Die Pulmarca-Box in der Neonatologie:
Atemhilfe mit kontinuierlich negativem Druck
– eine retro- und prospektive Untersuchung

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Maria Antonia Knoll geb. Zöllner

aus

München

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Heino Skopnik

Frau Professorin
Dr. med. Marie-Christine Seghaye

Tag der mündlichen Prüfung: 20. April 2007

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek
online verfügbar.

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. R. Lütticken

Referent: Prof. Dr. med. H. Skopnik

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Atemhilfen in Neonatologie	1
1.1.1 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)	1
1.1.2 Continuous Negative Extrathoracic Pressure (CNEP)	3
1.1.3 Physiologische Grundlagen	6
1.2 Indikationen zu Atemhilfsmaßnahmen in der Neonatologie	8
1.3 Die Bronchopulmonale Dysplasie	8
2 FRAGESTELLUNG	12
3 MATERIAL UND METHODEN	13
3.1 Atemhilfe mittels Pulmarca	13
3.1.1 Rahmenbedingungen	13
3.1.2 Pulmarca Box	13
3.1.3 Vorbereitung und Prüfung der Pulmarca	14
3.1.4 Anwendung der Pulmarca	15
3.1.5 Gasversorgung/O ₂ -Konzentration	16
3.2 Retrospektive Datenerhebung	17
3.2.1 Einschlusskriterien	18
3.2.2 Ausschlusskriterien	18
3.2.3 Studienprotokoll	18
3.2.4 Wirksamkeitskriterien	19
3.3 Prospektive Untersuchungen	20
3.3.1 Patientenkollektiv	20
3.3.2 Einschlusskriterien	20
3.3.3 Ausschlusskriterien	21
3.3.4 Studienprotokoll	21
3.3.5 Wirksamkeitskriterien	22
3.4 Statistik	23
4 ERGEBNISSE	24
4.1 Retrospektive Untersuchung	24
4.1.1 Kollektivbeschreibung	24
4.1.2 Pulmarcatherapie	27
4.1.3 Klinische Verlaufsparemeter	27
4.1.4 Komplikationen	32

4.1.5 Klinische Wirksamkeit	34
4.2 Prospektive Untersuchung	37
4.2.1 Kollektivbeschreibung	37
4.2.2 Klinische Daten	38
4.2.3 Klinische Verlaufsparemeter	39
4.2.4 Komplikationen	45
4.2.5 Klinische Wirksamkeit	46
4.3 Kinder mit <900g Gewicht bei Pulmarcatherapie	49
4.3.1 Klinische Daten	49
4.3.2 Klinische Verlaufsparemeter	49
4.3.3 Klinische Wirksamkeit	50
5 DISKUSSION	52
5.1 Prinzipien Pulmarca und Patientenkollektiv	52
5.2 Oxygenierungsparameter	54
5.3 Kardiorespiratorische Parameter	56
5.4 Komplikationen	60
5.5 Kinder <900 g	65
5.6 Schlussfolgerung	66
6 ZUSAMMENFASSUNG	67
7 LITERATURVERZEICHNIS	69
8 TABELLEN	76
9 DANKSAGUNG	85
10 LEBENSLAUF	86

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AF	Atemfrequenz
ANS	Atemnotsyndrom
(A)RDS	(Adult) Respiratory Distress Syndrome
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CNEP	Continuous negative endexpiratory pressure
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
d	Tag
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
FG	Frühgeborenes
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GE	Grunderkrankungen
GP	Gewicht bei Beginn Pulmarcatherapie
GW	Gestationswoche
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
IL	Interleukin
IMV	Intermittent mandatory ventilation
KK	Korrelationskoeffizient

KT	Körpertemperatur
Ld	Lebenstag
mbar	Milibar
Min.	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Milimeter-Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
NPT	Nach Pulmarcatherapie
O ₂	Sauerstoff
P	Signifikanzniveau
PEEP	Positive endexpiratory pressure
pCO ₂	Transkutaner Kohlendioxidpartialdruck
PFC	Persistierende fetale Zirkulation
pg	Picogramm
PMA	Post menstruationem
pO ₂	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck
PPH	Peristierende pulmonale Hypertonie
PT	Pulmarcatherapie
ROP	Retinopathia praematorum, Frühgeborenenretinopathie
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche

Vor Pulmarcatherapie

Während Pulmarcatherapie

1 Einleitung

1.1 Atemhilfen in Neonatologie

1.1.1 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

1971 beobachtete Gregory, dass ein wichtiges Symptom bei Früh- und Neugeborenen mit Atemnot Stöhnen ist (Gregory et al., 1971). Er erkannte, dass das Kind durch Stöhnen versucht die Luft beim Ausatmen zu bremsen und damit Druck in den Alveolen aufrechtzuerhalten, damit diese nicht in sich zusammenfallen.

Abbildung 1: Lungenbläschen beim Ein- und Ausatmen ohne Surfactant (Zimmermann, 2006a)

Er konnte mit einem nach diesem Prinzip konstruierten Beatmungsgerät gute Erfolge mit einer deutlichen Entlastung der Neonaten erzielen.

Das Infant Flow CPAP-System, welches in der heutigen Neonatologie vorwiegend eingesetzt wird, unterscheidet sich deutlich von jenem, welches Gregory 1971 entwickelt hat. Beim klassischen CPAP muss das Kind gegen einen konstanten Luftstrom ausatmen. Dies bedeutet eine große Anstrengung. Beim Infant Flow erfolgt die Ausatmung nicht gegen den kontinuierlichen Strömungsfluss des zugeführten Atemgases. Vielmehr wird der Fluss während der Ausatmung so abgelenkt, dass er die ausgeatmete Luft abbremst. Genau so wie es das Frühgeborene mit Atemnot durch Stöhnen selbst zu erreichen versucht.

Abbildung 2: Schematische Funktionsweise des CPAP-Generators des "Infant-flow" Systems (Zimmermann, 2006b)

Grundsätzlich ist die Applikation von CPAP mittels einer Maske, eines Tubus (endotracheal, pharyngeal oder nasal), einer Nasensonde (nasal prongs) oder einer Kopf-Box möglich.

Obwohl diese einfache Atemhilfe einen Meilenstein in der modernen Neonatologie darstellt und in vielen Fällen die Intubation und Beatmung verhindern oder deutlich verkürzen kann, ist die Atemhilfe mit CPAP nicht ohne Nebenwirkungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind neben der Überblähung des Magens nasale Traumata durch die nasalen Prongs oder das Nasenansatzstück (Columnella nasi necrosis, aufgeweitete Nasenlöcher). Nasale Prongs können als negativer Stimulus wirken und die Toleranz beeinträchtigen. Gerade bei mäßiger Toleranz oder relativ mobilen Kindern kann das Nasenstück mit den Prongs leicht verrutschen und damit unwirksam werden.

Manche Autoren äußern sich besorgt über den ständigen Geräuschpegel während CPAP-Behandlung (55 bis 102 Dezibel) und dessen Auswirkung wiederum auf Compliance und Gehörentwicklung (Surenthiran et al., 2003).

Außerdem wird befürchtet, dass der Druck, welcher die Lunge tatsächlich erreicht durch einen geöffneten oder geschlossenen Mund erheblich variiert (Davis et al., 1999).

Bei den meisten Kindern besteht eine gesteigerte Schleimproduktion mit einem erhöhten Bedarf an nasopharyngealem Absaugen und dadurch die Gefahr von Schleimhautläsionen. Eventuell kommt es dadurch auch zu einer Aggravierung einer Trinkabneigung bei kleinen FG (Davis et al., 1999).

Bei vielen Kindern mit CPAP ist ein häufiger Tubuswechsel notwendig, es besteht die Gefahr von Notfallsituationen durch Tubusobstruktion.

Letzlich spielen auch ökonomische Aspekte eine Rolle: beim CPAP wird zunehmend kostenintensives Einmalmaterial benötigt, was die Kosten für die Therapie anhebt (Becker et al., 2001).

1.1.2 Continuous Negative Extrathoracic Pressure (CNEP)

Die Verwendung von subatmosphärischem extrathorakalem Druck ist die im Vergleich zum CPAP deutlich ältere Atemhilfe mit einer langen Geschichte bis weit in das letzte Jahrhundert hinein. In der Pädiatrie wurde diese Therapieform ursprünglich bei respiratorischer Insuffizienz durch Poliomyelitis verwendet.

Nachdem der Gebrauch von CNEP in den siebziger Jahren mit der Erfindung des CPAP und der Einführung von schonenden Beatmungsstrategien fast vollständig eingestellt wurde, sind weiterhin gute Erfolge bei respiratorischer Insuffizienz, bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), Nervus phrenicus Paresen, zentralen Hypoventilationssyndromen und primärer pulmonaler Hypertonie hauptsächlich in Form von Fallberichten in der Literatur dokumentiert (Davis et al., 1999).

In der Wormser Kinderklinik wird CNEP mit der Pulmarca® 1401 (Dräger, Lübeck, Deutschland) seit 1975 in der Neonatologie angewendet. Nach wie vor sind die wichtigsten Indikationen respiratorische Insuffizienz, Respiratorentwöhnung und Atemhilfe bei BPD.

Auch die Pulmarca ist kein Beatmungsgerät, sondern dient ausschließlich zur Atemhilfe. Sie arbeitet mit kontinuierlichem negativen endexpiratorischem Druck (CNEP). Dabei wirkt auf den Körper ein dauerhafter Unterdruck von außen ein.

Die Pulmarca besteht aus einer Plexiglasunterdruckkammer, die in den Inkubator gestellt wird, sowie einem Steuerungsaggregat (Abbildung 3, Abbildung 4). Nur der Kopf des Kindes befindet sich außerhalb der Plexiglaskammer. Die Kammer wird mit einer Manschette, die den Hals des Kindes umschließt, abgedichtet

(Abbildung 3, Abbildung 8). Da die Lunge Verbindung zum atmosphärischen Druck hat, wirkt der verminderte Druck in der Kammer als Sog auf den Brustkorb. In der Lunge ist also ein höherer Druck wirksam als auf den Körper.

Auch bei kontinuierlicher Negativbeatmung ist das Prinzip, ähnlich wie beim CPAP, das Offenhalten der labilen Alveolen, um in der Expirationsphase ein Kollabieren und die Atelektasenbildung zu vermeiden und die Atemarbeit in der Inspirationsphase zu vermindern. Allerdings wird diese Wirkung durch einen Sog vermittelt. Zusätzlich wird der instabile Thorax durch den Sog von außen stabilisiert.

Abbildung 3: Frühgeborenes in Pulmarca Box, Irisblende und Hauptklappe geschlossen

Abbildung 4: Pulmarca Box im Inkubator platziert

Vorteile der Pulmarca sind, dass sie auch bei geblähtem Abdomen anwendbar ist und übermäßige Schleimproduktion verhindert. Dadurch wird Belastung durch nasopharyngeales Absaugen, Schleimhautreizungen und Läsionen vermieden. Das Gesicht ist nicht verdeckt. Minimal handling ist gut durchführbar. Dies ist zwangsläufig der Fall, da die Klappen nicht zu oft geöffnet werden sollen, weil hier jedes Mal der aufgebaute Sog abfällt. Die Atemhilfe ist also bei geöffneter Klappe nicht in Betrieb.

Die Pulmarca ist auch eine sehr ökonomische Therapieform: sie benötigt keinen elektrischen Strom, es wird kein Einmalmaterial verwendet, die Box kann nach einfacher Desinfektion (wie ein Inkubator) wieder verwendet werden.

Das praktische Handling stellt allerdings einen Nachteil der Pulmarcatherapie dar: beim Einbringen des Kindes in die Box ist ein erheblicher Aufwand notwendig, und aufgrund der beengten Platzverhältnisse sind Pflegemaßnahmen, Blutabnahmen und Untersuchungen umständlich und müssen koordiniert werden. Nach entsprechender Einarbeitung des Pflorgeteams in die Versorgung von Pulmarcakindern wird die räumliche Enge aber nicht mehr als Nachteil empfunden. Im Gegenteil trägt die Koordination von Maßnahmen am Kind eher zum minimal handling bei.

Zu den wenigen Nebenwirkungen zählen Läsionen im Nacken durch die Halskrause, die v.a. bei kleinen Frühgeborenen mit empfindlicher Haut auftreten.

Bei großen Kindern und langen Pulmarcatherapie-Perioden kann es auch zu Druckläsionen an Körperpartien kommen, welche an der Wand anstoßen. Diese sind bei Therapiepause meist sehr schnell reversibel.

Auch bei der Pulmarcatherapie kommt es zu einer gewissen Geräuschbelästigung mit den für CPAP beschriebenen Konsequenzen.

Beide Atemhilfen helfen bei Vermeidung oder Verkürzung einer Intubation folgende Nebenwirkungen zu verhindern: Verletzung der oberen Luftwege, Hypersekretion, Beeinträchtigung der ziliären Clearance, Verlegung der Atemwege durch Schleimpfropf, Atemwegsinfektionen, bei chronischer Intubation zusätzlich Trachealstenosen und Sedierungsbedarf mit dann schwieriger Entwöhnung.

1.1.3 Physiologische Grundlagen

Das Grundprinzip sowohl bei CNEP als auch bei CPAP ist wie erwähnt die Stabilisierung der Atemwege. In der Expirationsphase werden die labilen Alveolen offen gehalten, dadurch wird ein Alveolenkollaps und eine Atelektasenbildung vermieden. Die Gasaustauschfläche werden durch eine Erhöhung des transmuralen Druckgradienten und damit des Lungenvolumens rekrutiert, somit das Ventilations-/Perfusionsverhältniss verbessert (Klonin et al., 2000) und die Atemarbeit in der Inspirationsphase vermindert. Dabei „stützt“ CPAP von innen, während CNEP die Alveolen „aufspannt“.

Der Dehnungsdruck bzw. positive Druck wird sowohl auf die Alveolen als auch auf die mittleren und oberen Atemwege ausgeübt. Dadurch können auch obstruktive Apnoen und der Verschluss von kleinen Atemwegen und damit „air trapping“ verhindert werden.

Bei Erwachsenen mit Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) konnte für CPAP und CNEP eine äquivalente Wirkung in Bezug auf Verbesserung des Lungenvolumens und den Gasaustausch gezeigt werden (Borelli et al., 1998).

Abbildung 5a und b: Physikalische Funktionsweise von CPAP und CNEP (Whitaker, 2001)

Bei CNEP und CPAP kommt es durch die Lungendehnung zu einer erhöhten pulmonalen Stickstoffmonoxid-(NO)-Produktion, die zu einer verbesserten pulmonalen Vasodilatation beitragen könnte. Dabei handelt es sich um einen dualen Mechanismus. Der erste NO-Anstieg wird durch die Geschwindigkeit der Dehnung bestimmt, daraufhin folgt ein NO-Plateau, das durch die Höhe der Druckänderung bestimmt wird. Die Höhe der NO Ausschüttung ist nur von der Lungendehnung abhängig, nicht davon ob diese durch Positiv- oder Negativdruck verursacht wurde (Stromberg et al., 1997).

Zusätzlich ergeben sich für CNEP zumindest in experimentellen Studien einige Vorteile: durch den Mechanismus des „Aufspannens“ scheinen auch kleine Gefäße geöffnet zu werden. Zusätzlich könnte die Erhöhung des Thoraxvolumens zu einer weiteren Reduktion des vaskulären Widerstandes führen oder zumindest eine Kompression vaskulärer Strukturen verhindern (Davis et al., 1999). Anders als beim CPAP werden empfindliche Blutgefäße also eher stabilisiert. Dadurch kann unter Umständen die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie oder eines verminderten venösen Rückstroms vermieden werden (Borelli et al., 1998). Zusätzlich scheint CNEP die Thoraxwand und damit das Diaphragma durch eine Verringerung der paradoxen Bewegungen zu unterstützen. Dadurch kommt es zu einer verringerten Ermüdbarkeit der Neonaten. Diese sind besonders anfällig, da der Anteil der Typ I Muskelfasern (Ausdauerfasern) im Diaphragma nur 10% beträgt. Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen scheint daher eine intermittierende Atemhilfe mit CNEP zu einer Steigerung der

Muskelkraft und Ausdauer, einer Senkung der Hyperkapnie, einer verbesserten funktionellen Reserve der respiratorischen Muskeln und einer verminderten Ermüdbarkeit der Muskeln zu führen (Klonin et al., 2000). Daneben erhöht CNEP die Residualkapazität und die Compliance (Stromberg et al., 1997).

1.2 Indikationen zu Atemhilfsmaßnahmen in der Neonatologie

Eine Atemhilfe wird bei spontan atmenden Kindern mit insuffizienter Eigenatmung erforderlich, um eine Erschöpfung zu verhindern und um die Oxygenierung zu verbessern. Daraus ergibt sich die wirkungsvolle Anwendung bei folgenden Krankheitsbildern: transitorische Tachypnoe, Atemnotsyndrom, konnatale Pneumonie und persistierende fetale Zirkulation. Damit werden der Sauerstoffbedarf gesenkt und die Dauer der Sauerstofftherapie verkürzt. Idealerweise werden eine Intubation verhindert oder eine Extubation wesentlich früher möglich. Dies sind wesentliche Faktoren, um die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), also einer chronischen Lungenerkrankung des Neugeborenen, zu verhindern. Die BPD stellt in der modernen Neonatologie die größte Herausforderung dar.

