztlich sowie pflegerisch betreuende Personal der Studienkinder war während der Studiendurchführung über die jeweilige Intervention informiert. Dies muss als mögliche

Limitation der Studie angesehen werden, denn so könnte zum Beispiel die Beurteilung des SAS unbewusst beeinflusst worden sein.

Die längere Inspirationszeit hat sich in vorliegendem Gesamtstudienkollektiv hinsichtlich des primären Zielkriteriums als signifikant vorteilhaft gezeigt, jedoch nicht bei jedem individuellen Studienkind. Während 17 von 24 Kindern unter langer Inspirationszeit mehr Zeit im SpO<sub>2</sub>-Zielbereich verbracht haben, zeigten 7 der Studienkinder - zumindest bezüglich des primären Zielkriteriums - keinen Benefit von einer längeren Inspirationszeit.

Die lange Inspirationszeit könnte aber grundsätzlich eine vielversprechende Maßnahme sein, um Kinder mit hartnäckigen und relevanten, prolongierten Hypoxämien zumindest kurzfristig zu stabilisieren.

Zur Evaluation der Auswirkung unserer Ergebnisse auf die neurologische und körperliche Entwicklung der Frühgeborenen eignen sich groß angelegte randomisierte Interventionsstudien mit einem gezielten entwicklungsneurologischen Langzeit-Follow-up.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Kleine Frühgeborene mit nichtinvasiver Atemunterstützung unterliegen erheblichen Schwankungen der Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) und der zerebralen Gewebeoxygenierung ( $\text{SctO}_2$ ), die mit neurologischen Entwicklungsverzögerungen, Bronchopulmonaler Dysplasie, der Retinopathie des Frühgeborenen und erhöhter Mortalität assoziiert sind. Die synchronisierte nasale intermittierende positive Druckbeatmung (sNIPPV) kann die Ausprägung von Hypoxämien mildern, doch bisher wurde der Einfluss unterschiedlicher Inspirationszeiten während sNIPPV auf  $\text{SpO}_2$ -Schwankungen nicht überprüft und ist Fokus dieser Arbeit.

**Methodik:** In dieser randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie erhielten 24 Frühgeborene (mittleres Gestationsalter 25 Wochen, mittleres Geburtsgewicht 695 g, mittleres Alter bei Studieneintritt 27 Tage) mit nichtinvasiver Beatmung an zwei konsekutiven Tagen über je 8 h sNIPPV mit einer langen (0,6 sec) und kurzen (0,3 sec) Inspirationszeit. Das primäre Zielkriterium war die Zeit (%) im  $\text{SpO}_2$ -Zielbereich (88 % - 95 %, bzw.  $\geq 88$  % bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) von 0,21).

**Ergebnisse:** Für das primäre Zielkriterium zeigte sich, dass die Frühgeborenen mit sNIPPV von der prolongierten Inspirationszeit profitierten und verglichen mit der kürzeren Inspirationszeit signifikant mehr Zeit im  $\text{SpO}_2$ -Zielbereich verbrachten (66,41 % vs. 60,33 %,  $p = 0,02$ ). Bei den sekundären Zielkriterien waren weitere Benefits der langen Inspirationszeit signifikant seltenere prolongierte Hypoxämien ( $> 180$  sec) in schwerer ( $\text{SpO}_2 < 88$  %) und rarer sehr schwerer Form ( $\text{SpO}_2 < 80$  %), eine signifikant verringerte Atemarbeit und für die  $\text{SctO}_2$  ergab sich eine signifikant verminderte Area under the Curve in Hypoxie unterhalb des Schwellenwerts von 10 % vom individuellen Patientenmedian. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Zeit ober- und unterhalb des  $\text{SpO}_2$ -Zielbereichs, für die mittlere  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{SctO}_2$ , Atem- und Herzfrequenz,  $\text{pCO}_2$ , die Bauchumfänge,  $\text{FiO}_2$  sowie die Anzahl manueller  $\text{FiO}_2$ -Adjustierungen.

**Schlussfolgerung:** Eine verlängerte Inspirationszeit während sNIPPV bietet eine vielversprechende kurzfristige Therapie von relevanten Hypoxämien bei Frühgeborenen. Möglicherweise führt sie über eine verbesserte Drucktransmission zu einem effektiveren Gasaustausch. Mehr Zeit innerhalb eines  $\text{SpO}_2$ -Zielbereichs und eine verbesserte  $\text{SctO}_2$  könnten den hypoxieassoziierten Einfluss auf Folgeerkrankungen mildern. Zukünftige Studien sollten die Auswirkung dieser Ergebnisse auf die neurologische und körperliche Langzeitentwicklung der Frühgeborenen überprüfen.

## 6 Abstract

**Background:** Small preterm infants on non-invasive ventilation experience significant fluctuations in oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) and cerebral tissue oxygenation ( $\text{SctO}_2$ ). These events are associated with neurodevelopmental delays, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and increased mortality. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (sNIPPV) has the potential to mitigate the severity of hypoxemia, but to date, the impact of different inspiratory times during sNIPPV on  $\text{SpO}_2$  fluctuations has not been tested and is the focus of this work.

**Methods:** In this randomized controlled cross-over study, 24 preterm infants (mean gestational age 25 weeks, mean birth weight 695 g, mean postnatal age at study entry 27 days) on non-invasive ventilation received sNIPPV with a long (0,6 sec) and short (0,3 sec) inspiratory time for 8 h in random order on two consecutive days. Primary outcome was the time (%) spent in the  $\text{SpO}_2$ -target (88 % - 95 %, or  $\geq 88$  % with inspiratory oxygen fraction ( $\text{FiO}_2$ ) = 0,21).

**Results:** Considering the primary outcome, the present findings demonstrate that preterm infants with sNIPPV experienced benefits from a prolonged inspiratory time and spent significantly more time in the  $\text{SpO}_2$ -target compared to the shorter inspiratory time (66.41 % vs. 60.33 %,  $p = 0.02$ ). Secondary outcomes further revealed advantages of the longer inspiratory time including significantly less prolonged hypoxemia ( $> 180$  sec) in both severe ( $\text{SpO}_2 < 88$  %) and rare very severe form ( $\text{SpO}_2 < 80$  %), a significantly reduced work of breathing and for  $\text{SctO}_2$  a significantly reduced area under the curve in hypoxia below the threshold of 10 % of the individual patient's median. No statistically significant differences were found for the time above and below the  $\text{SpO}_2$  target, for mean  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{SctO}_2$ , respiratory rate, heart rate,  $\text{pCO}_2$  and  $\text{FiO}_2$ , as well as the number of manual  $\text{FiO}_2$  adjustments and abdominal circumferences.