1.3 Die Bronchopulmonale Dysplasie

Der Begriff „Bronchopulmonale Dysplasie“ (BPD) wurde 1967 erstmals verwendet, initial zur Beschreibung einer schweren chronischen Lungenerkrankung, die durch die Folgen eines respiratorischen Versagens mit mechanischer Beatmung in den ersten Lebenstagen auftrat (Eickelberg, 2001). Diese klassische Form der BPD wird zunehmend von einer neuen Form der chronischen Lungenerkrankung des Säuglings mit weniger schweren Schäden ersetzt. Durch schonendere Beatmungsstrategien und Einsatz von Surfactant kann das Barotrauma heute begrenzt werden.

Das klinische Bild der BPD hat sich stark gewandelt und präsentiert sich heute im Wesentlichen in 3 Gruppen: die traditionelle BPD mit schwerem Baro-/Volutrauma bei schwerem initialem ANS, die „neue“ BPD, die ohne oder nach einem mäßig schweren ANS entsteht und durch sich langsam entwickelnden Sauerstoffbedarf charakterisiert ist. Die dritte Form ist die BPD bei extremer Unreife (22.-23. Schwangerschaftswoche (SSW)), bei der Lungenhypoplasie, strukturelle Unreife,

Unterentwicklung und Reifungsstopp zur Ausbildung einer chronischen Lungenerkrankung führt. Diese Gruppe gewinnt an Bedeutung, da immer mehr sehr unreife Frühgeborene mit extrem unreifem Lungengewebe überleben (Groneck et al., 2001).

Die Inzidenz der BPD wird durch viele Risikofaktoren beeinflusst, am stärksten jedoch durch den Grad der Lungenunreife. Bei den Frühgeborenen unter 1500 g sind 10% betroffen, bei den Frühgeborenen unter 1000 g sind es bereits 77% (Ehrenkranz et al., 2005).

Einer der weiteren entscheidenden Risikofaktoren ist das Beatmungstrauma, ein Barotrauma das sowohl durch Druck- als auch durch Volumenbelastung verursacht wird. In der Tat werden beim Aufblähen der surfactant-defizienten Lunge fünfmal größere Inspirationsdrücke verwendet als beim physiologischen Inspirationsdruck einer normalen Lunge. Dadurch werden Scherkräfte, eine Unterbrechung der Alveolarisierung und die Freisetzung von schädlichen Zytokinen verursacht (Van Marter et al., 2000).

Als wichtigster pathologischer Faktor hat daneben die Sauerstofftoxizität immer mehr an Beachtung gewonnen. Im Tierexperiment konnte bei frühgeborenen Ratten und Mäusen bereits durch eine moderate Hyperoxie von 50% über 14 Tage die Induktion von Hyperreagibilität und Hyperplasie der glatten Muskulatur und des Epithels der Atemwege und die Entwicklung einer geringeren Zahl hyperplastischer Alveolen ähnlich denen der BPD herbeigeführt werden. Sauerstofftherapie kann also v.a. während der Phase der schnellen Alveolarisierung irreversible Lungenschäden hervorrufen (Dauger et al., 2003; Denis et al., 2001). Diese hervorgerufenen Schäden sind denen, die bei Kindern mit BPD beobachtet werden sehr ähnlich (Jobe, 1999; Eber et al., 2001). Hyperoxie stört die Surfactantsynthese, erschöpft die antioxidativen Abwehrmechanismen und ruft direkte Schäden an der unreifen Lunge hervor (Van Marter et al., 2000).

Eine Vergleichsstudie zwischen zwei amerikanischen neonatologischen Zentren konnte ebenfalls zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer BPD umso größer wird, je länger ein Kind beatmet wird und je höher der Sauerstoffbedarf ist (Van Marter et al., 2000).

Klinische Symptome der BPD sind Dyspnoe, Einziehungen, chronischer Husten, Hyperkapnie und ein erhöhter Sauerstoffbedarf für Wochen bis Monate.

Diagnostisch ist die BPD in der Frühphase oft radiologisch durch eine homogene diffuse Eintrübung aufgrund eines erhöhten pulmonalen Wassergehalts gekennzeichnet, der einer interstitiellen Inflamationsreaktion mit Ödembildung entspricht. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung oder primärer schwerer Lungenschädigung zeigen sich radiologisch streifige bis netzartige Verdichtungen, regionale, z.T. bullöse Überblähungen, lokalisierte Konsolidationen und Atelektasen.

Makroskopisch kommt es zu einem schnellen Umbau des Lungengerüsts in Form einer Metaplasie des Atemwegsepithels, zu Hypertrophie der glatten Muskulatur und peribronchialer interstitieller Fibrose (Agrons et al., 2005).

Je älter die Kinder werden, desto stärker tritt eine massive Überblähung in den Vordergrund. Die BPD wird im Laufe der ersten 36 Lebensmonate von einer primär restriktiven zu einer vorwiegend obstruktiven Lungenerkrankung (Vrijlandt et al., 2003).

Therapeutisch arbeitet man pharmakologisch mit Diuretika, Theophyllin, Glukokortikoiden, inhalativer Therapie (Salbutamol, Kortikoiden und Furosemid), physiotherapeutisch und mittels Sauerstofftherapie. Bei manifester BPD muss die Sauerstoffsättigung über 90% gehalten werden, da Hypoxie zu einer weiteren Konstriktion der Bronchialgefäße führt. In der Ernährung sollte auf den erhöhten Kalorienbedarf aufgrund der erhöhten Atemarbeit geachtet werden (Groneck et al., 2005).

Die CNEP kann nicht nur zur Prävention der BPD, sondern hier auch zur Therapie eingesetzt werden und führt durch intermittierendem Einsatz über Wochen bis Monate zur Reduktion des Sauerstoffbedarfs und der Atemarbeit. Hieraus resultiert eine Entlastung des Kindes und Reduktion der Hyperkapnie.

Langfristige klinische Folgen einer BPD äußern sich in einer dauerhaft erhöhten Morbidität des Respirationstraktes. Ein Teil der Kinder verstirbt im ersten Lebensjahr an pulmonalen Infekten, Sepsis oder kardiorespiratorischem Versagen. Die meisten Kinder und Jugendlichen, die in der Säuglingszeit eine

ausgeprägte BPD hatten, weisen eine persistierende bronchiale Hyperreaktivität auf (Vrijlandt et al., 2006).

Daneben kommt es zu gehäuften Infekten. Bei 30% der Kinder ist aufgrund von respiratorischen Infekten oder Bronchoobstruktion eine erneute Krankenhausbehandlung notwendig (Eber et al., 2001; Rugolo, 2005).

Die schwere BPD verändert sich von einer pulmonal-alveolären in eine pulmonal-vaskuläre Erkrankung. Mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes steht eine pulmonale Hypertension im Vordergrund. Aufgrund einer gestörten Alveolarisierung kommt es zu einer begleitenden Gefäßrarifizierung in der Lunge und einer strukturellen pulmonalen Hypertension. Chronische Hypoxie führt außerdem zu einer vermehrten Muskularisierung der Gefäße, dadurch kommt es zu einer funktionellen pulmonalen Hypertension (Ladha et al., 2005).

Außerdem scheinen Kinder mit BPD auch ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome zu haben als ein vergleichbares Kollektiv ohne BPD (z.B. Hörstörungen, Lernschwächen, Aufmerksamkeitsdefizite, Retinopathien, Verhaltensstörungen) (Rugolo, 2005; Blitz et al., 1997).

Durch die Entwicklung einer BPD werden also chronisch kranke Kinder geschaffen, die zu einem signifikanten Teil an einer Einschränkung der Lebensqualität mit deutlich höheren Hospitalisationsraten (bis 30% im ersten Lebensjahr) leiden. Aus diesem Grund muss zur Vermeidung der Entwicklung einer BPD die Atemhilfe bei Frühgeborenen so schonend wie möglich gewählt, die Indikation zur Intubation sorgfältig gestellt und die Sauerstoffgabe auf ein nötiges Minimum reduziert werden (Eber et al., 2001).

Wie am Anfang des Kapitels ausführlich beschrieben, hat sich dabei CPAP als erfolgreichste Atemhilfe international durchgesetzt. Dabei kann die Intubation häufig auf die Surfactantgabe begrenzt oder ganz vermieden werden (De Paoli et al., 2003).

Desweiteren wurde in dieser Einleitung begründet weshalb in unserer Klinik weiterhin auch kontinuierlichen Negativdruckbeatmung (CNEP) als Atemhilfe zur Vermeidung von Intubation, zur Verkürzung der Beatmung und zum Einsparen von Sauerstoff verwendet wird.

2 Fragestellung

Atemnot und Hypoxie sind in der Neonatologie bei Früh- und Neugeborenen die häufigsten Symptome vieler Grunderkrankungen, wie beispielsweise des Atemnotsyndroms, der transitorischen Tachypnoe, der persistierenden fetalen Zirkulation, konnataler Infektionen oder einer bronchopulmonalen Dysplasie. Durch die häufig erforderliche maschinelle Beatmung wird die Lunge jedoch zum Teil irreparabel geschädigt. Pathogenetisch für eine Lungenschädigung wirken hierbei zum einen der Beatmungsdruck und die dabei angreifenden Scherkräfte, zum anderen die Sauerstofftoxizität. Das Risiko wird um so größer, je unreifer das Kind ist.

Deshalb versucht man die Intubation und maschinelle Beatmung des Kindes zu vermeiden, die Beatmungszeit möglichst gering zu halten und sich so weit wie möglich auf Atemhilfen zu beschränken. Hier werden zwei verschiedene Prinzipien verwendet: Atemhilfe durch positiven Druck in der Expirationsphase oder durch negativen extrakorporalen Druck (Sog), der die Alveolen in der Expirationsphase vor dem Kollaps bewahrt.

Während sich international die Atemhilfe durch positiven Druck (CPAP, continuous positive airway pressure) durchgesetzt hat, ist die kontinuierliche Negativdruckbeatmung (CNEP, continuous negative extracorporeal pressure) aus der aktuellen Literatur und den neonatologischen Abteilungen verschwunden. Dies ist erstaunlich, zeigte doch die letzte veröffentlichte Studie aus 1996 eine klare Verbesserung des Outcomes bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom nach CNEP (Samuels et al., 1996). In der neonatologischen Abteilung der Kinderklinik Worms ist CNEP mittels Pulmarca-Box weiterhin eine etablierte Therapieoption bei respiratorischer Insuffizienz.

Mit der vorliegenden Arbeit soll daher in einem retrospektiven Ansatz die langjährige Erfahrung mit diesem Verfahren bei den verschiedenen Krankheitsbildern analysiert werden. In einem prospektiven Ansatz werden diese Ergebnisse anschließend überprüft.

3 Material und Methoden

3.1 Atemhilfe mittels Pulmarca

3.1.1 Rahmenbedingungen

Die Kinder befinden sich aufgrund des Sauerstoffbedarfs bereits vor Beginn der Pulmarcatherapie im Inkubator 8000 SC (Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Überwachung erfolgt mittels Patientenmonitor HP OmniCareCMS Modell24 (Hewlett Packard, Houston, USA). Transkutane Gasmessung wird durch den Blutgasmonitor Microgas 7640 mit COMBI-Sensor durchgeführt (Kontron Instruments, München, Deutschland). Die Sauerstoffsättigung wird durch einen Sauerstoffsensor Oxydig (Dräger, Lübeck, Deutschland) erfasst.

3.1.2 Pulmarca Box

Die Pulmarca® 1401 von Dräger besteht aus einer Plexiglasunterdruckkammer, die in den Inkubator gestellt wird (Abbildung 6), sowie einem Aggregat, das die Einrichtung zur Unterdruckerzeugung, Druckregelung und Druckmessung sowie Sicherheitsventile enthält (Abbildung 7). Das Aggregat wird von außen an den Handgriff des Inkubators gehängt. Über die Druckluft- oder Sauerstoffanschlüsse der zentralen Versorgungsanlage wird aus der Kammer so viel Luft abgesaugt, bis der eingestellte Unterdruck (zwischen -3-(-5) mmH₂O) erreicht ist. Das Kind liegt mit dem Rumpf in der Plexiglaskammer, während sich sein Kopf außerhalb der Kammer befindet. Die Kammer wird mit einer Irisblendendichtung, die den Hals des Kindes umschließt, abgedichtet. Da die Lunge Verbindung zum atmosphärischen Aussendruck hat, wirkt der verminderte Druck in der Kammer als Sog auf den Brustkorb. In der Lunge ist also ein höherer Druck wirksam als auf den Körper.

Abbildung 6: Pulmarca 1401 mit Unterdruck-Aggregat

Bei Atemstillstand kann das Kind auch kurzzeitig beatmet werden, indem durch Druckknopfbetätigung der Unterdruck in der Kammer kurzzeitig erhöht wird.

3.1.3 Vorbereitung und Prüfung der Pulmarca

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit wird die Pulmarca zunächst in den Inkubator platziert. Das Pulmarca-Aggregat wird am seitlichen Inkubatorgriff angehängt. An dem Schlauchstutzen (6) des Aggregates schließt man mit einem Faltenschlauch die Box an. Ein zweites Schlauchsystem (7) dient zur Rückführung der abgesaugten Luft in den Inkubator oder zum Abströmen derselben (Abbildung 7). Der seitliche Gewindestutzen (1) wird an Druckluft- oder Sauerstoffanschlüsse der zentralen Versorgungsanlage mit ca. 5 bar Überdruck angeschlossen.

Zur Überprüfung des Geräts wird die Kammer dichtgesetzt, das heißt, die Klappe und Halsmanschette werden geschlossen. Den gewünschten kontinuierlichen Druck stellt man am Drehknopf (2) nach dem Druckmesser (3) ein. Der Einstellbereich geht von ca. -4 bis -20 mmH₂O. Zu der Höhe des optimalen Sogs gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien. Er richtet sich zum einen nach dem Gewicht des Kindes, zum anderen ist bei Nichtansprechen vor dem Abbruch des Therapieversuchs eine Vergrößerung des Sogs sinnvoll. Außerdem sollten besondere Bedingungen beim Kind wie zum Beispiel ein rigider Thorax bei BDP in Betracht gezogen werden. In unserer Abteilung hat sich eine Soghöhe von -4 bis -6 etabliert.

Falls eine gelegentliche Blähung der Lunge des Kindes oder eine Kurzzeitbeatmung des Kindes vorgesehen ist, wird der Drehknopf (5) zur Einstellung des Inspirationsdrucks betätigt. Die Handbedienung (Blähmanöver) erfolgt dann über den Druckknopf (4).

Abbildung 7: Unterdruckaggregat der Pulmarca 1401 (Dräger, Lübeck, Deutschland) mit Beschriftung der einzelnen Elemente: 1. seitlicher Gewindestutzen, 2. Drehknopf für Druckeinstellung, 3. Druckmesser, 4. Druckknopf für Blähmanöver, 5. Drehknopf zur Einstellung des Inspirationsdrucks, 6. Schlauchstutzen, 7. zweites Schlauchsystem

3.1.4 Anwendung der Pulmarca

Die Pulmarca-Box wird unter der Wärmelampe angewärmt bis das Thermometer auf der Innenseite der Pulmarca 35°C anzeigt. Das Kind wird durch die geöffnete Klappe in die Pulmarca-Kammer gelegt. Die Kinder können in der Pulmarcabox auf dem Rücken, der Seite oder dem Bauch gelagert werden. Die Elektrodenkabel und Infusionsschläuche werden nach außen geführt und mit der Klappendichtung festgeklemmt. Die Irisblendendichtung wird durch vorsichtiges Drehen am äußeren Ring der Irisblende dichtgedreht. Zur Vermeidung von Nekrosen am Hals darf die Manschette nur so weit zuge dreht werden, wie es zum Erreichen des

gewünschten Kammerunterdrucks unbedingt erforderlich ist (Abbildung 8). Erst jetzt wird die Pulmarca-Box mit dem Patienten in den Inkubator gestellt und mittels Faltenschlauch wie oben beschrieben an dem Saugstutzen angeschlossen. Elektrodenkabel und Infusionsschläuche werden wie üblich angeschlossen.

Abbildung 8: Frühgeborenes in der Pulmarca mit geschlossener Halsirisblende

Im Inkubator wird erneut kontrolliert, ob die eingestellten Druckwerte erreicht werden. Ist dies nicht der Fall, müssen Manschette und Öffnungsklappe auf ein größeres Leck überprüft werden, wie es zum Beispiel durch ein ungenügendes Dichtdrehen der Irisblende oder eine Undichtigkeit auf Niveau der nach außen geführten Infusionen und Elektrodenkabel auftreten kann.