**Conclusion:** Prolonged inspiratory time during sNIPPV provides a promising and short-term treatment of relevant hypoxemia in preterm infants. An improved pressure transmission may lead to a more effective gas exchange. More time within the  $\text{SpO}_2$ -target and improved  $\text{SctO}_2$  could mitigate the hypoxia-associated impact on secondary diseases. Further studies should examine the impact of these results on the long term neurological and physical development of preterm infants.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AOP.....	Apnea of Prematurity
AUC.....	Area under the Curve
BPD.....	Bronchopulmonale Dysplasie
COT.....	Canadian Oxygen Trial
CPAP.....	Continuous Positive Airway Pressure
ELBW.....	Extremely Low Birth Weight Infant
EPT.....	Extremely Preterm Children
FiO <sub>2</sub> .....	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC.....	Funktionelle Residualkapazität
GA.....	Gestationsalter
HE.....	Hypoxämische Ereignisse
IVH.....	Intraventrikuläre Hämorrhagie
NEC.....	Nekrotisierende Enterokolitis
NIPPV.....	Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation
NIRS.....	Nahinfrarotspektroskopie
pCO <sub>2</sub> .....	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP.....	Positive End Expiratory Pressure
PIP.....	Peak Inspiratory Pressure
PVL.....	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP.....	Retinopathy of Prematurity
SAS.....	Silverman-Anderson-Score
SctO <sub>2</sub> .....	Zerebrale Gewebeoxygenierung
sNIPPV.....	Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilaton
SpO <sub>2</sub> .....	Sauerstoffsättigung
SSW.....	Schwangerschaftswoche
Ti.....	Inspirationszeit

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	4
Abbildung 2.....	15
Abbildung 3.....	15
Abbildung 4.....	18
Abbildung 5.....	20
Abbildung 6.....	23
Abbildung 7.....	24
Abbildung 8.....	26
Abbildung 9.....	26
Abbildung 10.....	27
Abbildung 11.....	28
Abbildung 12.....	29
Abbildung 13.....	31
Abbildung 14.....	35
Abbildung 15.....	36
Abbildung 16.....	37
Abbildung 17.....	38
Abbildung 18.....	41
Abbildung 19.....	43
Abbildung 20.....	44
Abbildung 21.....	46

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	22
Tabelle 2.....	32
Tabelle 3.....	33
Tabelle 4.....	34
Tabelle 5.....	39
Tabelle 6.....	40
Tabelle 7.....	41
Tabelle 8.....	42
Tabelle 9.....	45

## 10 Literatur

- [1] World Health Organization: WHO. Preterm birth. [Internet] 2023. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Preterm%20is%20defined%20as%20babies,\(32%20to%2037%20weeks\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Preterm%20is%20defined%20as%20babies,(32%20to%2037%20weeks).). Letzter Zugriff: 05.11.2023
- [2] Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer K-P, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(11): 177–183  
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0177>][PMID: 31014448]
- [3] Schlußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 227-235  
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0227>][PMID: 23596503]
- [4] Horne RSC, Fung ACH, McNeil S, Fyfe KL, Odoi A, Wong FY. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2017; 182: 79–84  
[<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.081>][PMID: 28063687]
- [5] Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res* 2020; 6(1)  
[<https://doi.org/10.1183/23120541.00330-2019>][PMID: 32154294]
- [6] Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol Cell Pediatr* 2015; 2(1): 2  
[<https://doi.org/10.1186/s40348-015-0013-7>][PMID: 26542292]
- [7] Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(11): 3499–3508  
[<https://doi.org/10.1002/ppul.25380>][PMID: 33729686]
- [8] Fischer HS, Schmörlzer GM, Cheung P-Y, Bühner C. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2018; 27(150)  
[<https://doi.org/10.1183/16000617.0083-2018>][PMID: 30487291]
- [9] Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 2018; 16(1): 36  
[<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>][PMID: 29463286]

- [10] Chao C-M, Chong L, Chu X, Shrestha A, Behnke J, Ehrhardt H, Zhang J, Chen C, Bellusci S. Targeting Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension (BPD-PH): Potential Role of the FGF Signaling Pathway in the Development of the Pulmonary Vascular System. *Cells* 2020; 9(8) [https://doi.org/10.3390/cells9081875][PMID: 32796770]
- [11] Aschner JL, Bancalari EH, McEvoy CT. Can We Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr* 2017; 189: 26–30 [https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.005][PMID: 28947055]
- [12] Gibson A-M, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(2): 105–111 [https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.10.006][PMID: 24239022]
- [13] Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 329–337 [https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700827][PMID: 28745986]
- [14] Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(3): 285-291 [https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314264][PMID: 29363502]
- [15] Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, Sattar A, Schluchter M, Foglyano R, Martin RJ, Wilson CG. Relationship Between Patterns of Intermittent Hypoxia and Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *Pediatr Res* 2012; 72(6): 606–612 [https://doi.org/10.1038/pr.2012.132][PMID: 23037873]
- [16] Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol* 2016; 43(3): 395–407 [https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001][PMID: 27524443]
- [17] Di Fiore J, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, Walsh M, Finer N, Martin RJ. Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr* 2010; 157(1): 69–73 [https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.046][PMID: 20304417]
- [18] Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, Bell EF, Rysavy MA, Duncan AF, Vohr BR, Das A, Goldberg RN, Higgins RD, Cotten CM. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J*

Med 2017; 376(7): 617–628

[<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>][PMID: 28199816]

- [19] Waitz M, Schmid MB, Fuchs H, Mendler MR, Dreyhaupt J, Hummler HD. Effects of automated adjustment of the inspired oxygen on fluctuations of arterial and regional cerebral tissue oxygenation in preterm infants with frequent desaturations. *J Pediatr* 2015; 166(2): 240-244  
[<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.007>][PMID: 25454938]
- [20] Martin RJ, Wang K, Köroğlu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology* 2011; 100(3): 303–310  
[<https://doi.org/10.1159/000329922>][PMID: 21986336]
- [21] Saugstad OD, Speer CP, Halliday HL. Oxygen saturation in immature babies: revisited with updated recommendations. *Neonatology* 2011; 100(3): 217–218  
[<https://doi.org/10.1159/000329845>][PMID: 21757963]
- [22] Behnke J, Dippel CM, Choi Y, Rekers L, Schmidt A, Lauer T, Dong Y, Behnke J, Zimmer KP, Bellusci S, Ehrhardt H. Oxygen Toxicity to the Immature Lung-Part II: The Unmet Clinical Need for Causal Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19)  
[<https://doi.org/10.3390/ijms221910694>][PMID: 34639034]
- [23] Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol* 2019; 266: 121–129  
[<https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.05.006>][PMID: 31100375]
- [24] Fairchild KD, Nagraj VP, Sullivan BA, Moorman JR, Lake DE. Oxygen desaturations in the early neonatal period predict development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2019; 85(7): 987–993  
[<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0223-5>][PMID: 30374050]
- [25] Raffay TM, Dylag AM, Sattar A, Jawdeh EGA, Cao S, Pax BM, Loparo KA, Martin RJ, Di Fiore JM. Neonatal intermittent hypoxemia events are associated with diagnosis of bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks postmenstrual age. *Pediatr Res* 2019; 85(3): 318–323  
[<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0253-z>][PMID: 30538265]
- [26] Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24(12): 763–768  
[<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211182>][PMID: 15329741]