Der Inkubator wird geschlossen und die Sauerstoffkonzentration der Inkubatorluft oder des Atemgases wie üblich eingestellt.

3.1.5 Gasversorgung/O₂- Konzentration

Ein mit Druckgas betriebener Injektor im Aggregat erzeugt in der mit einem Schlauch angeschlossenen Kammer durch Absaugen von Luft den gewünschten Unterdruck.

Falls eine Leckstelle in der Kammer vorhanden ist, fließt hier die Luft aus dem Inkubatorinnenraum in die Kammer und wird dort vom Injektor angesaugt. Die Größe dieses Luftstromes hängt von der Dichtigkeit der Kammer ab.

Das Treibgas des Injektors sowie die aus der Kammer abgesaugte Luft strömt aus dem mit „Inkubator“ bezeichneten Stutzen ab.

Diese Injektorabluft kann man wahlweise abströmen lassen oder mit Hilfe eines Faltenschlauchs in den Inkubatorinnenraum zurückleiten. Für die Sauerstoffkonzentration im Inkubator ergeben sich dabei folgende Zusammenhänge:

3.1.5.1 Die Inkubatorluft strömt ab

Im Inkubator herrscht die normale O_2 -Konzentration unter der Voraussetzung, dass die Pulmarca-Kammer kein oder nur ein kleines Leck hat. Wird aus der Pulmarca wegen eines großen Lecks eine größere Luftmenge als Frischluft und O_2 -Zugabe des Inkubators abgesaugt, sinkt die O_2 -Konzentration im Inkubator.

3.1.5.2 Die Injektorluft wird in den Inkubator geleitet

Die O_2 -Konzentration ergibt sich aus der Mischung von Pulmarca-Treibgas und dem Inkubatorluft-Sauerstoffgemisch. Die Größe eines eventuell in der Pulmarca Kammer vorhandenen Lecks hat keinen Einfluss auf die O_2 -Konzentration.

3.2 Retrospektive Datenerhebung

In diesem Teil der Studie sollen die Erfahrungen der Kinderklinik im Stadtkrankenhaus Worms mit der Pulmarcatherapie in den Jahren 1998–2002 standardisiert erhoben und analysiert werden. Mittels des Neonatalerhebungsprogramms Neodoc® 4.04b (Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Regionalversion Rheinland-Pfalz, 1998-2000) wurden die Patienten, bei denen CNEP angewendet wurde, ermittelt. Dies konnte nur indirekt erfolgen: mit Neodoc wurden die Kinder mit Sauerstoffbedarf ermittelt, anschließend wurde in diesen Akten nach einer Therapie mit CNEP gesucht. Nach diesem Schema mussten 778 Akten durchsucht werden, dabei waren 109 Akten nicht auffindbar oder schon in gekürzter Form auf Mikrofilm verfilmt, so dass hier eine Einbeziehung in die Auswertung nicht möglich war.

3.2.1 Einschlusskriterien

Als Voraussetzung für einen Therapieversuch mit der Pulmarca musste ein Sauerstoffbedarf von $>35\%$ oder eine Hyperkapnie von $>60\text{ mmHg}$ bestehen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Um prospektive (unter 3.3 beschrieben) und retrospektive Auswertung später vergleichen zu können, wurden Kinder mit einem Gewicht bei Pulmarcatherapie von weniger als 900 g ausgeschlossen, obwohl auch kleinere Kinder durch PT behandelt wurden. Um diese Daten nicht zu verlieren, wurden diese Kinder als separate Gruppe „Kinder unter 900 g“ betrachtet.

Ein bestehender Pneumothorax galt als Ausschlusskriterium, da die Therapie mit CNEP durch den ubiquitär angelegten Sog zur Vergrößerung des Lecks führen kann.

Krankheitsbilder, bei denen die Oxygenierungsstörung und/oder Hyperkapnie nicht durch eine Ventilationsstörung oder pulmonale Perfusionsstörung verursacht wird, also schwere bakterielle Infektionen, zyanotische Herzfehler, Zwerchfellhernien und andere Fehlbildungen, sind nicht für die Therapie mit CNEP geeignet, weshalb diese Kinder ausgeschlossen wurden.

Bei großer kardiorespiratorischer Instabilität stellt die Mobilisation des Neonaten in die Pulmarca ein potentiellies Risiko dar. Dieses Kriterium stellte ein relatives Ausschlusskriterium dar, dessen Erfüllung durch den zuständigen Stations-Oberarzt festgelegt wurde.

3.2.3 Studienprotokoll

Es erfolgte die Erfassung von folgenden Parametern: Gestationswoche, Geburtsgewicht, Grunderkrankungen, die zur respiratorischen Insuffizienz geführt hatten, Erhalt von Lungenreife, Intubationsbedarf nach Pulmarcatherapie (ja/nein), Grad des Atemnotsyndroms, Surfactantgaben, Beatmungstage, Lebenstage, Sauerstoffbedarf, maximaler Sauerstoffbedarf bei Beatmung, maximaler Sauerstoffbedarf im Inkubator, Alter bei Pulmarcatherapie, Gewicht bei Pulmarcatherapie, Dauer der Pulmarcatherapie, Stärke des Sogs, Sauerstoffbedarf zu Beginn der Pulmarcatherapie, maximaler Rückgang des Sauerstoffbedarfs, Pulmarcaindikation, Medikation zur Zeit der Pulmarcatherapie, weiterer Verlauf nach Pulmarcatherapie, Grund für den Misserfolg der

Pulmarcatherapie und die Langzeitkomplikationen. Als Langzeitkomplikationen wurden dauerhafte Schäden bezeichnet, die prinzipiell als Folge einer Beatmungs- und/oder Sauerstofftherapie auftreten. Sie wurden erfasst, wenn sie bis zum Ende des stationären Aufenthaltes zum Tragen kamen.

Außerdem wurden Apnoen in n/12h (definiert als Anzahl der Atempausen über 20 Sekunden pro 12 Stunden) vor, während und nach Pulmarcatherapie erhoben.

Zur Dokumentation der Toleranz der CNEP Behandlung wurde der Unruhegrad dokumentiert.

Zur Validierung des Effektes der CNEP Atemhilfe wurden folgende Parameter erhoben:

- Sauerstoffbedarf (FiO_2)
- Transkutaner Sauerstoff (tcpO_2) in mmHg
- Transkutanes Kohlendioxid (tcpCO_2) in mmHg
- Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %
- Atemfrequenz (AF) in 1/min
- Herzfrequenz (HF) in 1/min
- Körpertemperatur (KT) in °C

Diese Werte wurden, soweit in der Akte dokumentiert, direkt vor Beginn der Pulmarcatherapie, nach 6 Stunden Pulmarcatherapie, bei Beendigung der Pulmarcatherapie und 6 Stunden nach Beendigung der Pulmarcatherapie festgehalten.

Des weiteren wurden Nebenwirkungen der Pulmarcatherapie dokumentiert.

3.2.4 Wirksamkeitskriterien

Der Sauerstoffbedarf (FiO_2) des Neonaten musste um mindestens 20% sinken, um als klinisch wirksam gewertet zu werden. Eine Festlegung der Wirksamkeit in Prozent war sinnvoll, da die Kinder mit unterschiedlichem Sauerstoffbedarf CNEP begannen und somit ein Vergleich absoluter Werte nicht sinnvoll war.

Für tcpO_2 wurde Wirksamkeit bei einem Anstieg um 10% definiert, bei tcpCO_2 ein Abfall um 10%.

Auch bei Atem- und Herzfrequenz wurde ein Abfall der Frequenz um 10% als wirksam definiert. Auch hier war die Festlegung eines absoluten Wertes nicht

sinnvoll, da die Neonaten mit unterschiedlichem Gestationsalter unterschiedliche Normwerte für diese Parameter haben.

3.3 Prospektive Untersuchungen

Ziel dieses Teils der Studie war es, die Wirkung der CNEP Atemhilfe durch Verlaufsdokumentation kardio-respiratorischer Parameter innerhalb eines definierten Zeitintervalls vor, während und nach Pulmarcatherapie zu überprüfen. Die hierdurch unter standardisierten Bedingungen gewonnenen Daten sollen zur Überprüfung der retrospektiven Erhebung dienen.

3.3.1 Patientenkollektiv

Bei allen Probanden wurden folgende Parameter erhoben: Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Lebensalter bei Pulmarcatherapie (PT), Gewicht bei PT, Dauer der PT.

Die Grundkrankheiten wurden dokumentiert. Dabei erfolgte die Diagnosestellung nach den in unserer Kinderklinik üblichen Kriterien (Transistorische Tachypnoe: Klinik, evt. Röntgenbild; Atemnotsyndrom: Klinik, Röntgenbild; Persistierende fetale Zirkulation: unauffälliges Röntgenbild, Hyperoxietest; Bronchopulmonale Dysplasie: Klinik, Röntgenbild; Konnatale Pneumonie: Labor, Röntgenbild).

Daneben wurde die adjuvante medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Indikationsstellung der PT dokumentiert.

3.3.2 Einschlusskriterien

Um prospektive und retrospektive Daten vergleichen zu können, galten identische Ein- und Ausschlusskriterien. Es musste mindestens ein Sauerstoffbedarf von >35 % oder eine Hyperkapnie von >60 mmHg bestehen.

Bei dem prospektiven Versuchsansatz wurde zur Verwendung der Pulmarca 1401 ein Mindestgewicht von 900 g vorausgesetzt, um eine adäquate Lagerung bei einer angemessenen Größenrelation zwischen Pulmarca und Patienten zu gewährleisten.

3.3.3 Ausschlusskriterien

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 900 g ist eine adäquate Lagerung in der Pulmarca sehr schwierig, und die notwendige Mobilisierung kann die oft labilen Kinder gefährden.

Pneumothorax und Krankheitsbilder, bei denen die Oxygenierungsstörung und/oder Hyperkapnie nicht durch eine Ventilations-/pulmonale Perfusionsstörung verursacht wurden, waren nicht für die Therapie mit CNEP geeignet und galten als Ausschlusskriterien.

Bei großer kardio-respiratorischer Instabilität kann die Mobilisation in die Pulmarca zur Dekompensation führen und ist deshalb ein Ausschlusskriterium. Die Beurteilung oblag dem zuständigen Stations-Oberarzt.

3.3.4 Studienprotokoll

Die Entscheidung zur Therapie mittels CNEP wurde durch die zuständigen Stations- und Oberärzte getroffen, falls oben genannte Einschlusskriterien erfüllt wurden.

Es wurden zunächst folgende Ausgangsparameter erhoben: Sauerstoffbedarf (FiO_2), Sauerstoffsättigung (SaO_2 in %), Atemfrequenz (AF in 1/Min), Herzfrequenz (HF in 1/Min) und die aktuelle Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$).

Zur Überwachung des tcpCO_2 und tcO_2 wurde die CO_2 -Sonde auf $44,5^{\circ}\text{C}$ aufgeheizt und auf ein reizfreies Hautareal an Stamm oder Extremitäten aufgeklebt. Diese Sondentemperatur wurde aufgrund klinischer Erfahrungen gewählt, da hier die gemessenen transkutanen Werte weniger störanfällig sind. Dieser Vorgang dauerte bis zum Erhalt genauer Messungen 15–30 Minuten. Sofern aufgrund der Klinik (z.B. bei schneller respiratorischer Erschöpfung des Kindes) unmittelbarer Therapiebedarf bestand, wurde der CO_2 -Wert der letzten kapillären Blutgasanalyse als Ausgangswert verwendet.

Die Beobachtungszeit begann frühestens 4 Stunden nach Beginn der Pulmarcatherapie. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte angenommen werden, dass die Pulmarcawirkung ein Plateau erreicht hatte. Der späteste Beginn der Messung erfolgte 8 Stunden nach Beginn der Pulmarcatherapie, um ausschließlich die Pulmarcawirkung (also keine Medikamentenwirkung oder spontane klinische Verbesserung) zu messen.

Während der Beobachtungszeit musste der Patient ungestört bleiben und sollte schlafen (z.B. eine Stunde nach Fütterung).

Der Beobachtungszeitraum betrug 20 Minuten. Während dieser Zeit wurden folgende Parameter in zweiminütigen Abständen (also je 10 Messzeitpunkte) dokumentiert:

- Sauerstoffbedarf
- Transkutaner Sauerstoff in mmHg
- Transkutanes Kohlendioxid in mmHg
- Sauerstoffsättigung in %
- Atemfrequenz in 1/min
- Herzfrequenz in 1/min

Die Parameter Körpertemperatur (in °C) und Unruhe wurden einmalig dokumentiert.

Ein zweiter Beobachtungszeitraum fand 4-8 Stunden nach Verlassen der Pulmarca statt. Der Beobachtungszeitraum betrug erneut 20 Minuten. Es wurden wieder 10 Messzeitpunkte pro Parameter in zweiminütigen Abständen dokumentiert.

Auch wurde nach 4-8 h Ruheintervall davon ausgegangen, dass einerseits die Belastung durch das Umlagern aus der Pulmarca verarbeitet war und andererseits eine reine Entlastung von der Atemarbeit durch Pulmarca und ein echter Therapieerfolg mit dauerhaft gebesserter respiratorischer Symptomatik unterschieden werden konnte. Es galten die gleichen Rahmenbedingungen (CO₂-Sonde, ungestörtes, schlafendes Kind).

Es erfolgten somit drei Messintervalle: vor, während und nach Pulmarcatherapie.

Über einen eventuellen Therapieabbruch wurde vom zuständigen Stationsarzt klinisch in Abhängigkeit von Wirkung und Toleranz der Therapie und eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen entschieden.

3.3.5 Wirksamkeitskriterien

Um die retrospektiven und prospektiven Studienteile vergleichen zu können, galten die gleichen Wirksamkeitskriterien:

- Abfall des FiO₂ des Neonaten um >20%

- Anstieg des tcpO₂ um >10%
- Abfall des tcpCO₂ > 10%
- Abfall von AF und HF > 10%

3.4 Statistik

Die Auswertung erfolgte auf der Grundlage der Beratung von Dr. rer. nat. A. Hellwig des Institutes für Medizinische Statistik der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen.

Alle Daten sind als Mittelwerte (MW) und Median mit Standardabweichung (SD) angegeben. Die statistische Evaluation erfolgte mit dem SAS-Softwarepaket für Microsoft Windows® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Folgende Prozeduren kamen zur Anwendung: MEANS, FREQ, GLM (für Multivarianzanalysen) mit Greenhouse-Geisser Korrektur und Scheffe-Test, CORR (SAS Institute, 2000).

Die Differenzen zwischen den Mittelwerten wurden als signifikant bewertet, wenn sich ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ fand.

4 Ergebnisse

4.1 Retrospektive Untersuchung

4.1.1 Kollektivbeschreibung

Es wurden Akten von insgesamt 46 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 1998-2002 in der Pulmarca behandelt wurden. Es handelte sich um Kinder mit einem Gestationsalter von 24–36 SSW (MW 27,9, Median 26,5, SD 3,5), davon 23 Jungen und 23 Mädchen. Das Geburtsgewicht lag zwischen 425 und 2900 g (MW 1179,6 g; Median 980,0 g; SD 627,5).

Der Nabelschnur-pH lag zwischen 6,85 und 7,43 (MW 7,26; Median 7,28; SD 0,1). Bei 9 Patienten wurde eine pränatale Lungenreifungsbehandlung mit Betamethason (Celestan®) durchgeführt. 38 Patienten (82,6%) erhielten eine intratracheale Surfactant Substitution (14 (30,4%) einmalig, 19 (41,3%) zweimalig und 5 (10,9%) drei- oder mehrmalig).

Entsprechend der unterschiedlichen pulmonalen Reifegrade mussten 5 Kinder nicht beatmet werden, während 41 Kinder zwischen 2 und 146 Tagen (d) (MW 20,1 d; Median 14,0 d; SD 25,0) beatmet wurden. Alle Kinder benötigten zwischen 6 und 300 Tagen (MW 96,6 d; Median 83,0 d; SD 81,8) eine zusätzliche Sauerstoff-Applikation.

Die Pulmarca wurde zwischen dem 1. und dem 87. Lebenstag (Ld) (MW 27,4 Ld; Median 21,5 Ld) angewendet, entsprechend einem Gestationsalter von 27 bis 37 SSW (Abbildung 9).

Abbildung 9: Gestationsalter bei Geburt (blau) und bei Pulmarcatherapie (rot)

Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 910 und 2900 g (MW 1389,9 g; Median 1220,0 g; SD 488,0) schwer (Abbildung 10).

Abbildung 10: Individuelle Darstellung des Geburtsgewichts (blau) und Gewichts bei Pulmarcatherapie (rot) anhand der Patientennummer

Die Indikation zur Pulmarcatherapie (PT) war bei 39 Patienten (84,8%) die Senkung des Sauerstoffbedarfs, bei 5 Patienten (10,9%) zusätzlich die Senkung des CO_2 Partialdrucks (pCO_2) und bei 2 Patienten (4,3%) die alleinige Senkung des pCO_2 .