- [27] Di Fiore JM, Raffay TM. The relationship between intermittent hypoxemia events and neural outcomes in neonates. *Exp Neurol* 2021; 342: 113753  
[<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113753>][PMID: 33984336]
- [28] Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, Bairam A, Moddemann D, Peliowski A, Rabi Y, Solimano A, Nelson H, Canadian Oxygen Trial Investigators. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. *JAMA* 2015; 314(6): 595–603  
[<https://doi.org/10.1001/jama.2015.8841>][PMID: 26262797]
- [29] Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(1): 14–20  
[<https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.003>][PMID: 18835546]
- [30] Gerhardt T, Bancalari E. Chestwall compliance in full-term and premature infants. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69(3): 359–364  
[<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1980.tb07093.x>][PMID: 7376862]
- [31] Larsen R. Pädiatrische Intensivmedizin. In: Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T, editors. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg 2016; 920–949.
- [32] Rimensberger PC. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: From Basics to Clinical Practice*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015; 31-34, 1186-1189, 1239
- [33] Hentschel R, Jorch G. *Fetoneonatale Lunge*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017; 85, 212. Reading sample verfügbar unter:  
[https://beckassets.blob.core.windows.net/product/readingsample/15334304/9783131748713\\_musterseite\\_81\\_87.pdf](https://beckassets.blob.core.windows.net/product/readingsample/15334304/9783131748713_musterseite_81_87.pdf). Letzter Zugriff:13.11.2023
- [34] Esquer C, Claire N, D'Ugard C, Wada Y, Bancalari E. Role of abdominal muscles activity on duration and severity of hypoxemia episodes in mechanically ventilated preterm infants. *Neonatology* 2007; 92(3): 182–186  
[<https://doi.org/10.1159/000102056>][PMID: 17476118]
- [35] Bolivar JM, Gerhardt T, Gonzalez A, Hummler H, Claire N, Everett R, Bancalari E. Mechanisms for episodes of hypoxemia in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995, 127 (5): 767–773  
[[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70171-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70171-0)]

- [36] Dormishian A, Schott A, Aguilar AC, Jimenez V, Bancalari E, Tolosa J, Claire N. Etiology and Mechanism of Intermittent Hypoxemia Episodes in Spontaneously Breathing Extremely Premature Infants. *J Pediatr* 2023; 262: 113623  
[<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113623>][PMID: 37473988]
- [37] Esquer C, Claire N, D'Ugard C, Wada Y, Bancalari E. Mechanisms of hypoxemia episodes in spontaneously breathing preterm infants after mechanical ventilation. *Neonatology* 2008; 94(2): 100–104  
[<https://doi.org/10.1159/000116634>][PMID: 18277057]
- [38] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W - for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med* 2006; (354): 2112–2121.  
[<https://doi.org/10.1056/nejmoa054065>]
- [39] Nock ML, Difiore JM, Arko MK, Martin RJ. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144(3): 291–295  
[<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.11.035>][PMID: 15001929]
- [40] Vliegthart RJS, Ten Hove CH, Onland W, van Kaam AHL. Doxapram Treatment for Apnea of Prematurity: A Systematic Review. *Neonatology* 2017; 111(2): 162–171  
[<https://doi.org/10.1159/000448941>][PMID: 27760427]
- [41] Neumann RP, Ungern-Sternberg BS von. The neonatal lung-physiology and ventilation. *Paediatr Anaesth* 2014; 24(1): 10–21  
[<https://doi.org/10.1111/pan.12280>][PMID: 24152199]
- [42] Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(10): 937–944  
[<https://doi.org/10.1002/ppul.20832>][PMID: 18780339]
- [43] Roll C, Horsch S. Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Neuropediatrics* 2004; 35(2): 126–129  
[<https://doi.org/10.1055/s-2004-817904>][PMID: 15127312]
- [44] Mense L, Waitz M. SpO<sub>2</sub> Histograms in Preterm Infants: A Helpful Tool for Neonatologists? *Respir Care* 2016; 61(4): 569–570  
[<https://doi.org/10.4187/respcare.04771>][PMID: 27016356]
- [45] Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, Davis PG, Carlo WA, Brocklehurst P, Davies LC, Das A, Rich W, Gantz MG,

- Roberts RS, Whyte RK, Costantini L, Poets C, Asztalos E, Battin M, Halliday HL, Marlow N, Tin W, King A, Juszczak E, Morley CJ, Doyle LW, Gebiski V, Hunter KE, Simes RJ, Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm). Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA* 2018; 319(21): 2190–2201  
[<https://doi.org/10.1001/jama.2018.5725>][PMID: 29872859]
- [46] Schmid MB, Hopfner RJ, Lenhof S, Hummler HD, Fuchs H. Cerebral desaturations in preterm infants: a crossover trial on influence of oxygen saturation target range. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(5): 392-398  
[<https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303136>][PMID: 23457220]
- [47] Hanna Y, Laliberté C, Ben Fadel N, Lemyre B, Thébaud B, Barrowman N, Bijelic V, Hoey L, Katz SL. Effect of oxygen saturation targets on the incidence of bronchopulmonary dysplasia and duration of respiratory supports in extremely preterm infants. *Paediatr Child Health* 2020; 25(3): 173–179  
[<https://doi.org/10.1093/pch/pxz058>][PMID: 32296279]
- [48] Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS, Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(20): 2111–2120  
[<https://doi.org/10.1001/jama.2013.5555>][PMID: 23644995]
- [49] Waitz M, Hummler HD, Schmid MB. Zerebrale Gewebeoxygenierung bei Frühgeborenen: Grundlagen und Einfluss rezidivierender Hypoxien und Bradykardien. *Pädiat Prax* 2014; 82 (4): 549–559.
- [50] Schmid MB, Hopfner RJ, Lenhof S, Hummler HD, Fuchs H. Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants. *Neonatology* 2015; 107(2): 137–146  
[<https://doi.org/10.1159/000368294>][PMID: 25531368]
- [51] Hansen ML, Pellicer A, Hyttel-Sørensen S, Ergenekon E, Szczapa T, Hagman C, Naulaers G, Mintzer J, Fumagalli M, Dimitriou G, Dempsey E, Tkaczyk J, Cheng G, Fredly S, Heuchan AM, Pichler G, Fuchs H, Nesargi S, Hahn GH, Piris-Borregas S, Sirc J, Alsina-Casanova M, Stocker M, Ozkan H, Sarafidis K, Hopper AO, Karen T, Rzpecka-Weglarz B, Oguz SS, Arruza L, Memisoglu AC, Del Rio FLorentino R, Baserga M, Maton P, Truttman AC, Las Cuevas I de, Agergaard P, Zafra P,

Bender L, Lauterbach R, Lecart C, Buyst J de, El-Khuffash A, Curley A, Vaccarello OO, Miletin J, Papathoma E, Vesoulis Z, Vento G, Cornette L, Lopez LS, Yasa B, Klamer A, Agosti M, Baud O, Mastretta E, Cetinkaya M, McCall K, Zeng S, Hatzidaki E, Bargiel A, Marciniak S, Gao X, Huijia L, Chalak L, Yang L, Rao SA, Xu X, Gonzalez BL, Wilinska M, Yin Z, Sadowska-Krawczenko I, Serrano-Viñuales I, Krolak-Olejniak B, Ybarra MM, Morales-Betancourt C, Korček P, Teresa-Palacio M, Mosca F, Hergenhan A, Koksall N, Tsoni K, Kadri MM, Knöpfli C, Rafinska-Wazny E, Akin MS, Nordvik T, Peng Z, Kersin SG, Thewissen L, Alarcon A, Healy D, Urlesberger B, Baş M, Baumgartner J, Skylogianni E, Karadyova V, Valverde E, Bergon-Sendin E, Kucera J, Pisoni S, Wang L, Smits A, Sanchez-Salmador R, Rasmussen MI, Olsen MH, Jensen AK, Gluud C, Jakobsen JC, Greisen G. Cerebral Oximetry Monitoring in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16): 1501–1511

[<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207554>][PMID: 37075142]

- [52] Rivas-Fernandez M, Roqué I Figuls M, Diez-Izquierdo A, Escribano J, Balaguer A. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD003668

[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003668.pub4>][PMID: 27819747]

- [53] Dimaguila MAVT, Di Fiore JM, Martin RJ, Miller MJ. Characteristics of hypoxemic episodes in very low birth weight infants on ventilatory support. *J Pediatr*. 1997;130 (4): 577–583

[[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70242-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70242-7)]

- [54] Hough J, Trojman A, Schibler A. Effect of time and body position on ventilation in premature infants. *Pediatr Res* 2016; 80(4): 499–504

[<https://doi.org/10.1038/pr.2016.116>][PMID: 27331352]

- [55] Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169(1): 33–38

[<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2223>][PMID: 25402629]

- [56] Waal CG de, Hutten GJ, Kraaijenga JV, Jongh FH de, van Kaam AH. Doxapram Treatment and Diaphragmatic Activity in Preterm Infants. *Neonatology* 2019; 115(1): 85–88

[<https://doi.org/10.1159/000493359>][PMID: 30352445]

- [57] Flint R, Halbmeijer N, Meesters N, Rosmalen J van, Reiss I, Dijk M van, Simons S. Retrospective study shows that doxapram therapy avoided the need for endotracheal intubation in most premature neonates. *Acta Paediatr* 2017; 106(5): 733–739  
[<https://doi.org/10.1111/apa.13761>][PMID: 28130789]
- [58] Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; 120(1): 3–23  
[<https://doi.org/10.1159/000528914>][PMID: 36863329]
- [59] Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics* 2016; 137(1)  
[<https://doi.org/10.1542/peds.2015-3758>][PMID: 26715607]
- [60] Bamat N, Fierro J, Wang Y, Millar D, Kirpalani H. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD004500  
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004500.pub3>][PMID: 30820939]
- [61] Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD003666  
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>][PMID: 29039883]
- [62] Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *The Lancet* 2017; 389(10079): 1649–1659  
[[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30312-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30312-4)]
- [63] Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 700–708  
[<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072788>][PMID: 18272893]
- [64] Owen LS, Manley BJ. Nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants: Equipment, evidence, and synchronization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(3): 146–153  
[<https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.003>][PMID: 26922562]

- [65] Lemyre B, Davis PG, Paoli AG de, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003212  
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>][PMID: 28146296]
- [66] Lemyre B, Deguise M-O, Benson P, Kirpalani H, Ekhaguere OA, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7(7): CD005384  
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub3>][PMID: 37466143]
- [67] Moretti C, Gizzi C, Papoff P, Lampariello S, Capoferri M, Calcagnini G, Bucci G. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 56(2-3): 167–177  
[[https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(99\)00046-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(99)00046-8)][PMID: 10636595]
- [68] Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, Castellano C, Mariani C, Campelli M, Papoff P, Moretti C, Agostino R. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(1): 17-23  
[<https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305892>][PMID: 25318667]
- [69] Waitz M, Mense L, Kirpalani H, Lemyre B. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Neonates: Synchronized or Not? *Clin Perinatol* 2016; 43(4): 799–816  
[<https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.07.013>][PMID: 27837760]
- [70] Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP: what is the evidence in 2013? *Neonatology* 2013; 104(3): 203–209  
[<https://doi.org/10.1159/000353448>][PMID: 23989138]
- [71] O'Shea JE, Thio M, Owen LS, Wong C, Dawson JA, Davis PG. Measurements from preterm infants to guide face mask size. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2016; 101(4): 294-298  
[<https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307350>][PMID: 25862726]
- [72] Shepherd EG, Lynch SK, Malleske DT, Nelin LD. Mechanical Ventilation of the Infant with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. In: Aly H, Abdel-Hady H,