Bei 20 Patienten (43,4%) wurde eine einmalige PT durchgeführt, bei 26 Patienten (56,6%) erfolgte eine wiederholte Behandlung. Die Pulmarcatherapie wurde kontinuierlich zwischen 3 und 98 Stunden (h) (MW 26,7 h; Median 22 h; SD 18,134) durchgeführt.

Bei 6 Patienten (13,0%) wurde nach Beendigung oder Abbruch der PT eine erneute oder erstmalige Intensivierung der Atemhilfe in Form einer maschinellen Beatmung notwendig.

4.1.1.1 Grunderkrankungen

In Tabelle 1 sind die Grunderkrankungen der Patienten dargestellt. Da es sich bei den untersuchten Patienten ausschließlich um Frühgeborene handelte, war die Inzidenz des Atemnotsyndroms mit 97,8% sehr hoch. Bei 34 (73,9%) Patienten lag mindestens eine weitere Erkrankung vor, die sich negativ auf die pulmonale Situation auswirkte.

Tabelle 1: Grunderkrankungen der retrospektiven Patienten (n=46)

	Anzahl	Prozent
Frühgeborene ab 1000 g	23	50,0
Extreme low birth weight (<1000 g)	23	50,0
Atemnotsyndrom gesamt	45	97,8
Grad II	12	27,9
Grad III	20	46,5
Grad IV	10	23,2
Konnatale Infektion	18	39,1
Transistorische Tachypnoe	0	0
Bronchopulmonale Dysplasie	16	34,8
Persistierende fetale Zirkulation	6	13
Persistierender Ductus Arteriosus	4	9

4.1.1.2 Medikation

Dem hohen Anteil an kleinen Frühgeborenen entsprechend, erhielt ein hoher Prozentsatz der Patienten Theophyllin zur Atemstimulation (73,9%). Die Kinder mit konnatalen Infektionen erhielten Antibiotika (39,1%; Ampicillin, Gentamicin, Cefotaxim oder Meropenem). Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) erhielten Fortecortin (19,6%) und Diuretika (17,4%; Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Adjuvante medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der PT

Medikamente	Anzahl	Prozent
Antibiotika	18	39,1
Theophyllin	34	73,9
Fortecortin	9	19,6
Diuretika	8	17,4

4.1.2 Pulmarcatherapie

4.1.2.1 Sog

Die angelegte Sogstärke richtete sich nach dem Gewicht des Kindes (je kleiner das Kind, desto geringer der Sog) und wurde gegebenenfalls bei Nichtansprechen der PT erhöht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Angelegte Sogstärke bei PT

Sog (mbar)	Anzahl	Prozent
-6	5	10,9
-5	26	56,5
-4	14	30,4
-3	1	2,1

4.1.3 Klinische Verlaufsparemeter

Zur Beurteilung der PT wurden die Parameter Sauerstoffbedarf (FiO_2), Sauerstoffsättigung (SaO_2), Sauerstoffpartialdruck (tcpO_2), Kohlendioxidpartialdruck (tcCO_2), Atemfrequenz (AF) und Herzfrequenz (HF) zu 4 Zeitpunkten bestimmt:

- Zeitpunkt 1: Ausgangswert vor Beginn der PT
- Zeitpunkt 2: 6 Stunden nach Beginn der PT
- Zeitpunkt 3: Bei Beendigung der PT
- Zeitpunkt 4: 6 Stunden nach Beendigung der PT

4.1.3.1 Sauerstoffbedarf

Der FiO_2 sank unter PT bereits nach 6 Stunden signifikant ab ($p < 0,0001$) und blieb auch nach Beendigung signifikant unterhalb des Ausgangswertes (Abbildung 11, Tabelle 10).

Abbildung 11: Veränderung von FiO_2 unter PT im Zeitverlauf (MW $\pm$ SD) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4); ** $p < 0.0001$

4.1.3.2 Sauerstoffsättigung

Die SaO_2 stieg unter PT in den ersten 6 Stunden an ($p < 0,048$) und blieb im weiteren Verlauf stabil (Abbildung 12, Tabelle 11). Die Veränderungen zwischen den Messungen waren nicht signifikant.

Abbildung 12: Veränderung von SaO₂ unter PT im Zeitverlauf (MW±SD) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4); * p<0.05

4.1.3.3 Sauerstoffpartialdruck

Der tcpO₂ zeigte unter PT keine signifikanten Veränderungen (p=0,5397) (Abbildung 13, Tabelle 12).

Abbildung 13: Veränderung von tcO₂ unter PT im Zeitverlauf (MW±SD) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4)

4.1.3.4 Kohlendioxidpartialdruck

Der tcpCO_2 zeigte unter PT keine signifikanten Veränderungen ($p=0,1954$)(Abbildung 14, Tabelle 13).

Abbildung 14: Veränderung von tcpCO_2 unter PT im Zeitverlauf ($\text{MW} \pm \text{SD}$) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4)

4.1.3.5 Atemfrequenz

Die AF ging unter PT in den ersten 6 Stunden signifikant zurück ($p < 0,0001$), stieg allerdings nach Beendigung der PT wieder auf das Ausgangsniveau (Abbildung 15, Tabelle 14).

Abbildung 15: Veränderung von AF unter PT (MW±SD) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4); ** $p < 0.0001$

4.1.3.6 Herzfrequenz

Die HF ging unter PT in den ersten 6 Stunden zurück ($p = 0,0069$), stieg aber ebenfalls nach Beendigung der PT wieder auf das Ausgangsniveau an (Abbildung 16, Tabelle 15).

Abbildung 16: Veränderung von HF unter PT im Zeitverlauf (MW±SD) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4); $p < 0.01$

Die Veränderungen zwischen den Messungen waren nicht signifikant.

4.1.4 Komplikationen

4.1.4.1 Komplikationen bei Therapie

Die häufigsten Therapiekomplikationen waren Unruhe und mangelnde Patienten-Toleranz (8 Patienten (18,8%)). Bei einem Patienten führten diese zum Abbruch der PT und bei 3 Patienten (6,6%) musste sie durch medikamentöse Therapie (Midazolam 0,1 mg/kg KG oder Phenobarbital 10 mg/kg KG) beeinflusst werden. Bei einem Patienten kam es zu einer Drucknekrose am rechten Ohr.

4.1.4.2 Körpertemperatur

Die KT nahm unter PT in den ersten 6 Stunden ab ($p=0,0002$), stieg aber nach Beendigung der PT über das Ausgangsniveau an (Abbildung 17, Tabelle 16). Die Veränderungen zwischen den Messungen waren nicht signifikant.

Abbildung 17: Veränderung der KT unter PT im Zeitverlauf ($MW \pm SD$) vor Pulmarca-Therapie (ZP1), 6h nach Beginn PT (ZP2), nach Beendigung PT (ZP3) und 6h nach Beendigung PT (ZP4); ** $p < 0,0001$

4.1.4.3 Apnoefrequenz

Die Apnoefrequenz wurde vor, während und nach der PT erfasst. Die Apnoefrequenz stieg unter Pulmarcatherapie signifikant an ($p=0,0114$), ging nach Beendigung der PT jedoch wieder zurück und unterschied sich nicht signifikant von den Ausgangswerten (Abbildung 18, Tabelle 17).

Abbildung 19 stellt die Häufigkeit von Apnoen für das Gesamtkollektiv dar. Während PT kam es zu einer geringen Zunahme von Apnoen.

Abbildung 18: Mittlere Apnoefrequenz pro Patient vor, während und nach PT (MW $\pm$ SD); * $p<0.05$

Abbildung 19. Gesamthäufigkeit von Apnoen vor, während und nach Pulmarcatherapie

4.1.4.4 Langzeitkomplikationen

Tabelle 4 stellt aufgetretene Langzeitkomplikationen dar, die als Folge einer Beatmungs- oder Sauerstofftherapie anzusehen sind.

Tabelle 4: Aufgetretene Langzeitkomplikationen als mögliche Folge von Beatmung und/oder Sauerstofftherapie

	Anzahl	Prozent
Bronchopulmonale Dysplasie	26	56,6
Intraventrikuläre Hämorrhagie	4	8,7
Retinopathia prematorum	29	63,0

4.1.5 Klinische Wirksamkeit

4.1.5.1 Beatmungsparameter

Von den 46 retrospektiven Patienten erfüllten 39 Patienten (84,9%) ein Kriterium für Wirksamkeit (Rückgang des Sauerstoffbedarfs >20% und/oder Rückgang des Kohlendioxidpartialdrucks >10). Bei 13 Patienten (28,3%) war eine einmalige PT ausreichend, um die respiratorische Situation zu stabilisieren. 26 Patienten (56,6%) benötigten wiederholte PT, da Sauerstoffbedarf und/oder Kohlendioxidpartialdruck nach Beendigung eines Therapieintervalls wieder anstiegen.

Bei 7 Patienten (15,1%) musste die PT abgebrochen werden oder zeigte keine Wirkung. Abbruchgründe waren bei 4 Kindern Erschöpfung, bei einem Kind Atempausen, bei einem Kind mangelnde Toleranz. 4 Kindern erfüllten nicht die Kriterien für Wirksamkeit. 6 Kinder (13%) mussten im Anschluss an den Pulmarcatherapieversuch intubiert oder reintubiert werden.

Daneben war die Atemfrequenz bei 27 Kindern während PT um mindestens 10% reduziert, stieg aber nach Beendigung der PT wieder auf das Ausgangsniveau an. Herzfrequenz-, Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdruck-Veränderungen erfüllten nicht die Wirksamkeitskriterien.

In Tabelle 5 ist die mittlere prozentuale Veränderung der Zielparameter zu den Zeitpunkten 2 und 4 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Wirksamkeitskriterien für die Senkung des Sauerstoffbedarfs sowohl zu Zeitpunkt 2 (während der PT) als auch zu Zeitpunkt 4 (nach Beendigung der PT) erfüllt sind (der Sauerstoffbedarf wird durchschnittlich um mehr als 20% gesenkt).

Tabelle 5: Mittlere Veränderung der Zielparameter während und nach Abschluss der PT

	6h nach PT	Wirksamkeit	6h nach Ende PT	Wirksamkeit
FiO₂ (%)	-41	+	-23,1	+
pO₂(%)	5,7	-	10,6	-
pCO₂ (%)	-2,6	-	-5,3	-
Atemfrequenz (%)	-13,7	+	3,4	-
Herzfrequenz (%)	-3,1	-	0,9	-

4.1.5.2 Korrelationsanalyse „Gewicht bei Pulmarcatherapie“

Das Gewicht bei Pulmarcatherapie (GP) zeigte nur geringe Abhängigkeiten zu anderen Variablen. Als klinisch relevant wurden Veränderungen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 definiert. FiO₂, SaO₂, tcpO₂ und tcpCO₂ zeigten keine Abhängigkeit zum Gewicht. Die Herzfrequenz zeigte zu allen Messzeitpunkten eine negative Korrelation zum GP (1: p=0,0018; KK=-0,45; 2: p=0,0014; KK=0,46; 3: p<0,0001; KK=-0,59; 4: p<0,001; KK=-0,70). Die Atemfrequenz lag zum Zeitpunkt 1 bei schwererem GP höher (p=0,0018; KK=0,46). Ebenso traten vor und während PT bei höherem GP weniger Apnoen auf (1: p=0,0377; KK=-0,40; 2: p=0,0174, KK=-0,42).

4.1.5.3 Korrelationsanalyse „Sog“

Die Stärke des Sogs bei PT hatte keinen Einfluß auf die Zielgrößen.

4.1.5.4 Korrelationsanalyse „Grunderkrankung“

Untersucht wurde der Einfluß der 7 Grunderkrankungen (Frühgeburtlichkeit, extreme low birth weight, transitorische Tachypnoe, konnatale Infektion, bronchopulmonale Dysplasie, persistierende fetale Zirkulation und persistierender Ductus arteriosus) auf den Sauerstoffbedarf, die Hauptzielgröße, zu den Zeitpunkten 1 und 2. Signifikante Abhängigkeiten zwischen Grunderkrankung und

FiO_2 zeigten sich nur für PFC ($p=0,0009$). Es zeigt sich dass die Kinder mit PFC mit signifikant höherem FiO_2 die PT beginnen (0: Zeitpunkt 1= 0,66, Zeitpunkt 2= 0,37; 1: Zeitpunkt 1= 0,80, Zeitpunkt 2= 0,55). Die zeitlichen Änderungen sind jedoch nicht signifikant verschieden ($p=0,5703$), d.h. der Rückgang des FiO_2 ist vergleichbar, ob ein PFC vorliegt oder nicht.

4.2 Prospektive Untersuchung

4.2.1 Kollektivbeschreibung

Es wurden insgesamt 14 Patienten prospektiv erhoben. 3 Kinder erhielten im Anschluss an einen Pulmarca-Therapieversuch eine weitere Respiratortherapie, so dass hier für den Beobachtungszeitraum nach PT keine Parameter erhoben werden konnten.

Bei den zur Auswertung herangezogenen Neonaten handelte es sich um 11 männliche (79%) und 3 weibliche Patienten (21%). Das Gestationsalter betrug 24–40 SSW (MW 33,9 SSW; Median 34,5 SSW; SD 3,5). Das Geburtsgewicht lag zwischen 825 und 3630 g (MW 2280,5 g; Median 2252,5 g; SD 820,6).

Die Pulmarca wurde zwischen dem 1. und dem 27. Lebenstag (Ld) (MW 5,6 Ld; Median 8,7 Ld) angewendet, entsprechend einem Gestationsalter von 31 bis 40 SSW.

Die Pulmarcatherapie wurde zwischen 4 und 70 Stunden durchgeführt.

Abbildung 20: Gestationsalter bei Geburt (blau) und bei Pulmarcatherapie (rosa)

Abbildung 21: Gewicht in Gramm bei Geburt (blau) und bei Pulmarcaththerapie (rosa))

Abbildung 22: Lebensalter bei Pulmarcaththerapie

4.2.2 Klinische Daten

4.2.2.1 Grunderkrankungen

In Tabelle 6 sind die Grunderkrankungen der Patienten dargestellt. Die Inzidenz des Atemnotsyndroms war in der prospektiven Gruppe deutlich niedriger (42,9%).

Tabelle 6: Grunderkrankungen der prospektiven Patienten

	Anzahl	Prozent
Frühgeborenes	10	70,7
VLBW	2	14,2
Atemnotsyndrom	6	42,9
Koninatale Infektion	4	28,6
Transitorische Tachypnoe	3	21,5
Bronchopulmonale Dysplasie	2	14,2
Persistierende fetale Zirkulation	5	35,7

4.2.2.2 Medikation

12 Kinder erhielten Antibiotika (85,7%; Ampicillin, Gentamicin, Cefotaxim oder Meropenem). Diuretika wurden bei 3 Kindern verabreicht (21,4%; Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton). Theophyllin zur Atemstimulation erhielten in dieser Gruppe nur 3 Kinder (21,4%) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Adjuvante medikamentöse Therapie; prospektive Untersuchung

Medikamente	Anzahl	Prozent
Antibiotika	12	85,7
Theophyllin	3	21,4
Diuretika	3	21,4

4.2.3 Klinische Verlaufsparemeter

Zur Beurteilung der PT wurden die Parameter Sauerstoffbedarf (FiO_2), Sauerstoffsättigung (SaO_2), Sauerstoffpartialdruck (tcpO_2), Kohlendioxidpartialdruck (tcCO_2), Atemfrequenz (AF) und Herzfrequenz (HF) vor, während (4-8h nach Beginn) und nach (4-6 nach Beendigung) der PT bestimmt.

4.2.3.1 Sauerstoffbedarf

Der FiO_2 sank während PT signifikant ab ($p < 0,0001$) und blieb auch nach Beendigung signifikant unterhalb des Ausgangswertes ($p = 0,0184$). Nach PT stieg der Sauerstoffbedarf nicht signifikant an ($p = 0,1508$) (Abbildung 23, Tabelle 18).

Abbildung 23: Verlauf Sauerstoffbedarf (FiO_2) prospektive Studie vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW $\pm$ SD); * $p < 0.05$, ** $p < 0.0001$

4.2.3.2 Sauerstoffsättigung

Die SaO_2 verbesserte sich während PT signifikant ($p = 0,0084$) und blieb auch nach Beendigung signifikant über dem Ausgangswert ($p = 0,0008$). Nach PT fiel die SaO_2 nicht signifikant ab ($p = 0,7161$) (Abbildung 24, Tabelle 19).

Abbildung 24: Sauerstoffsättigung (Sa) vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD);
 ** $p < 0.01$

4.2.3.3 Quotient $\text{FiO}_2/\text{SaO}_2 \times 100$

Der Quotient $\text{FiO}_2/\text{SaO}_2 \times 100$ wurde eingeführt, um die Reduktion des Sauerstoffbedarfs besser zum Anstieg der Sauerstoffsättigung in Beziehung zu setzen und somit die Wirkung besser zu objektivieren.

Der Quotient sank zwischen Messpunkt 1 und 2 ($p < 0,0001$) und blieb auch zum Zeitpunkt des Messpunktes 3 signifikant unter dem Ausgangswert ($p = 0,0145$). Zwischen Messpunkt 2 und 3 kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des Quotienten ($p = 0,1543$) (Abbildung 25, Tabelle 20).

Abbildung 25: FiO₂/SaO₂x100% vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD);
* p<0.05, ** p<0,0001

4.2.3.4 Sauerstoffpartialdruck

Der tcpO₂ verbesserte sich während PT nicht signifikant (p=0,0783), nach PT sank er schwach signifikant unter das Ausgangsniveau (p=0,0323). Der tcpO₂ vor und nach PT unterschied sich jedoch nicht signifikant (p= 0,63) (Abbildung 26, Tabelle 21).

Abbildung 26: Sauerstoffpartialdruck (pO₂) vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD);
* p<0.05

4.2.3.5 Kohlendioxidpartialdruck

Der tcpCO₂ zeigte unter PT keine signifikanten Veränderungen (p=0,1318) (Abbildung 27, Tabelle 22).

Abbildung 27: Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD)

4.2.3.6 Atemfrequenz

Die AF ging während PT signifikant zurück ($p=0,0101$). Nach PT stieg die AF wieder leicht an und blieb nicht signifikant unter dem Ausgangswert ($p=0,1213$). Auch die Unterschiede während und nach PT waren statistisch nicht signifikant ($p=0,3296$) (Abbildung 28, Tabelle 23).

Abbildung 28: Atemfrequenz (AF) vor (V), während (W) und nach (N) PT ($MW \pm SD$); * $p < 0.05$

4.2.3.7 Herzfrequenz

Die HF zeigte unter PT keine signifikanten Veränderungen ($p=0,2850$) (Abbildung 29, Tabelle 31).

Abbildung 29: Herzfrequenz (HF) vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD)

4.2.4 Komplikationen

4.2.4.1 Komplikationen bei Therapie

Unruhe und mangelnde Toleranz der PT wurden bei 5 Patienten (35,6%) erfasst. Bei 4 Patienten (28,5%) musste sie durch medikamentöse Therapie (Midazolam 0,1 mg/kg KG oder Phenobarbital 10 mg/kg KG) beeinflusst werden.

Ein Kind entwickelte einen Pneumothorax unter PT. Zu Drucknekrosen durch die Halskrause kam es nicht.

4.2.4.2 Körpertemperatur

Die KT ging während PT signifikant zurück ($p=0,0099$). Nach PT stieg die KT wieder auf das Ausgangsniveau an ($p=0,0151$). Die KT vor und nach PT unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,4807$) (Abbildung 30, Tabelle 25).

Abbildung 30: Körpertemperatur (KT) vor (V), während (W) und nach (N) PT (MW±SD);
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.2.5 Klinische Wirksamkeit

Von den 14 prospektiven Patienten erfüllten 13 Patienten (93%) ein Kriterium für Wirksamkeit (Rückgang des Sauerstoffbedarfs $>20\%$ und/oder Rückgang des Kohlendioxidpartialdrucks $>10\%$). Bei 4 Patienten (29%) musste die PT abgebrochen werden oder zeigte keine Wirkung. Abbruchgründe waren: bei 4 Kindern Unruhe und mangelnde Toleranz. 1 Kind entwickelte einen Pneumothorax unter PT. 3 Kinder (21%) mussten im Anschluss an den Pulmarca-Therapieversuch intubiert werden, 1 Kind erhielt im weiteren Verlauf NO Beatmungstherapie.

Abbildung 31 und Abbildung 32 zeigen den Verlauf der Parameter FiO_2 und AF unter PT.

Abbildung 31: Rückgang FiO_2 einzelne Patienten

Abbildung 32: Rückgang AF einzelne Patienten

In Tabelle 8 ist die mittlere prozentuale Veränderung der Zielparameter während und nach PT dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Wirksamkeitskriterien für die Senkung des Sauerstoffbedarfs sowohl während als auch nach PT erfüllt sind (der Sauerstoffbedarf wird durchschnittlich um mehr als 20% gesenkt). Außerdem

senkt die PT die Atemfrequenz um mindestens 10% auch über die eigentliche PT hinaus.

Herzfrequenz-, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckveränderungen erfüllten die Wirksamkeitskriterien nicht.

Tabelle 8: Klinische Wirksamkeit während (WPT) und nach (NPT) Pulmarcatherapie in der prospektiven Studie

	WPT	Wirksamkeit	NPT	Wirksamkeit
FiO2 (%)	-34,4	+	-22,8	+
pO2(%)	8,9	-	2,7	-
pCO2 (%)	-8,2	-	-9,0	-
Atemfrequenz (%)	-20,5	+	-15,3	+
Herzfrequenz (%)	-3,2	-	0,6	-

4.3 Kinder mit <900g Gewicht bei Pulmarcatherapie

In dieser Gruppe wurden die Kinder dargestellt, die aufgrund des Ausschlusskriteriums „Gewicht < 900 g“ nicht in die retrospektive Auswertung (4.1) einbezogen werden konnten. Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte keine statistische Auswertung.

4.3.1 Klinische Daten

Diese Gruppe umfasste 8 Kinder. Dabei handelte es sich um Frühgeborene der 24. bis 27. SSW (MW 25,1 SSW; Median 25 SSW; SD 1,13) mit einem Geburtsgewicht zwischen 420g und 820g (MW 618,8g; Median 615g; SD 164,09) und einem Nabelschnur-pH zwischen 7,19 und 7,40 (MW 7,30; Median 7,30; SD 0,07). Grunderkrankungen bestanden bei 7 Kindern in einem Atemnotsyndrom (Grad 2–4; MW 2,88; Median 3; SD 0,64), bei 1 Kind in einer konnatalen Infektion und bei 6 Kindern in einer bronchopulmonalen Dysplasie. Die Kinder waren zwischen 12 und 36 Tagen beatmet (MW 25,8; Median 26; SD 8,78) und zwischen 53 bis 179 Tage sauerstoffpflichtig (MW 113,5; Median 102,5; SD 43,72). Der Sauerstoffbedarf im Inkubator betrug 45-100% (MW 60,9%; Median 58%; SD 31,53). Unter Beatmung benötigten die Kinder zwischen 40-100% O₂ (MW 81,3; Median 85%; SD 21,67).

Die Pulmarcatherapie wurde bei diesen Kindern zwischen dem 17. und 45. Lebenstag angewendet. Die Kinder wogen zu diesem Zeitpunkt zwischen 605g bis 870g (MW 757,5g; Median 760g; SD 90,55). Bei 7 Kindern bestand die Indikation zur Therapie in der Senkung des Sauerstoffbedarfs, bei 2 Kindern (zusätzlich) darin, den Kohlendioxidpartialdruck zu senken.

Alle Patienten erhielten als Begleitmedikation Theophyllin, 2 Kinder Fortecortin, 1 Kind Diuretika. Der Sog lag zwischen –4 und –5.

4.3.2 Klinische Verlaufsparemeter

Der Sauerstoffbedarf vor Pulmarcatherapie betrug 34-75% (MW 65,1%; Median 67,5%; SD 16,15). Der Rückgang des Sauerstoffbedarfs lag zwischen 0% und 54% (MW 30,6%; Median 35,5%; SD 18,10).

Bei einem Kind zeigte die Pulmarca keine Wirkung, bei 3 Kindern zeigte sich eine gute Wirkung, und es war keine weitere Therapie notwendig. Bei 4 Kindern zeigte

die Pulmarca eine gute Wirkung, es waren jedoch mehrere Therapiezyklen notwendig, da die Kinder ohne die Atemhilfe keine suffiziente Spontanatmung erzielten. Als Grund für eine schlechte Wirksamkeit der Pulmarca, neben einem mangelnden Rückgang des Sauerstoffbedarfs, wurden bei einem Kind unverändert massive Atempausen als Abbruchgrund dokumentiert.

Die Atempausen konnten nur bei 5 Kindern dokumentiert werden: vor PT zwischen 2 und 60/12h (MW 24,8/12h; Median 9/12h; SD 27,07), zwischen 8 und 60/12h während PT (MW 24,8; Median 18; SD 20,99) und zwischen 0 und 60/12h Apnoen nach PT (MW 18,2/12h; Median 9/12h; SD 25,04).

Nur bei einem der Kinder ist Unruhe unter Pulmarcatherapie dokumentiert worden, die jedoch allein durch pflegerische Zuwendung beherrscht werden konnte und nicht zum Therapieabbruch führte.

FiO₂ ging während PT durchschnittlich um 0,22 zurück und stieg nach Beendigung der PT um 0,06 wieder an (Tabelle 26).

SaO₂ stieg unter PT um 2,5% an und fiel nach Beendigung der PT wieder um 1,1% ab (Tabelle 27).

Der tcpO₂ stieg unter PT deutlich an (68,5 mmHg), fiel aber nach Beendigung der PT unter den Ausgangswert (Tabelle 28)

TcpCO₂ stieg unter PT leicht an (1,5 mmHg), sank aber nach Beendigung der PT 2 mmHg unter den Ausgangswert (Tabelle 29).

Die Atemfrequenz sank unter PT (14,4 /Min), stieg aber nach Beendigung der PT wieder auf das Ausgangsniveau an (Tabelle 30).

Die HF sank unter PT um 9,2 Schläge/Min. und stieg nach Beendigung der PT wieder um 5,2 Schläge an (Tabelle 31).

Die KT sank initial unter PT um 0,2°C ab, nach Beendigung der PT stieg sie um 0,2°C über den Ausgangswert (Tabelle 32).

4.3.3 Klinische Wirksamkeit

Von den 8 retrospektiven Patienten < 900 g erfüllten 7 Patienten (88%) ein Kriterium für Wirksamkeit (Rückgang des Sauerstoffbedarfs >20% und/oder Rückgang des Kohlendioxidpartialdrucks >10%). Bei einem Patienten (12%) musste die PT abgebrochen werden oder zeigte keine Wirkung.

In Tabelle 9 ist die mittlere prozentuale Veränderung der Zielparameter während und nach PT dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Wirksamkeitskriterien für die Senkung des Sauerstoffbedarfs sowohl während als auch nach PT erfüllt werden (der Sauerstoffbedarf wird durchschnittlich um mehr als 20% gesenkt). Außerdem senkt die PT die Atemfrequenz um mindestens 10%, jedoch nur während PT.

Herzfrequenz-, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckveränderungen erfüllten die Wirksamkeitskriterien auch hier nicht.

Tabelle 9: Klinische Wirksamkeit, Kinder kleiner als 900 g

	6h	Wirksamkeit	E6h	Wirksamkeit
FiO2 (%)	-34,1	+	-25,3	+
pO2(%)	1,2	-	-2,7	-
pCO2 (%)	2,4	-	-3,3	-
Atemfrequenz (%)	-20,8	+	-4,8	-
Herzfrequenz (%)	-5,4	-	-2,3	-

5 Diskussion

5.1 Prinzipien Pulmarca und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Anwendung der Pulmarca-Box, einer Atemhilfe, in der Neugeborene mit unzureichender Eigenatmung durch Sog behandelt werden (continuous-negative Airway Pressure (CNEP)). Obwohl dieses Verfahren bereits seit mehr als 30 Jahren in der Neonatologie bekannt ist, wird es heute nur noch vereinzelt eingesetzt. Indikationen in der Neonatologie sind praktisch alle Erkrankungen, die eine respiratorische Insuffizienz mit sich führen, wie transitorische Tachypnoe, konnatale Infektion, Atemnotsyndrom, persistierende fetale Zirkulation und bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Bei all diesen Grunderkrankungen wurde CNEP fast vollständig von CPAP (continuous positive airway pressure) verdrängt, obwohl bereits 1979 eine Vergleichsstudie zwischen CPAP und CNEP zeigte, dass nach CNEP seltener eine Intubation notwendig wurde. Die Wirkung bezüglich FiO_2 war hingegen vergleichbar (Alexander et al., 1979). Die Gründe für das weitgehende Verlassen der CNEP Atemhilfe liegen also offensichtlich nicht in der Unwirksamkeit des Verfahrens. Dagegen werden von Gegnern des Verfahrens häufig praktische Handhabungsprobleme angeführt.

In der 2005 durchgeführten Cochrane Database Metaanalyse von CNEP und CPAP bei kindlichem Respiratory Distress Syndrome (RDS) von 2005 wurde das Fehlen von gut designten Studien zu diesem Thema bemängelt. In einer der wenigen randomisierten Studien an Kindern mit Bronchiolitis wurde für die mit CNEP behandelten Gruppe ein deutlich besseres Outcome nachgewiesen (Shah et al., 2005). Weitere Studien über eine mögliche Reduktion der Mortalität, der Vermeidung der Intubation, der Komplikationsrate, der Krankenhausverweildauer und der Verbesserung des Patientenkomforts wären wünschenswert.

In unserer Klinik wird die CNEP Atemhilfe weiterhin häufig eingesetzt und wurde bis vor wenigen Jahren dem CPAP vorgezogen. In der vorliegenden Arbeit sollte in einem prospektiven und retrospektiven Studienteil die Wirksamkeit dieser Therapieform überprüft werden. Dazu erfolgte die Definition von klinischen Wirksamkeitskriterien, wie der Verbesserung von Oxygenierungs- oder kardiorespiratorischen Parameter, sowie die Dokumentation von Komplikationen und Anwendungsproblemen. Ein Vergleich mit CPAP konnte in unserer Studie

nicht durchgeführt werden, da CPAP zum Zeitpunkt retrospektiven Datenerhebung kaum durchgeführt wurde. Eine prospektiv randomisierte Vergleichsstudie hätte die personellen und organisatorischen Möglichkeiten eines Stadtkrankenhauses überfordert.

In der Literatur häufig angeführte Beispiele für Anwendungsschwierigkeiten sind Probleme bei der Mobilisation in die Unterdruckkammer, die bei den meist labilen Kindern erfahrenes und spezifisch geschultes Pflegepersonal erfordert. Katheteranlagen und Blutentnahmen sind in der Unterdruckkammer nur etwas erschwert möglich. Insgesamt ist der Zugang zum Körper des Kindes nur durch Unterbrechung der Atemhilfe möglich, und eine schnelle Mobilisierung des Patienten z.B. zur Notfallintubation ist schwierig. Dazu kommen Probleme mit der Irisblende, welche einerseits ausreichend geschlossen sein muss, um den Aufbau eines negativen Drucks zu gewährleisten, andererseits muss die Haut an Kontaktpunkten geschützt und eine Obstruktion der zerebralen Gefäße verhindert werden (Thomson, 1997)(Samuels et al., 1996).

Dem stehen bei CPAP häufige Nebenwirkungen wie die Überblähung des Magens, die bei kleinen FG zu gefährlichen Verdauungsstörungen und Durchblutungsstörungen des Magen-Darmtraktes führen können, und nasale Traumata mit Folgeproblemen (Toleranzverminderung, Nekrosen, Trinkstörung, Hypersekretion) entgegen(Davis et al., 1999)(Davis et al., 1999)(Loftus et al., 1994). Ganz entscheidend ist, dass der die Lunge erreichende Druck durch einen geöffneten oder geschlossenen Mund erheblich variieren und dadurch auch nicht sicher kontrolliert werden kann(Davis et al., 1999). Zusätzlich ist ein häufiger Tubuswechsel notwendig mit der Gefahr einer Tubusobstruktion (Becker et al., 2001).

Viele Vorbehalte gegen CNEP Atemhilfen rühren aus Erwachsenenstudien. Borrelli et al. berichten von Patienten-Lagerungszeiten bis 45 Minuten, welche vier Pflegekräfte einbinden. Auch war eine Umlagerung des Patienten auf die Seite oder auf den Bauch nicht möglich (Borelli et al., 1998).

Diese Handhabungs-Einschränkungen gelten für die Neonatologie schon aufgrund der Größe und des Gewichtes der Patienten nur zum Teil. Beispielsweise ist das Umlagern des Neonaten in der Pulmarca Box durchaus möglich und wird regelmäßig durchgeführt. In unserer Abteilung wurde ärztliches und pflegerischen

Personal in die Handhabung der Patienten mit CNEP umfassend eingelernt und diese Therapieform gerne angewendet. Therapeutisches und pflegerisches Handling werden nicht als belastend empfunden (Becker et al., 2001). Unserer Meinung nach sind diese Probleme, ausgenommen die schwierigere Mobilisation in einer Notfallsituation, Nachteile für das den Neonaten betreuende Personal, nicht aber für das Kind selber. Bei guter Wirksamkeit und fehlenden bedrohlichen Nebenwirkungen sollte dies nicht den Ausschlag für oder gegen eine Therapieform geben.