- editors. *Respiratory Management of Newborns*. IntechOpen 2016. [Internet] 2023. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/51148>. Letzter Zugriff 13.11.2023
- [73] Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, Jobe AH. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 78  
[<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>][PMID: 31727986]
- [74] Hummler HD, Parys E, Mayer B, Essers J, Fuchs H, Schmid M. Risk Indicators for Air Leaks in Preterm Infants Exposed to Restrictive Use of Endotracheal Intubation. *Neonatology* 2015; 108(1): 1–7  
[<https://doi.org/10.1159/000375361>][PMID: 25825229]
- [75] Kamlin COF, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2003(4): CD004503  
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004503.pub2>][PMID: 15495117]
- [76] Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003; 48(4): 386-396; 397-398  
[PMID: 12667266]
- [77] Pellicer A, Bravo MdC. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16(1): 42–49  
[<https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.003>][PMID: 20580625]
- [78] Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012; 26(4): 279–287  
[<https://doi.org/10.1007/s10877-012-9348-y>][PMID: 22467064]
- [79] Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20(3): 164–172  
[<https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.008>][PMID: 25934116]
- [80] Dix LML, van Bel F, Lemmers PMA. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr* 2017; 5: 46  
[<https://doi.org/10.3389/fped.2017.00046>][PMID: 28352624]
- [81] Firma Sentec. SenTec Digital Monitoring System: Bedienungsanleitung. [Internet] 2023. Verfügbar unter:

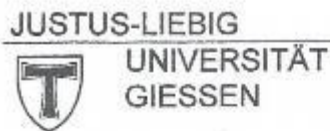
[https://www.sentec.com/fileadmin/documents/Labeling/Instruction\\_Manuals/8.0x/HB-005772-l-SDMS\\_InstructionManual\\_DE.pdf](https://www.sentec.com/fileadmin/documents/Labeling/Instruction_Manuals/8.0x/HB-005772-l-SDMS_InstructionManual_DE.pdf). Letzter Zugriff: 13.11.2023

- [82] Vento G, Ventura ML, Pastorino R, Kaam AH van, Carnielli V, Cools F, Dani C, Mosca F, Polglase G, Tagliabue P, Boni L, Cota F, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Costa S, D'Andrea V, Lucente M, Nigro G, Giordano L, Roma V, Villani PE, Fusco FP, Fasolato V, Colnaghi MR, Matassa PG, Vendettuoli V, Poggi C, Del Vecchio A, Petrillo F, Betta P, Mattia C, Garani G, Solinas A, Gitto E, Salvo V, Gargano G, Balestri E, Sandri F, Mescoli G, Martinelli S, Iardi L, Ciarmoli E, Di Fabio S, Maranella E, Grassia C, Ausanio G, Rossi V, Motta A, Tina LG, Maiolo K, Nobile S, Messner H, Staffler A, Ferrero F, Stasi I, Pieragostini L, Mondello I, Haass C, Consigli C, Vedovato S, Grison A, Maffei G, Presta G, Perniola R, Vitaliti M, Re MP, De Curtis M, Cardilli V, Lago P, Tormena F, Luigi Orfeo L, Gizzi C, Massenzi L, Gazzolo D, Strozzi MCM, Bottino R, Pontiggia F, Berardi A, Guidotti I, Cacace C, Meli V, Quartulli L, Scorrano A, Casati A, Grappone L, Pillow JJ. Lung recruitment before surfactant administration in extremely preterm neonates with respiratory distress syndrome (IN-REC-SUR-E): a randomised, unblinded, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(2): 159–166  
[[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30179-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30179-X)][PMID: 32687801]
- [83] Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, Holberton J. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol* 2008; 28(1): 42–47  
[<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211879>][PMID: 17989697]
- [84] Gaertner VD, Mühlbacher T, Waldmann AD, Bassler D, Rügger CM. Early prediction of pulmonary outcomes in preterm infants using electrical impedance tomography. *Front Pediatr* 2023; 11: 1167077  
[<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1167077>][PMID: 37292377]
- [85] Sindelar R, Shepherd EG, Ågren J, Panitch HB, Abman SH, Nelin LD. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res* 2021; 90(6): 1139–1146  
[<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01558-8>][PMID: 34012026]
- [86] Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(3): 226-230.
- [87] Li J, Chen L, Shi Y. Nasal high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as primary respiratory support strategies for respiratory distress syndrome in preterm infants: a systematic review and meta-

- analysis. *European journal of pediatrics* 2022; 181(1): 215–223  
[<https://doi.org/10.1007/s00431-021-04190-0>][PMID: 34254173]
- [88] Mayer B, Pohl M, Hummler HD, Schmid MB. Cerebral oxygenation and desaturations in preterm infants - a longitudinal data analysis. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10(3): 267–273  
[<https://doi.org/10.3233/NPM-16124>][PMID: 28854512]
- [89] Tombolini S, Angelis F de, Correani A, Marchionni P, Monachesi C, Ferretti E, Staffolani F, D`Ascenzo R, Carnielli V. Is low cerebral near infrared spectroscopy oximetry associated with neurodevelopment of preterm infants without brain injury? *J Perinat Med* 2022; 50(5): 625–629  
[<https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0498>][PMID: 35316597]
- [90] McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35(4): 777-792  
[<https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.07.014>][PMID: 19026340]
- [91] Schouten TMR, Abu-Hanna A, van Kaam AH, van den Heuvel MEN, Bachman TE, van Leuteren RW, Hutten GJ, Onland W. Prolonged use of closed-loop inspired oxygen support in preterm infants: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2023. fetalneonatal-325831  
[<https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325831>][PMID: 37827816]
- [92] McGill VE. Neonatal abdominal support to address CPAP belly: Two cases report and literature review. *J Neonatal Perinatal Med* 2022; 15(4): 831–836  
[<https://doi.org/10.3233/NPM-221047>][PMID: 36031911]
- [93] Maas C, Hammer S, Kirschner H-J, Yarkin Y, Poets CF, Franz AR. Late-onset volvulus without malrotation in extremely preterm infants--a case-control-study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 287  
[<https://doi.org/10.1186/s12887-014-0287-2>][PMID: 25388806]
- [94] Nussbaum C, Lengauer M, Puchwein-Schwepcke AF, Weiss VBN, Spielberger B, Genzel-Boroviczény O. Noninvasive Ventilation in Preterm Infants: Factors Influencing Weaning Decisions and the Role of the Silverman-Andersen Score. *Children (Basel)* 2022; 9(9)  
[<https://doi.org/10.3390/children9091292>][PMID: 36138599]

## 11 Anlagen

### Anlage 1: Ethikvotum



Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Dr. Markus Waitz  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abt. Allgemeinpädiatrie und Neonatologie  
Feulgenstr. 12  
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION**  
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)  
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470  
Fax: (0641)99-42479  
E-Mail: [ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de](mailto:ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de)

Gießen, den 30. März 2020

Dr. Kr./


#### **Votum der Ethik-Kommission AZ 01/20**

Sehr geehrter Herr Dr. Waitz, *Lieber Herr Waitz,*

das Projekt (AZ 01/20: *Effekte unterschiedlicher Inspirationszeiten auf Parameter der Oxygenierung und Ventilation bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der arteriellen Sauerstoffsättigung - eine randomisierte klinische Studie.*) wurde in der Sitzung der Ethikkommission am 06.02.20 begutachtet (Vortrag Herr Dr. Waitz).