5.2 Oxygenierungsparameter

Die vorliegende Studie konnte sowohl retrospektiv als auch prospektiv zeigen, dass es unter Pulmarca Therapie (PT) zu einem signifikanten Rückgang des Sauerstoffbedarfs kam, der auch nach Beendigung der PT anhielt. Unter PT ging der Sauerstoffbedarf (FiO_2) durchschnittlich um 41% respektive 34% zurück, nach PT blieb FiO_2 durchschnittlich 23% unter dem Ausgangswert. Bei 85% bzw. 93% aller Patienten wurde das Wirksamkeitskriterium erfüllt. Die Wirkung trat bereits nach 6 Stunden auf und hielt sich auf einer Art Plateau. Daraus kann gefolgert werden, dass bei schlechtem Ansprechen der Therapieversuch spätestens nach 6 Stunden beendet werden kann. Samuels et al kamen 1989 in einer Fallkontroll-Studie zu ähnlichen Ergebnissen (Samuels et al., 1989). Sie beobachteten Kinder im Alter von einem Tag bis 2 Jahre unter CNEP und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe die CPAP erhielt. Mehr als die Hälfte dieser Patienten benötigten >50% Sauerstoff. Die Kinder wurden vor CNEP sowie unter CNEP nach 2 und 48 Stunden beobachtet. Die CNEP Therapie wurde 2-236 Tage, im Mittel 13 Tage, durchgeführt. Auch in diesem Kollektiv kam es zu einer deutlichen Reduktion des Sauerstoffbedarfs bis 50% (durchschnittlich 15%) nach 2 Stunden und bis 79% (durchschnittlich 20%) nach 48 Stunden. Auch in dieser Untersuchung war der Therapie-Benefit also bereits nach wenigen Stunden ersichtlich (Samuels et al., 1989).

Die selben Autoren konnten 1996 in einer großen standardisiert-kontrollierten matched-Pair Untersuchung ein deutlich besseres Outcome für neonatologische Patienten mit respiratorischer Insuffizienz unter CNEP zeigen (Samuels et al., 1996). Im Gegensatz zu unserer Untersuchung behandelten Samuels et al. die

Kinder nicht unbedingt ausschließlich mit CNEP, sondern die Kontrollgruppe standardgemäß, dass heißt mittels Sauerstofftherapie und CPAP sowie Intubation bei SaO_2 kleiner als 92% und FiO_2 über 40%. Die andere Gruppe wurde unabhängig vom Verlauf zusätzlich mit CNEP behandelt. Zielkriterium war die Gesamtdauer der Sauerstofftherapie (diese war in der mit CNEP behandelten Gruppe deutlich niedriger) und nicht wie in unserer Studie der Rückgang des Sauerstoffbedarfs unter Therapie. In unserer Studie wurde zwar die Gesamtdauer der Sauerstofftherapie dokumentiert, da aber kein Vergleichskollektiv untersucht wurde, kann über eine Verkürzung durch CNEP keine Aussage gemacht werden. Randomisierung und konsekutiver Therapiebeginn erfolgten bei Samuels et al. zu einem frühen Zeitpunkt (im Alter von 4 Stunden), basierend auf der Annahme eines größeren Benefits für die Patienten bei früherem Therapiebeginn hinsichtlich der Aufrechterhaltung des Lungenvolumens, Oxygenierung der Atemwege und des alveolären Surfactantpools (Samuels et al., 1996).

In Samuels Studie entwickelten in der CNEP-Gruppe 20% der Kinder (12% weniger als in der Kontrollgruppe) eine BPD (Samuels et al., 1996). Sie sahen das Hauptindikationsgebiet von CNEP in der Behandlung des ANS des Frühgeborenen mit der Möglichkeit, die Inzidenz der BPD zu verringern. Als entscheidenden Vorteil gegenüber CPAP sehen die Autoren den garantierten transpulmonalen Druckgradienten, der bei CPAP durch orale Leckentwicklung nicht in einer konstanten Höhe sicher gestellt werden kann (Samuels et al., 1996). In unserer Untersuchung kam es bei 21% der Kinder zur Entwicklung einer BPD nach PT, wenn auch aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe keine Aussage zu einer Reduktion gemacht werden kann. In unserer Studie waren die Kinder bei PT jedoch mit einem durchschnittlichen Alter von 27 Tagen deutlich älter als in Samuels Studie.

Interessant sind ebenfalls Samuels Erfahrungen bei Neonaten, bei denen er CNEP und Respiratortherapie (IPPV) gleichzeitig anwendete. Sie benötigten signifikant geringere Beatmungsdrücke und eine kürzere Beatmungsdauer. Die mittlere Dauer der Sauerstofftherapie war ohne CNEP annähernd doppelt so lang. Er begründete diesen Erfolg durch hämodynamische Verbesserungen durch CNEP, nämlich durch Reduktion des vaskulären Widerstandes, erhöhten kardialen Output und besseres Ventilations-Perfusionsverhältnis (Samuels et al., 1996).

Dagegen konnten Mundie et al in einer tierexperimentellen Studie mit Endotoxin-behandelten neonatalen Ferkeln keinen Vorteil für CPAP/IMV oder CNEP/IMV hinsichtlich Lungencompliance, endexpiratorisches Lungenvolumen, Blutgasen und hämodynamischen Parameter wie Pulmonararteriendruck oder pulmonarvaskulären Widerstand zeigen (Mundie et al., 1995). Da es sich bei Samuels Studie um eine klinische Studie ohne Erfassung von Lungenvolumina und hämodynamischen Parametern handelt, bleibt somit die Erklärung für die Verbesserung des Outcomes unklar und kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Studie zeigte die Sauerstoffsättigung sowohl im retrospektiven als auch im prospektivem Studienteil unter PT einen signifikanten Anstieg, der auch nach Therapieende andauerte. Auch dies ist ein Ausdruck des rückläufigen Sauerstoffbedarfs, der eine ausreichende Sauerstoffsättigung des respiratorisch insuffizienten Patienten erleichtert. Dieser Parameter wurde bislang in der Literatur nicht untersucht.

Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck zeigten in beiden Studienteilen keine signifikanten Veränderungen. Dazu ist kritisch anzumerken, dass die transkutanen Messsonden nicht durch arterielle Blutgasanalysen geeicht wurden, da die Kinder durch die Studie nicht zusätzlich belastet werden sollten. Auch Samuels et al. berichteten in der ersten CNEP-Studie über eine uneinheitliche Reaktion des Kohlendioxidpartialdrucks. Während es bei einem Drittel zu einem leichten Rückgang kam (Median 15 mmHg), zeigten die anderen Patienten einen Anstieg oder keine Änderung. Die Ergebnisse sind also mit denen aus unserer Klinik vergleichbar (Samuels et al., 1989).

5.3 Kardiorespiratorische Parameter

In der vorliegenden Studie konnte im retrospektiven Studienteil ein signifikanter Rückgang der Atemfrequenz unter PT gezeigt werden, der nach Beendigung der PT aber reversibel war. Dagegen zeigte der prospektive Studienteil einen dauerhaften, signifikanten Abfall der Atemfrequenz, der während und nach PT die Wirksamkeitskriterien erfüllte.

Daraus ergibt sich eine deutliche Reduktion der Atemarbeit, retrospektiv unter Therapie, prospektiv dauerhaft, und eine Erholung bzw. frühzeitige Entlastung des Patienten. Sauerstoff und Kalorien können eingespart werden.

Gappa et al. konnten in einer Studie mit ehemaligen Frühgeborenen ebenfalls einen signifikanten Abfall der Atemfrequenz um etwa 15/min während CNEP-Therapie nachweisen. Daneben berichten sie über eine Verlängerung der Expirationszeit. Während wir den Rückgang der Atemfrequenz als Ausdruck der Entlastung des Kindes sehen, interpretieren Gappa et al. die geringere Atemfrequenz über einen höheren vagalen Tonus durch Stimulation der pulmonalen Dehnungsrezeptoren während CNEP (Gappa et al., 1994). Entscheidend für die Klinik ist sicherlich die geringere Atemarbeit, ob als Folge oder als Grund der Reduktion der Atemfrequenz.

Außerdem verbesserte sich die Compliance des Atemapparates, allerdings nur wenn diese bei Patienten durch BPD bereits eingeschränkt war. Die Resistance zeigte keine signifikante Veränderung (Gappa et al., 1994). Belman et al. untersuchte vergleichend Positiv- und Negativdruckbeatmung bei Erwachsenen und berichten bei beiden Beatmungsformen über eine Entlastung der Atemmuskulatur, allerdings zeigte hier die Positivdruckbeatmung eine effektivere Entlastung (Belman et al., 1990). Die Studie unterscheidet sich jedoch in zwei wichtigen Faktoren von unseren Patienten: es handelte sich um Erwachsene, und die Probanden wurden beatmet, erhielten also nicht eine reine Atemhilfe. In physiologischen Studien an Ferkeln mit ANS wurde bezüglich aller pulmonaler Parameter (Compliance, Resistance, endexpiratorisches Lungenvolumen und Dehnungsdruck) für CPAP und CNEP die gleiche Wirksamkeit festgestellt (Easa et al., 1994). Eine direkte vergleichende pädiatrische Studie, welche die genaue Wirkung auf den Atemapparat von CPAP und CNEP untersucht, gibt es leider nicht. Analog zu den tierexperimentellen Daten kann aufgrund der ähnlichen physiologischen Wirkungsweise (Aufspannen der Alveolen, Stabilisierung des Atemapparates) bei gleicher Toleranz eine vergleichbare Wirkung angenommen werden.

In unserer Studie wurde als einziger hämodynamischer Parameter die Herzfrequenz gemessen. Hier zeigte sich im retrospektiven Studienteil unter PT ein leichter Rückgang, der jedoch nach Beendigung der PT reversibel war. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist bei einer mittleren Veränderung von 3 Schlägen pro Minute fraglich. Dementsprechend wurden die zuvor definierten Wirksamkeitskriterien nicht erfüllt, so dass der Effekt am ehesten als Zeichen der

muskulären Entlastung des Neonaten zu sehen ist. Der in der Korrelationsanalyse festgestellte Zusammenhang zwischen HF und Gewicht bei Pulmarca ist als physiologisch zu bewerten: je schwerer die Kinder, desto reifer und desto niedriger die normale Herzaktion.

Im prospektiven Studienteil zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

Mehrere Studien untersuchten den Einfluss von CNEP und CPAP auf die Hämodynamik (Lockhat et al., 1992; Adams et al., 1992; Skaburskis et al., 1987). Es konnte gezeigt werden, dass CPAP seine positive Wirkung mit Vergrößerung des Lungenvolumens und Wiedereröffnen der zuvor kollabierten Alveolen möglicherweise auf Kosten des kardialen Outputs erreicht. Dies scheint durch den erhöhten intramuralen Druck verursacht zu sein (Dorinsky et al., 1983). Allerdings scheinen bei der Untersuchung derselben Fragestellung bei CNEP widersprüchliche Ergebnisse zustande zu kommen. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass verschiedene Formen der CNEP angewendet werden. Es besteht offensichtlich ein signifikanter Unterschied zwischen einer kontinuierlichen Negativbeatmung, die den ganzen Körper umschließt, und einer Atemhilfe bei der sich der Unterdruck auf den Stamm beschränkt (Raine et al., 1993; Borelli et al., 1998; Shapiro, 1998; Loftus et al., 1994). Bei letzterer wird der Gradient des venösen Rückstroms zum Herzen durch ein Absenken des intrathorakalen Druckes maximiert, woraus ein verbesserter kardialer Output resultiert. Wenn hingegen der ganze Körper bis zum Hals von einer Negativdruckkammer umschlossen ist, ergibt sich aus subatmosphärischem Druck auf den Körper und atmosphärischem Druck in den Atemwegen eine dem CPAP äquivalente Hämodynamik (mit atmosphärischem Druck auf den Körper und supraatmosphärischem Druck in den Atemwegen). Borelli et al. verwendeten bei Ihren Studien über CNEP bei Erwachsenen mit Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) einen „poncho wrap“, der ausschließlich Thorax und Abdomen umschloss. Hierdurch kam es zu einem verbesserten venösen Rückstrom mit verbessertem Preload (erhöhtem zentralvenösem Druck und pulmonalarteriellen Verschlussdruck). Dieser Vorteil wird bei diesem hochselektionierten Krankengut mit spezifischen Kreislaufverhältnissen von den Autoren höher eingeschätzt als der Einfluss auf das Afterload, das durch CNEP verringert und durch CPAP erhöht wird (van den Berg et al., 1997).

Andere Autoren schätzen die klinische Relevanz in Abwesenheit einer kardialen Grunderkrankung als gering ein (Mundie et al., 1995; Shapiro, 1998).

Da es sich bei der Pulmarca um eine CNEP Atemhilfe handelt, die das gesamte Kind umschließt, sollten die oben zitierten potentiellen Veränderungen der Hämodynamik keine Rolle spielen. In der Tat waren die Veränderungen der Herzfrequenz in beiden Studienteilen so gering, dass ein Einfluss von CNEP auf Kreislaufparameter oder kardiale Indices unwahrscheinlich erscheint. Ebenfalls konnte in den Korrelationanalysen keine verbesserte Wirksamkeit beim Krankheitsbild PFC, bei dem eine Sogwirkung auf die pulmonalen Gefäße theoretisch einen entscheidenden Vorteil bringen könnte, festgestellt werden. Hierzu sind jedoch weitere vergleichende Studien notwendig.

Es sind jedoch auch negative Folgen dieser Kreislaufwirkung möglich. So könnte CNEP Atemhilfe als unerwünschte Nebenwirkung durch den erhöhten transmuralen Druck den Flüssigkeitstransport ins Interstitium und damit die Gefahr eines Lungenödems erhöhen. Verschiedene Studien berichten sowohl über eine Erhöhung als auch eine Verminderung des extravaskulären Lungen-Wasser-Indices und/oder der Membranpermeabilität (Kudoh et al., 1992; Krumpe et al., 1981; Suzuki et al., 1995). Allerdings konnte die klinische Relevanz dieses Phänomens bislang nicht bestimmt werden, da diese Beobachtungen im wesentlichen aus tierexperimentellen Arbeiten stammen. Bei Kudoh et al., die über eine Zunahme des extravaskulären Lungenwassers berichten, handelte es sich wiederum um eine Negativdruckbeatmung, die nur den Patientenrumpf umgab. Man könnte also vermuten, dass auch die negativen Wirkungen des Sogs auf den Kreislauf nur dann auftreten, wenn nicht der ganze Körper dem Unterdruck ausgesetzt ist. Dann käme diese Nebenwirkung für die Pulmarca nicht in Frage. Hierfür spricht, dass in unseren Untersuchungen bei keinem Patienten die Entwicklung eines Lungenödems oder eine radiologische Verschlechterung im Sinne eines erhöhten Wassergehaltes der Lunge dokumentiert werden konnte.

Ein erhöhter venöser Rückstrom könnte ebenfalls durch eine konsekutive Dehnung des Vorhofs eine vermehrte Ausschüttung von alpha-atrialem, natriuretischem Peptid nach sich ziehen. Dies könnte den empfindlichen Wasserhaushalt der FG beeinflussen oder eine eventuelle Diuretikawirkung verstärken. Denkbar ist jedoch auch eine kalkulierte positive Wirkung bei

vorübergehender Nierenfunktionsschwäche und einlagernden FG. Bei einer Untersuchung an gesunden Erwachsenen konnten Andoh et al. jedoch keine signifikante Veränderung feststellen (Andoh et al., 1990). Zu dieser Fragestellung gibt es bei FG keine Studien. Da die Nierenretentionswerte auch in der vorliegenden Studie kein Zielkriterium darstellten, können hierzu keine Aussagen getroffen werden.

Im Tierversuch wurde außerdem eine Veränderung des QRS-Komplexes im Sinne einer Niedervoltage beobachtet, allerdings nur bei Hyperinflation, und zwar sowohl unter CPAP als auch CNEP. Radiologisch wurde sie auf eine Verlagerung und eine Verkleinerung des Herzens zurückgeführt (Rush et al., 1986). In unserer Klinik ist dieses Phänomen unter standardisierter Monitorüberwachung nicht beobachtet worden. Die Kenntnis eines solchen Effekts könnte aber grundsätzlich von klinischer Relevanz sein, um bei einer im Laufe einer CNEP-Therapie neu aufgetretenen Niedervoltage auf eine Hyperinflation zu schließen und den Sog zu verringern.

5.4 Komplikationen

Im retrospektiven Studienteil trat als potentiell schwerste Nebenwirkung eine Erhöhung der Apnoerate unter PT um 3 Apnoen/12h auf. Dabei gab es eine hohe Streubreite der Erhöhung der Apnoerate von 0 bis 29 Apnoen/12h. Es gibt anscheinend Kinder, deren Atemantrieb besonders sensibel auf CNEP reagiert. Dabei handelte es sich ausschließlich um kleine FG 24 - 27 SSW, die PT zwischen 10. und 79. Lebenstag erhielten und damit einem Gestationsalter von 29 - 32 SSW entsprachen. Eine labile zentrale Atemregulation spielt also sicher eine Rolle. Die Fallzahl der Kinder, deren Apnoerate sich in der Pulmarca dramatisch erhöhte, war dabei zu klein, um eine weitere Gesetzmäßigkeit zu erkennen. Da im prospektiven Teil ein Beobachtungszeitraum nur 20 Minuten betrug, wurde die Apnoefrequenz der Patienten in diesem Studienteil nicht erfasst.