Mit Schreiben vom 20.03.2020 erhielten Sie unser Votum mit den Hinweisen auf Korrekturbedarf hinsichtlich der Elterninformation. Mit email vom 30.03.2020 erhielten wir das entsprechend korrigierte Dokument.  
Daher bestehen nunmehr seitens der Ethikkommission keine Einwände gegen die Durchführung des Vorhabens. Wir wünschen gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

### Anlage 2: DRKS-ID

Die vorliegende Studie ist ordnungsgemäß im Deutschen Register Klinischer Studien registriert worden.

DRKS-ID der Studie: **DRKS00023923**

## Anlage 3: Elterninformation und Einverständniserklärung

JUSTUS-LIEBIG

FACHBEREICH 11



UNIVERSITÄT  
GIESSEN

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Feulgenstr. 12, 35385 Giessen



MEDIZIN

ZENTRUM FÜR KINDERHEILKUNDE  
UND JUGENDMEDIZIN  
Der Geschäftsführende Direktor  
Prof. Dr. K.-P. Zimmer

**Oberarzt Dr. med. Markus Waitz**  
Feulgenstr. 12  
35385 Giessen  
Telefon (0641) 985-43400 (Pforte)  
43463 (Büro)  
Telefax (0641) 985-43419  
markus.waitz@paediat.med.uni-  
giessen.de  
www.ukgm.de

Giessen, 4. September 2023

**Prüfstelle:** Abteilung Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie, Universitätskinderklinikum  
Giessen, Feulgenstraße 12, 35392 Giessen, Tel. 0641/98543410

**Prüfärzte:** Dr. Markus Waitz, Prof. Dr. Harald Ehrhardt, Dr. Jutta Petzinger, Dr. Rahel  
Schuler, Dr. Birgit Kampschulte, Svilen Atanasov

### **Titel der Studie**

Effekte unterschiedlicher Inspirationszeiten während nichtinvasiver  
Atemunterstützung auf Parameter der Oxygenierung und Ventilation bei  
Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der arteriellen  
Sauerstoffsättigung – eine randomisierte klinische Studie

Liebe Eltern,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen  
Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit  
von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische  
Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission  
zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird auf der neonatologischen Intensivstation  
(NEO-ITS) und der neonatologischen Station (Station Moro) des Universitätsklinikums Giessen  
am Standort Giessen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 24 Personen daran  
teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und durchgeführt durch die ärztlichen

Mitarbeiter der Abteilung Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie des Universitätsklinikums Gießen. Die wissenschaftliche Leitung haben Dr. Markus Waitz, Oberarzt Neonatologie und PD Dr. Harald Erhardt, Leitender Oberarzt Neonatologie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### **1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Nahezu alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g benötigen aufgrund der Unreife der Lunge eine nichtinvasive Atemunterstützung zur Stabilisierung der Atmung und Gewährleistung des Gasaustausches (Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidelimination). Nichtinvasiv bedeutet in diesem Fall, dass kein Beatmungsschlauch zum Zwecke der Atemunterstützung in die Luftröhre des Patienten/Kindes eingeführt wird (bei invasiver Beatmung ist dies immer der Fall). Das Prinzip aller derzeit verwendeten nichtinvasiven Beatmungsmethoden zielt darauf ab, einen kontinuierlichen Luftstrom über kleine Kanülen, die in der Nase des Kindes platziert werden, zu erzeugen. Dieser Luftstrom erzeugt einen kontinuierlichen Druck, der das Zusammenfallen der noch unreifen Lunge des Kindes verhindern soll. Eine in der klinischen Praxis regelmäßig verwendete Atemunterstützung ist die nichtinvasive nasale positive Druckbeatmung (NIPPV), deren Einfluss auf den Gasaustausch im klinischen Alltag bei Frühgeborenen derzeit nicht untersucht ist. Diese Form der Atemunterstützung wird standardmäßig und regelhaft auch auf unserer Neugeborenenintensivstation angewendet. Klinisch-wissenschaftliche Studien, die diese Form der Atemunterstützung hinsichtlich ihrer Effektivität untersucht haben, verwendeten sehr variable Beatmungseinstellungen, insbesondere unterschiedlich lange Inspirationszeiten (Einatemzeiten: dies ist die Zeit, in der ein höherer positiver Atemwegsdruck auf die Atemwege des Patienten einwirkt). Längere Inspirationszeiten könnten einen Effekt auf die Belüftung der Lunge von Frühgeborenen haben und den Gasaustausch positiv beeinflussen. Dies wäre insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung von wiederholten Abfällen der arteriellen Sauerstoffsättigung, die bei unseren Frühgeborenen regelhaft und in hoher Anzahl vorkommen, vorteilhaft. Wissenschaftliche Arbeiten der letzten Jahre zeigen, dass wiederholte Fluktuationen (Schwankungen) der Sauerstoffsättigung mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung assoziiert (verbunden) sind. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns weitere Informationen bezüglich der Stabilität der Sauerstoffsättigung unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Inspirationszeiten (0,3 Sekunden versus 0,6 Sekunden). Wir wollen einen Beitrag dazu leisten, die bestmögliche Atemunterstützung für unsere Kinder zur Verfügung zu stellen. Die Beurteilung der beiden Strategien im Rahmen einer klinischen Studie ist dazu die beste Möglichkeit.