Leider existieren in der Literatur kaum Berichte zum Apnoerisiko unter CNEP in der Neonatologie oder Pädiatrie, weshalb zum Vergleich in erster Linie Untersuchungen aus der Erwachsenenmedizin herangezogen werden müssen. Lediglich Samuels et al. berichten von einer Obstruktion der oberen Atemwege,

die zu einer Hyperkapnie und Azidose mit Reintubationsbedarf führte (Samuels et al., 1996).

Bei gesunden Erwachsenen konnte in der schlafmedizinischen Forschung schon in den 50er Jahren eine erhöhte Rate an obstruktiven Apnoen unter Negativdruckatemhilfe festgestellt werden (Peltier, 1953). Dies wurde später auf eine extrathorakale Obstruktion der oberen Atemwege zurückgeführt, die dadurch verursacht wird, dass die normale präinspiratorische Aktivierung der Muskulatur der oberen Atemwege ausbleibt und die oberen Atemwege insgesamt schlaffer und anfälliger gegenüber Sog und damit einem passiven Verschluss sind. Die Obstruktion wird insgesamt häufiger während REM Schlaf beobachtet, wenn das Atemmuster unregelmäßig und der Tonus der oberen Atemwege reduziert ist (Hyland et al., 1981; Levy et al., 1989). Allerdings handelt es sich bei den typischen Apnoen in der Neonatologie um zentrale Apnoen aufgrund eines unreifen Atemzentrums. Bislang existieren keine Berichte über eine erhöhte Zahl zentraler Apnoen unter CNEP. Sowohl in den Untersuchungen von Samuels et al. als auch in unserem Patientenkollektiv kann aufgrund des fehlenden schlafmedizinischen Settings nicht zwischen obstruktiven und zentralen Apnoen differenziert werden. Es wird allerdings vermutet, dass beim Neugeborenen obstruktive und zentrale Apnoen ineinander übergehen können (Schäfer et al., 1998). Eine erneute Beobachtung in einem polysomnographischen Setting ist zur Klärung dieser Frage erforderlich.

Als Lösungsvorschlag aus der Erwachsenenforschung zur Verhinderung eines Kollapses der oberen Atemwege wurden mit CNEP und zusätzlichen getriggerten Atemhüben durch Verstärkung des Sogs eine Entlastung des Zwerchfells und eine Verringerung von frustranen Atemhüben mit einer Verringerung der obstruktiven Apnoen erreicht (Gorini et al., 2002). Dies könnte als Ansatz für die Weiterentwicklung der Pulmarca dienen, wenn sich eine Erhöhung der Apnoerate unter CNEP bei FG bestätigen sollte.

Eine weitere häufige Komplikation unter CNEP war der Abfall der Körpertemperatur. Dieser war in der retrospektiven Studie unter PT nicht signifikant, nach Beendigung der PT stieg die KT über das Ausgangsniveau an. Bei der prospektiven Studie verhielt sich die Körpertemperatur ähnlich mit einem signifikanten Abfall unter PT und einem Wiederanstieg nach Beendigung der PT,

allerdings nur auf das Ausgangsniveau. Die Schwankung war mit durchschnittlich $0,3^{\circ}\text{C}$ gering. Samuels et al. berichteten jedoch bei Frühgeborenen der 25. und 26. SSW von deutlich ausgeprägteren Hypothermien bis auf 33°C am ersten Lebenstag, die aber durch pflegerische Maßnahmen zu beheben waren (Samuels et al., 1996). FG dieser Gestationswochen mit vulnerabler Temperaturregulation wurden in unserer Studie nicht in diesem Alter der CNEP unterzogen, so dass der direkte Vergleich nicht durchgeführt werden kann.

Ursächlich liegt der Grund für die Änderung der KT zum einen in der Umlagerung aus dem Inkubator in die Pulmarca-Box, zum anderen entsteht durch den ständigen Sog ein leichter Luftzug in der Pulmarca-Box (Thomson, 1997). Pflegerisch wird dies durch eine Temperaturerhöhung im Inkubator korrigiert. Nach Beendigung der PT kommt es dann zunächst zu einem leichten Temperaturanstieg durch die erhöhte Umgebungstemperatur, jetzt ohne auskühlenden Luftzug.

Eine klinische Signifikanz des in unserer Untersuchung beobachteten geringen Abfalls der Körpertemperatur ist, außer bei kleinen Frühgeborenen, unwahrscheinlich. Bei keinem Kind sank die KT unter 36°C . Trotzdem sollten durch pflegerische Maßnahmen (konsequentes Vorwärmen der Pulmarcabox, zügiges Umlagern mit ausreichendem und erfahrenem Personal, prophylaktisches Anheben/Absenken der Inkubortemperatur) die auftretenden Temperaturschwankungen minimiert werden.

Vor allem ältere Publikationen warnen vor einem zu engen Verschluss der Irisblende mit der Gefahr einer Hautnekrose (Thomson, 1997). In unseren Studien trat diese in der prospektiven Studie nicht, in der retrospektiven Studie einmal auf. Dies entspricht zusammenfassend einem Risiko von 1.7%. Samuels et al berichten mit 1,6% über ein vergleichbares Risiko von Hautexkoriationen durch die Irisblende. Sie berichten dass diese Kinder zuvor eine schwere respiratorische Insuffizienz aufwiesen und zunehmend Hautödeme bildeten, welche die dermale Empfindlichkeit erhöhten (Samuels et al., 1996). Auch bei CPAP gibt es Fallbeispiele von Hautnekrosen, hier durch die Fixierungsriemen der Prongs (Eifinger et al., 2005).

Daneben wird immer wieder eine Störung des cerebralen venösen Rückstroms durch das Schließen der Irisblende diskutiert. Govaert et al. assoziierten eine intracerebrale venöse Thrombose im Rahmen einer intrathalamischen Blutung mit intracerebraler Hämorrhagie bei einem Reifgeborenen mit der venösen Okklusion durch die Irisblende einer CNEP Atemhilfe (Govaert et al., 1992). Im Gegensatz zu dieser Annahme wiesen Palmer et al. spektroskopisch einen nicht signifikanten Rückgang des cerebralen Blutvolumens mit Verringerung von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Sinne eines erhöhten venous drain während CNEP nach (Palmer et al., 1995). Raine et al. konnten doppler-sonographisch keine Veränderung der Blutfluß-Geschwindigkeit der A. cerebialis media nachweisen, beobachteten jedoch ein Absinken des systemischen Blutdrucks beim Wechsel von CPAP auf CNEP Atemhilfe (Raine et al., 1994). Das Entfernen der Irisblende hat keinen Effekt auf das Gehirnvolumen. Dies macht eine signifikante Okklusion der Jugularvenen bei korrekter Anwendung unwahrscheinlich (Palmer et al., 1994). Samuels et al. wiederum stellten in ihrer Studie einen nicht signifikanten Anstieg von pathologischen cerebralen Ultraschallbefunden fest (Samuels et al., 1996). Die Autoren stellten zwei mögliche Mechanismen gegenüber: Einerseits könnte eine Kompression der venösen Gefäße den intrakraniellen Druck erhöhen. Andererseits könnte der durch CNEP erzeugte Druckgradient den Druckgradienten zwischen rechtem Vorhof und venöser zerebraler Zirkulation und auch den venösen Rückstrom erhöhen.

In unserem retrospektiven Patientengut kam es bei 4 Patienten (8,7%) zu intraventrikulären Hämorrhagien, die als Folge einer Durchblutungsstörung entstehen könnten. In der aktuellen Literatur liegt das Risiko für FG unter der 28. SSW bei 70%, bei FG der 28. bis 32. SSW bei 32% (Vollmer et al., 2003). Der Vergleich dieser Zahlen mit unserem Studienkollektiv ist nur bedingt möglich, da alle FG in einer gemeinsamen Gruppe betrachtet wurden. Trotzdem erscheint ein durch CNEP erhöhtes Risiko bei unserer geringen Hirnblutungsrate unwahrscheinlich.

Es wurden im retrospektiven Studienteil zwei weitere Langzeitkomplikationen dokumentiert: Bei unseren retrospektiven Patienten wurde bei 29 Kindern (63%) eine Retinopathia prematorum (ROP) festgestellt. In der Literatur legen ältere

Studien die Häufigkeit bei kleiner als 1250 g bei 65% und bei kleiner als 1000 g bei 81% fest (Palmer et al., 1991), in einer großen Studie aus dem vorletzten Jahr liegt die Inzidenz mit 27% bei unter 1200 g deutlich niedriger (Chiang et al., 2004). Über einem Geburtsgewicht von 1500 g kommt eine Retinopathia praematurorum nur noch in Einzelfällen vor (Mattern et al., 1994). Auch hier ist jedoch ein direkter Vergleich zur Literatur nicht möglich, da unser Patientenkollektiv Gestationswochen von 24 bis 36 SSW aufwies und daneben aufgrund pulmonaler Grunderkrankungen eine Sauerstofftherapie erhielt. Damit handelte es sich um eine Risikogruppe für die Entwicklung einer ROP. Die Bewertung des direkten Einflusses von CNEP ist bei fehlender Kontrollgruppe problematisch.

Die BPD wurde bei 16 Patienten (34,8%) als Grunderkrankung für die Indikationsstellung der PT dokumentiert. Als neu aufgetretene Langzeitkomplikation unter CNEP wurde die BPD bei 10 Patienten (21,8%) dokumentiert. In einer großen Vergleichsstudie zwischen zwei Krankenhäusern wurde die Inzidenz für FG <26 SSW mit 5% bzw. 46% angegeben, für 26-28 SSW mit 5% bzw. 30% und für über 28 SSW mit 5% bzw. 10% angegeben (Van Marter et al., 2000). Ein Vergleich mit unserem vorselektierten Patientengut mit respiratorischen Vorerkrankungen ist jedoch schwierig. Samuels beobachtete in seiner Studie mit 122 matched pairs einen geringeren Prozentsatz von Kindern mit BPD in der mit CNEP behandelten Gruppe (Samuels et al., 1996).

Samuels et al. berichteten jedoch über eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Pneumothoraces in der CNEP-Gruppe (Samuels et al., 1996). In unserer Studie trat unter Therapie im prospektiven Studienteil bei einem Kind ein Pneumothorax auf, im retrospektiven Studienteil entwickelte kein Kind einen Pneumothorax. Ein vorbestehender Pneumothorax war in unseren Studien ein Ausschlusskriterium. Da zum Ausschluss eines Pneumothorax kein Röntgen-Thorax durchgeführt, sondern nur Oxygenierungsparameter und der Auskultationsbefund herangezogen wurden, ist nicht sicher auszuschließen, dass der Pneumothorax bereits vor CNEP bestand.

Die CNEP Atemhilfe wurde von den retrospektiv erhobenen Patienten sehr gut toleriert. Nur bei 3 Patienten (7%) wurde eine medikamentöse Sedierung notwendig. Bei einem Patienten musste die Therapie abgebrochen werden. Bei

den prospektiven Patienten sind die Daten deutlich schlechter: bei einem Viertel der Patienten mussten Unruhe und mangelnde Toleranz medikamentös beeinflusst werden. Erklärt wird dies am ehesten durch die nur ungenaue Definitionsmöglichkeit von Unruhe, die unter anderem zu einem großen Teil von ärztlichem und pflegerischem Personal abhängt. Auch die Indikationsstellung zur medikamentösen Sedierung ist individuell unterschiedlich. Bei den prospektiven Daten hätte eine genauere Definition der Unruhe und Sedierungsindikation die Aussagekraft der oben genannten Zahlen erhöhen können. Auch über CPAP gibt es keine Studien, die bezüglich der Toleranz und des Sedierungsbedarfs vergleichend mit einer anderen Therapieform untersuchen.

5.5 Kinder <900 g

Sehr kleine Frühgeborene mit einem Gewicht <900 g stellen eine gesonderte Gruppe dar, für welche die CNEP-Therapie bislang nicht etabliert ist. Sie wurde daher aus der retrospektiven Studie ausgeschlossen, gesondert betrachtet und nicht in die Gesamtauswertung einbezogen. Die Wirkung der CNEP-Therapie ist aber in dieser Gruppe den anderen beiden Gruppen vergleichbar, auch wenn aufgrund der kleinen Fallzahl keine statistischen Signifikanzen berechnet wurden. Die Hauptwirkung bestand in einem Rückgang des Sauerstoffbedarfs um 34% unter PT und 25% nach PT. Auch die anderen Zielparameter verhielten sich ähnlich der großen Vergleichsgruppe mit einer Verbesserung der Sauerstoffsättigung, gleichbleibenden $tcpO_2$ und $tcpCO_2$ und einem geringen, klinisch nur fraglich relevanten Abfall von Atem- und Herzfrequenz. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Obwohl die Ergebnisse auf einer kleinen Fallzahl beruhen, sind sie doch sehr interessant, da es in der aktuellen Literatur keine Studien über CNEP bei Kindern dieser Unreife gibt. Die Kinder wogen zwischen 605 und 870 g. In der schon genannten aktuellsten klinischen Studie zu CNEP bei Frühgeborenen von Samuels et al. wogen die Kinder 750-2100 g, es werden jedoch keine Aussagen über die kleinsten Kinder getroffen (Samuels et al., 1996).

5.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte in einem retrospektiven und einem prospektiven Ansatz gezeigt werden, dass CNEP mittels Pulmarca Box eine effektive Atemhilfe bei Neu- und Frühgeborenen darstellt. Die Ergebnisse des retrospektiven und prospektiven Studienteils decken sich weitgehend. Die Hauptwirkung liegt in einer Senkung des Sauerstoffbedarfs, bei ca. 90% aller Patienten konnte der FiO_2 um mindestens 20% gesenkt werden. Daneben kam es zu einer signifikanten Senkung der Atemfrequenz, die wir im Sinne einer Entlastung des Neonaten mit Reduktion von Atemarbeit und Energieverbrauch sehen.

Auf der anderen Seite konnten keine dramatischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Eine scheinbare Erhöhung der Apnoefrequenz bedarf jedoch weiteren Untersuchungen. Die Toleranz der PT war insgesamt gut, medikamentöse Sedierung war nur selten nötig. Das Auftreten von Langzeitkomplikationen unter CNEP war im Vergleich zur Standardtherapie vergleichbar.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Untersuchung zeigen, dass die CNEP weiterhin einen Platz in der modernen Neonatologie verdient. Es handelt sich um eine effektive Atemhilfe mit einem zum Teil günstigeren Nebenwirkungsprofil als die CPAP. Die häufig zitierten praktischen Probleme im Umgang mit der Pulmarcabox spielen bei entsprechender Schulung des ärztlichen und pflegerischen Personals keine entscheidende Rolle. Die von B. Shapiro modifizierte Liedzeile aus den Zeiten der „eisernen Lunge“ trifft daher auch auf die heutige Atemhilfsstrategie zu: *„Accentuate the positive, don't eliminate the negative!“* (B. Crosby, 1950)

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit der CNEP-Atemhilfe (continuous negative endexpiratory pressure) bei Früh-und Neugeborenen jeden Gestationsalters in einem prospektiven (14 Patienten) und einem retrospektiven (46 Patienten) Ansatz.

Als wirksame Atemhilfe sollte sie dem neonatologischen Patienten schonend, mit möglichst wenig Nebenwirkungen, und effizient, also möglichst sauerstoffeinsparend helfen. Die Vermeidung oder Verkürzung einer maschinellen Beatmung ist wünschenswert. International hat sich CPAP (continuous positive airway pressure) zur Unterstützung der Spontanatmung durchgesetzt. Die CNEP stellt ebenfalls eine Atemhilfe zur Vermeidung der maschinellen Beatmung dar. Sie arbeitet jedoch mit Sog statt mit positivem Druck. Dazu ist bei dieser Studie der ganze Patient bis zum Hals in einer Plexiglasbox, der Pulmarcabox, gelagert, der Kopf des Kindes ist frei zugänglich.