### **2. Werde ich auf jeden Fall mit der neuen Behandlungsmethode behandelt?**

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden zwei unterschiedliche Beatmungseinstellungen (Inspirationszeiten 0,3 Sekunden und 0,6 Sekunden) während der NIPPV-Atemunterstützung in einer randomisierten Studie mit Cross-over-Design miteinander verglichen. Beide

Beatmungsmethoden werden bei Frühgeborenen mit dieser Form der Atemunterstützung regelhaft verwendet. Im Falle der Teilnahme wird Ihr Kind im Rahmen der Studie mit beiden Inspirationszeiten behandelt. Es erfolgt unmittelbar vor Studienbeginn eine zufällige (randomisierte) Zuteilung der zu Beginn verwendeten Inspirationszeit (entweder 0,3 Sekunden oder 0,6 Sekunden). Diese Inspirationszeit wird während der NIPPV-Unterstützung zunächst über 8 Stunden verwendet. Nach Ablauf der ersten 8 Stunden erfolgt dann die Verwendung der anderen Inspirationszeit (dies bezeichnet man als Cross-over-Studie), so dass Ihr Kind im Rahmen der Studie beide Inspirationszeiten jeweils über 8 Stunden erhält. So soll geprüft werden, mit welcher Inspirationszeit Ihr Kind am stabilsten ist.

### 3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Teilnahme an dieser klinischen Studie befindet sich Ihr Kind auf der neonatologischen Intensivstation. Der klinische Zustand Ihres Kindes wird vor Studienbeginn umfassend durch den Arzt auf der neonatologischen Intensivstation erfasst. Der Prüfarzt stellt fest, ob der Zustand Ihres Kindes vor Beginn der Studie stabil ist. Liegt ihr Einverständnis zur Studie vor und sind die Einschlusskriterien erfüllt, so wird Ihr Kind für die Durchführung vorbereitet. Das Standardmonitoring auf unserer Neugeborenenintensivstation (Herzfrequenzmessung, Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Blutdruck, transkutane Kohlendioxidmessung) wird für die Fragestellung dieser Studie um die Messung der zerebralen Gewebeoxygenierung (Sauerstoffkonzentration im lokalen Hirngewebe) und der Lungenbelüftung (Elektronische Impedanztomographie) erweitert. Diese Messung erfolgt wie die anderen Messungen nichtinvasiv über auf Stirn und den Brustkorb aufgebrachte und mit einem lockeren Band befestigte Sensoren. Der gesamte Studienzeitraum beträgt 16 Stunden. Die Studie besteht aus zwei Behandlungsphasen mit jeweils 8 Stunden Dauer (s. Abb. 1). Über den gesamten Studienablauf werden alle Daten auf einem PC systematisch für die spätere Auswertung erfasst. Während des Studienablaufs wird jeweils zu Beginn und Ende einer Studienphase eine klinische Beurteilung der Atemarbeit des Kindes durch den zuständigen Arzt erhoben, ebenso wird dabei der Bauchumfang des Kindes durch die zuständige Pflegekraft gemessen. Alle Prozeduren im Rahmen der Studie werden so geplant, dass das Prinzip des Minimal-Handling (schonende und störungsfreie Versorgung von Frühgeborenen) gewahrt wird. Sämtliche Messungen während der Studie sind nichtinvasiv und schmerzlos, ebenso sind keine zusätzlichen Blutentnahmen oder weitere Untersuchungen erforderlich. Sollte es während des Studienablaufs zu einer unerwarteten Verschlechterung des Zustandes kommen, so wird die Studie unmittelbar beendet und werden notwendige Maßnahmen zur Stabilisierung eingeleitet. Nach Ablauf der 16 Stunden ist die Studie beendet, das Standardmonitoring wird fortgeführt und das zuständige Behandlungsteam wird entscheiden, welche Beatmungsstrategie nun für Ihr Kind angemessen ist.



Abbildung 1

### 4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Beide Behandlungsmethoden sind als Therapie bei Frühgeborenen etabliert. Da ein Einfluss auf Parameter der Sauerstoffsättigung und des Gasaustausches bei Frühgeborenen nur unzureichend untersucht ist, lässt sich nicht vorhersagen, ob Ihr Kind von der einen oder anderen Beatmungsstrategie profitieren wird. Nach Ablauf der 16 Stunden Studienperiode wird das Behandlungsteam entscheiden, welche Beatmungseinstellung für die Bedürfnisse Ihres Kindes am besten geeignet ist. Wir hoffen, dass Sie und Ihr Kind durch die Teilnahme an dieser klinischen Studie einen Beitrag zur besseren Versorgung der kleinen Frühgeborenen leisten können und damit die weitere Entwicklung dieser Kinder positiv beeinflussen.

#### **5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Das Spektrum der bisher bekannten unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der beiden hier geprüften nichtinvasiven Beatmungsverfahren ist identisch.

Wir erwarten im Rahmen dieser klinischen Studie keine zusätzlichen studienbedingten Risiken. Es werden keine invasiven Maßnahmen oder Blutentnahmen durchgeführt, sofern diese nicht generell im Rahmen der standardmäßigen Versorgung des Frühgeborenen notwendig sein sollten.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung bei Ihrem Kind auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit.

#### **6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Frühgeborene, die sich von ihrer frühgeburtlichkeitsassoziierten Lungenerkrankung erholen, benötigen regelhaft eine Form der nichtinvasiven Atemunterstützung zur Stabilisierung der Atmung. Je nach Grad der Unreife des Frühgeborenen beträgt die Zeit der Atemunterstützung wenige Tage bis mehrere Wochen. Zur Entwöhnung wird Ihr Kind auch unabhängig von dieser Studie die standardmäßige Entwöhnung von der nichtinvasiven Beatmung erhalten.

#### **7. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

Generell können Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g, die auf unserer Neugeborenenintensivstation betreut werden und bei denen eine nichtinvasive Atemunterstützung notwendig ist, an dieser Studie teilnehmen. Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien sind im Studienprotokoll gesondert aufgeführt.

#### **8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, jedoch auch keine Aufwandsentschädigung.

### **9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Da keine studien-initiierten Behandlungen bei Ihrem Kind vorgesehen sind, besteht keine Versicherungspflicht.

### **10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

### **11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen oder ihrem Kind dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- die weitere Teilnahme ihres Kindes an der klinischen Studie ärztlich nicht mehr vertretbar ist;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

### **12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern lokal in der Abteilung gespeichert sowie zusätzlich in pseudonymisierter Form im Datenintegrationszentrum des Institutes für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen aufgezeichnet, gespeichert und durch die MitarbeiterInnen der Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie der Justus-Liebig-Universität ausgewertet. Zusätzlich dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an die mit der Auswertung der Daten beauftragte Arbeitsgruppe des Fachbereichs Gesundheit der Technischen Hochschule Mittelhessen, deren Verantwortlichen oder eine von dieser beauftragten Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der

Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist. Bei Widerruf der Einwilligung haben Sie als Sorgeberechtigte grundsätzlich das Recht auf unmittelbare Löschung der Daten, die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhoben wurden.

**13. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?**

Es wird im Rahmen dieser Studien kein Biomaterial entnommen und es werden auch keine radiologischen bildgebenden Verfahren angewendet.

**14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

**Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem der auf Seite 1 genannten Prüfarzte.

**Prüfstelle:** Abteilung Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie, Universitätskinderklinikum Gießen, Feulgenstraße 12, 35392 Gießen, Tel. 0641/98543410

**Prüfärzte:** Dr. Markus Waitz, PD Dr. Harald Ehrhardt, Dr. Jutta Petzinger, Dr. Rahel Schuler, Dr. Birgit Kampschulte, Svilen Atanasov

### **Titel der Studie**

Effekte unterschiedlicher Inspirationszeiten auf Parameter der Oxygenierung und Ventilation bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Fluktuationen der arteriellen Sauerstoffsättigung – eine randomisierte klinische Studie

## **Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

**Information für Studienteilnehmer gemäß  
Europäischer Datenschutz-Grundverordnung (gültig ab 25.05.2018)  
für medizinische Forschungsvorhaben**

**Studientitel**

Effekte unterschiedlicher Inspirationszeiten auf Parameter der  
Oxygenierung und Ventilation bei Frühgeborenen mit rezidivierenden  
Fluktuationen der arteriellen Sauerstoffsättigung – eine randomisierte  
klinische Studie

**Datenschutzerklärung:**

Wir erklären hiermit, dass die Daten höchst vertraulich behandelt und die gesetzlichen Forderungen des Datenschutzes, insbesondere des Hessischen Datenschutzgesetzes (HSDG) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) sowie andere Vorschriften zum Datenschutz eingehalten werden.

**Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert** (Artikel 12 ff. DS-GVO):

**Rechtsgrundlage**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien (einschließlich klinischer Prüfungen) Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz, bei Medizinprodukte-Studien das Medizinproduktegesetz anzuwenden.

**Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte** (Artikel 13 ff. DS-GVO):

**Recht auf Auskunft**

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

**Recht auf Berichtigung**

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

**Recht auf Löschung**

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z.B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind oder Sie Ihre Einwilligung widerrufen, auf die sich die Verarbeitung Ihrer Daten stützt. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt." (Artikel 7, 17 und 19 DS-GVO).

**Recht auf Einschränkung der Verarbeitung**

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

**Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung** werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

**Recht auf Datenübertragbarkeit**

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

**Widerspruchsrecht**

Sie haben das Recht, bei Vorliegen von Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Artikel 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

**Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung**

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO). Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt (Artikel 7 Absatz 3 DS-GVO).

**Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)**

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

**Übermittlungen personenbezogener Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen**

Es werden im Rahmen dieser klinischen Prüfung keine personenbezogenen Daten an Drittländer oder an internationale Organisation weitergeleitet.

**Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums.** Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen**, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (**siehe Kontaktdaten**).

**Kontaktdaten**

**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	ggf. Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

**Datenschutz: Kontaktdaten des Sponsors/der Studienleitung der klinischen Studie**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortlicher	
ggf. Name	Universitätsklinikum Gießen, Dr. Markus Waitz
Adresse:	Feulgenstrasse 12 35392 Gießen
Telefon:	0641-98556100
E-Mail	markus.waitz@paediat.med.uni-giessen.de

Datenschutz:
<p>Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in ..... (Institution/Ort der Aufzeichnung angeben) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an ....., den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.</li> <li>2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.</li> <li>3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.</li> <li>4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).</li> <li>6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt  .....  Name  über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).</li> </ol>



**Anlage 4: CRF-File inklusive Sauerstofftitrationsschema**

**CRF-Datenblatt „Signalmonitoring“**

Gesamtstudiendauer: 16 Stunden

<b>Randomisierungsnummer (Patientennummer)</b>			
<b>Datum und Uhrzeit Randomisierung</b>			
<b>Randomisierungssequenz</b>			
<b>1. (CPAP-High-Flow oder CPAP-CPAP)</b>			
<b>2. (NIPPV 0.3 -&gt; NIPPV 0.6 oder NIPPV 0.6 -&gt; NIPPV 0.3)</b>			
Gestationsalter bei Geburt (W+T)			
Geburtsgewicht (g)			
Aktuelles Gestationsalter (W+T)			
Aktuelles Gewicht (g)			
Ein- und Ausschlusskriterien überprüft			<input type="checkbox"/>
FiO <sub>2</sub> bei Studienbeginn			
Aktuelle Coffeindosierung (mg/kg)			
Aktuelle Dopramdosierung (mg/kg)			
Patient:Schwester:Ratio			:
Magensonde offen+ über Abdomenniveau			<input type="checkbox"/>
Aktueller/letzter Hämatokrit			
PDA?			
<b>Lagerung</b>			
Lagerung	Phase 1	Phase 2	
Rückenlage			
Bauchlage			
Seitenlage			
<b>Lagerung in beiden Studienphasen identisch</b>			<input type="checkbox"/>
Bei High-Flow-Studie -> Flow entsprechend PEEP 5cmH <sub>2</sub> O (s.a. Tabelle)			<input type="checkbox"/>
Bei NIPPV-Studie: PIP _____ PEEP _____			
Silvermann-Score (durch zuständigen Arzt zu erheben, mit Versorgungsrunden koordinieren)			0h→ 8h→  0h→ 8h→
Bauchumfangsmessung (möglichst vor MZ und 1cm oberhalb des Bauchnabels)			0h→ 8h→  0h→ 8h→

### Titrationsschema bei Hypoxämien/Hyperoxämien

- Wenn SpO<sub>2</sub> < 88% für > 30 Sekunden beurteile das Kind und erhöhe FiO<sub>2</sub> um 5-20% alle 30 Sekunden bis SpO<sub>2</sub>-Antwort -> wenn SpO<sub>2</sub> bereits ansteigend, zunächst keine weitere Erhöhung des FiO<sub>2</sub>
- Wenn SpO<sub>2</sub> > 95% reduziere FiO<sub>2</sub> max. 5% alle 30-60 sec
- Wenn SpO<sub>2</sub> < 70% für > 1 min. oder Herzfrequenz < 100/min für > 30 Sekunden aufgrund von Apnoe oder Hypopnoe, taktile Stimulation bis Herzfrequenz stabil > 100/min, falls Herzfrequenz < 100/min aufgrund anderer Ursache Beseitigung der Ursache

---

Bitte Ereignisse wie **taktile Stimulation** (Strichliste)

oder andere Besonderheiten eintragen.

Studienphase 1	Studienphase 2

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Hamburg, 09.08.2024

Ort/Datum

Constanze Dippel

Unterschrift