Die Studie lieferte folgende Ergebnisse:

1. Bei 93% der prospektiven und 84% der retrospektiven Patienten gelang es durch CNEP den Sauerstoffbedarf um > 20% zu senken.
2. Während CNEP trat bei den meisten Patienten eine Reduktion der Atemarbeit durch einen Rückgang der Atemfrequenz um 14% (retrospektive Patienten) bzw. 21% (prospektive Patienten).
3. Zur Senkung des tcpCO₂ eignete sich CNEP nicht.
4. Die CNEP Therapie musste bei den retrospektiven Patienten in 15% der Fälle abgebrochen werden, dabei nur bei einem Kind aufgrund mangelnder Toleranz. Bei den prospektiven Patienten wurde die Therapie bei 29% abgebrochen, bei allen Kindern aufgrund mangelnder Toleranz.
5. 13% bzw. 21% der Patienten mussten nach Abbruch der Therapie intubiert werden.
6. Bei guter Toleranz war als einzige relevante Nebenwirkung eine Zunahme der Apnoerate zu beobachten. Die in der Literatur beschriebene Zunahme von Hautläsionen und Pneumothoraces konnte nicht beobachtet werden.
7. Da ein Gewicht von unter 900g ein Ausschlusskriterium für die retrospektive Studie darstellte, wurden die Kinder, die bei diesem Gewicht mit CNEP

behandelt wurden, gesondert betrachtet. Die Ergebnisse dieser Gruppe sind mit den Anderen sehr vergleichbar: deutlicher Rückgang des Sauerstoffbedarfs und niedrige Komplikationsrate.

Die Ergebnisse belegen die gute Wirkung der CNEP-Therapie bei Früh- und Neugeborenen aller Gestationsalter bei sehr geringer Komplikationsrate. Dem Therapiekonzept ist eine Weiterentwicklung zu wünschen.

7 Literaturverzeichnis

Adams, JA, Osiovič, H, Goldberg, RN, Suguihara, C, Bancalari, E:
Hemodynamic effects of continuous negative extrathoracic pressure and
continuous positive airway pressure in piglets with normal lungs.
Biol Neonate 1992, 62: 69-75.

Agrons, GA, Courtney, SE, Stocker, JT, Markowitz, RI:
From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-
pathologic correlation.
Radiographics 2005, 25: 1047-1073.

Alexander, G, Gerhardt, T, Bancalari, E:
Hyaline membrane disease. Comparison of continuous negative pressure and
nasal positive airway pressure in its treatment.
Am J Dis Child 1979, 133: 1156-1159.

Andoh, T, Kudoh, I, Doi, H, Kaneko, K, Okutsu, Y, Okumura, F:
Effects of continuous negative extrathoracic pressure ventilation on renal function
and alpha-atrial natriuretic peptide in normal individuals.
Chest 1990, 98: 647-650.

Becker, S, Prange, T:
Pulmarca Box. Is artificial respiration with continuous negative pressure (CNP) still
current today?
Kinderkrankenschwester 2001, 20: 339-342.

Belman, MJ, Soo Hoo, GW, Kuei, JH, Shadmehr, R:
Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory
muscles.
Chest 1990, 98: 850-856.

Blitz, RK, Wachtel, RC, Blackmon, L, Berenson-Howard, J:
Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants in Maryland.
Md Med J 1997, 46: 18-24.

Borelli, M, Benini, A, Denkewitz, T, Acciaro, C, Foti, G, Pesenti, A:
Effects of continuous negative extrathoracic pressure versus positive end-
expiratory pressure in acute lung injury patients.
Crit Care Med 1998, 26: 1025-1031.

Chiang, MF, Arons, RR, Flynn, JT, Starren, JB:
Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a
comprehensive New York state patient database.
Ophthalmology 2004, 111: 1317-1325.

- Dauger, S, Ferkdadj, L, Saumon, G, Vardon, G, Peuchmaur, M, Gaultier, C, Gallego, J:
Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice.
Chest 2003, 123: 530-538.
- Davis, PJ, Field, D:
Continuous negative extrathoracic pressure respiratory support for neonates after congenital diaphragmatic hernia repair.
Acta Paediatr 1999, 88: 1156-1158.
- De Paoli, AG, Morley, C, Davis, PG:
Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003, 88: F168-F172.
- Denis, D, Fayon, MJ, Berger, P, Molimard, M, De Lara, MT, Roux, E, Marthan, R:
Prolonged moderate hyperoxia induces hyperresponsiveness and airway inflammation in newborn rats.
Pediatr Res 2001, 50: 515-519.
- Dorinsky, PM, Whitcomb, ME:
The effect of PEEP on cardiac output.
Chest 1983, 84: 210-216.
- Easa, D, Mundie, TG, Finn, KC, Hashiro, G, Balaraman, V:
Continuous negative extrathoracic pressure versus positive end-expiratory pressure in piglets after saline lung lavage.
Pediatr Pulmonol 1994, 17: 161-168.
- Eber, E, Zach, MS:
Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy).
Thorax 2001, 56: 317-323.
- Ehrenkranz, RA, Walsh, MC, Vohr, BR, Jobe, AH, Wright, LL, Fanaroff, AA, Wrage, LA, Poole, K:
Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia.
Pediatrics 2005, 116: 1353-1360.
- Eickelberg, O:
Endless healing: TGF-beta, SMADs, and fibrosis.
FEBS Lett 2001, 506: 11-14.
- Eifinger, F, Lang-Roth, R, Woelfl, M, Kribs, A, Roth, B:
Auricular seroma in a preterm infant as a severe complication of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP).
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005, 69: 407-410.

Gappa, M, Costeloe, K, Southall, DP, Rabbette, PS, Stocks, J:
Effect of continuous negative extrathoracic pressure on respiratory mechanics and timing in infants recovering from neonatal respiratory distress syndrome.
Pediatr Res 1994, 36: 364-372.

Gorini, M, Villella, G, Ginanni, R, Augustynen, A, Tozzi, D, Corrado, A:
Effect of assist negative pressure ventilation by microprocessor based iron lung on breathing effort.
Thorax 2002, 57: 258-262.

Govaert, P, Achten, E, Vanhaesebrouck, P, De, PC, Van, DJ:
Deep cerebral venous thrombosis in thalamo-ventricular hemorrhage of the term newborn.
Pediatr Radiol 1992, 22: 123-127.

Gregory, GA, Kitterman, JA, Phibbs, RH, Tooley, WH, Hamilton, WK:
Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure.
N Engl J Med 1971, 284: 1333-1340.

Groneck, P, Schmale, J, Soditt, V, Stutzer, H, Gotze-Speer, B, Speer, CP:
Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease.
Pediatr Pulmonol 2001, 31: 331-338.

Groneck, P, Speer, CP:
Pharmacological prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia.
Z Geburtshilfe Neonatol 2005, 209: 119-127.

Hyland, RH, Hutcheon, MA, Perl, A, Bowes, G, Anthonisen, NR, Zamel, N, Phillipson, EA:
Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea.
Am Rev Respir Dis 1981, 124: 180-185.

Jobe, AJ:
The new BPD: an arrest of lung development.
Pediatr Res 1999, 46: 641-643.

Klonin, H, Campbell, C, Hawthorn, J, Southall, DP, Samuels, MP:
Negative extrathoracic pressure in infants with cystic fibrosis and respiratory failure.
Pediatr Pulmonol 2000, 30: 260-264.

Krumpe, P, Gorin, AB:
Continuous negative external chest pressure decreases transvascular lung water transport in sheep after Pseudomonas bacteremia.
J Clin Invest 1981, 67: 264-273.

Kudoh, I, Andoh, T, Doi, H, Kaneko, K, Okutsu, Y, Okumura, F:
Continuous negative extrathoracic pressure ventilation, lung water volume, and central blood volume. Studies in dogs with pulmonary edema induced by oleic acid.
Chest 1992, 101: 530-533.

Ladha, F, Bonnet, S, Eaton, F, Hashimoto, K, Korbitt, G, Thebaud, B:
Sildenafil improves alveolar growth and pulmonary hypertension in hyperoxia-induced lung injury.
Am J Respir Crit Care Med 2005, 172: 750-756.

Levy, RD, Bradley, TD, Newman, SL, Macklem, PT, Martin, JG:
Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects.
Chest 1989, 95: 95-99.

Lockhat, D, Langleben, D, Zidulka, A:
Hemodynamic differences between continual positive and two types of negative pressure ventilation.
Am Rev Respir Dis 1992, 146: 677-680.

Loftus, BC, Ahn, J, Haddad, J, Jr.:
Neonatal nasal deformities secondary to nasal continuous positive airway pressure.
Laryngoscope 1994, 104: 1019-1022.

Mattern, AB, Pohlandt, F:
Optimal (screening) time for detection of therapy-relevant stages of retinopathy praematurorum.
Ophthalmologie 1994, 91: 343-347.

Mundie, TG, Finn, K, Balaraman, V, Sood, S, Easa, D:
Continuous negative extrathoracic pressure and positive end-expiratory pressure. A comparative study in Escherichia coli endotoxin-treated neonatal piglets.
Chest 1995, 107: 249-255.

Palmer, EA, Flynn, JT, Hardy, RJ, Phelps, DL, Phillips, CL, Schaffer, DB, Tung, B:
Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.
Ophthalmology 1991, 98: 1628-1640.

Palmer, K, Spencer, SA, Wickramasinghe, Y, Wright, T, Samuels, M, Rolfe, P:
Negative extrathoracic pressure ventilation--evaluation of the neck seal.
Early Hum Dev 1994, 37: 67-72.

Palmer, KS, Spencer, SA, Wickramasinghe, YA, Wright, T, Southall, DP, Rolfe, P:
Effects of positive and negative pressure ventilation on cerebral blood volume of newborn infants.
Acta Paediatr 1995, 84: 132-139.

Peltier, LF:

Obstructive apnea in artificially hyperventilated subjects during sleep.
J Appl Physiol 1953, 5: 614-618.

Raine, J, Cowan, F, Samuels, MP, Wertheim, D, Southall, DP:

Continuous negative extrathoracic pressure and cerebral blood flow velocity: a pilot study.
Acta Paediatr 1994, 83: 438-439.

Raine, J, Redington, AN, Benatar, A, Samuels, MP, Southall, DP:

Continuous negative extrathoracic pressure and cardiac output--a pilot study.
Eur J Pediatr 1993, 152: 595-598.

Rugolo, LM:

Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant.
J Pediatr (Rio J) 2005a, 81: S101-S110.

Rush, JE, Hamlin, RL:

Changes in QRS complex in dogs with normal and exaggerated tidal volumes.
Am J Vet Res 1986, 47: 577-580.

Samuels, MP, Raine, J, Wright, T, Alexander, JA, Lockyer, K, Spencer, SA, Brookfield, DS, Modi, N, Harvey, D, Bose, C, Southall, DP:

Continuous negative extrathoracic pressure in neonatal respiratory failure.
Pediatrics 1996, 98: 1154-1160.

Samuels, MP, Southall, DP:

Negative extrathoracic pressure in treatment of respiratory failure in infants and young children.
BMJ 1989, 299: 1253-1257.

SAS Institute:

SAS/Stat User's Guide, Version 8. STATS Publishing Inc, Cary, USA, 2000.

Schäfer, T, Schläfke, ME:

Atemregulationsstörungen beim Kind.

In: Konietzko, N, Teschler, H, Freitag, L (Eds.)

Schlafapnoe. Springer, Berlin, 1998, 129-142.

Shah, PS, Ohlsson, A, Shah, JP:

Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children.
Cochrane Database Syst Rev 2005, CD003699-

Shapiro, BA:

Accentuate the positive, don't eliminate the negative.
Crit Care Med 1998, 26: 985-986.

- Skaburskis, M, Helal, R, Zidulka, A:
Hemodynamic effects of external continuous negative pressure ventilation compared with those of continuous positive pressure ventilation in dogs with acute lung injury.
Am Rev Respir Dis 1987, 136: 886-891.
- Stromberg, S, Lonnqvist, PA, Persson, MG, Gustafsson, LE:
Lung distension and carbon dioxide affect pulmonary nitric oxide formation in the anaesthetized rabbit.
Acta Physiol Scand 1997, 159: 59-67.
- Surenthiran, SS, Wilbraham, K, May, J, Chant, T, Emmerson, AJ, Newton, VE:
Noise levels within the ear and post-nasal space in neonates in intensive care.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003, 88: F315-F318.
- Suzuki, Y, Kanazawa, M, Fujishima, S, Ishizaka, A, Kubo, A:
Effect of external negative pressure on pulmonary 99mTc-DTPA clearance in humans.
Am J Respir Crit Care Med 1995, 152: 108-112.
- Thomson, A:
The role of negative pressure ventilation.
Arch Dis Child 1997, 77: 454-458.
- van den Berg, PC, Grimbergen, CA, Spaan, JA, Pinsky, MR:
Positive pressure inspiration differentially affects right and left ventricular outputs in postoperative cardiac surgery patients.
J Crit Care 1997, 12: 56-65.
- Van Marter, LJ, Allred, EN, Pagano, M, Sanocka, U, Parad, R, Moore, M, Susser, M, Paneth, N, Leviton, A:
Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network.
Pediatrics 2000, 105: 1194-1201.
- Vollmer, B, Roth, S, Baudin, J, Stewart, AL, Neville, BG, Wyatt, JS:
Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound.
Pediatrics 2003, 112: 1108-1114.
- Vrijlandt, EJ, Duiverman, EJ, Bos, AF:
Chronic lung disease of the neonate; pathophysiology and treatment after the first weeks of life.
Ned Tijdschr Geneesk 2003, 147: 2412-2417.

Vrijlandt, EJ, Gerritsen, J, Boezen, HM, Grevink, RG, Duiveman, EJ:
Lung Function and Exercise Capacity in Young Adults Born Prematurely.
Am J Respir Crit Care Med 2006.

Whitaker, K:
Concepts of mechanical ventilation.
In: Whitaker, K (Ed.)
Comprehensive Perinatal & Pediatric Respiratory Care. Delmar Inc., New York,
2001, 447-473.

Zimmermann, U:
Surfactantmangel als Ursache des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen.
<http://www.ksw.ch/mederklneonatologie.htm>, 2006a

Zimmermann, U:
Verbesserung des CPAP-Systems in den letzten 10 Jahren.
<http://www.ksw.ch/mederklneonatologie.htm>, 2006b

8 Tabellen

Tabelle 10: Veränderung des FiO_2 unter PT im Zeitverlauf

FiO_2	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	45	0,68	0,65	0,15	0,40	1,0
Zeitpunkt 2	45	0,40	0,40	0,11	0,24	0,75
Zeitpunkt 3	44	0,36	0,34	0,10	0,23	0,65
Zeitpunkt 4	40	0,52	0,48	0,15	0,30	0,90

Tabelle 11: Veränderung der SaO_2 unter PT im Zeitverlauf

SaO_2 (%)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	45	94,9	95,0	3,3	87,0	100,0
Zeitpunkt 2	45	96,7	97,0	1,4	94,0	100,0
Zeitpunkt 3	44	96,6	97,0	1,9	92,0	100,0
Zeitpunkt 4	40	95,5	96,0	3,2	80,0	99,0

Tabelle 12: Veränderung des $tcpO_2$ unter PT im Zeitverlauf

$tcpO_2$ (mmHg)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	25	55,9	52,0	19,6	17,0	105,0
Zeitpunkt 2	25	58,64	55,0	12,4	32,0	91,0
Zeitpunkt 3	24	62,4	60,0	13,0	43,0	91,0
Zeitpunkt 4	20	61,45	54,5	12,0	42,0	92,0

Tabelle 13: Veränderungen des $tcpCO_2$ unter PT im Zeitverlauf

$tcpCO_2$ (mmHg)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	37	62,2	60,0	15,2	41,0	118,0
Zeitpunkt 2	32	59,3	61,0	12,5	33,0	95,0
Zeitpunkt 3	33	60,1	60,0	11,4	28,0	95,0
Zeitpunkt 4	25	58,8	56,0	8,9	48,0	84,0

Tabelle 14: Veränderung der AF unter PT im Zeitverlauf

AF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	43	76,5	76,0	21,6	36	112
Zeitpunkt 2	44	62,8	60,0	16,7	40	110
Zeitpunkt 3	43	61,6	60,0	14,8	40	100
Zeitpunkt 4	39	74,2	72,0	19,0	44	130

Tabelle 15: Veränderung der HF unter PT im Zeitverlauf

HF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	46	161	160,0	17,9	104	207
Zeitpunkt 2	45	156	160,0	17,2	106	192
Zeitpunkt 3	44	159	160,0	15,4	120	200
Zeitpunkt 4	40	163	162,0	14,7	132	192

Tabelle 16: Veränderung der KT unter PT im Zeitverlauf

KT (°C)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	45	37,5	37,5	0,40	36,0	38,2
Zeitpunkt 2	45	37,4	37,4	0,39	36,5	38,5
Zeitpunkt 3	44	37,5	37,6	0,32	37,0	38,6
Zeitpunkt 4	40	37,6	37,6	0,28	37,2	38,2

Tabelle 17: Apnoefrequenz vor, während und nach PT

Apnoen/12h	N	MW	Median	SD	Min	Max
vor PT	27	1,3	1,0	1,9	0	8,0
während PT	32	4,3	1,5	6,9	0	30,0
nach PT	30	1,6	1,0	2,2	0	8,0

Tabelle 18: Sauerstoffbedarf vor, während und nach PT

FiO ₂	N	MW	Median	SD	Minimum	Maximum
Vor PT	14	0,57	0,59	0,1	0,36	0,7
Während PT	14	0,38	0,38	0,09	0,27	0,58
Nach PT	14	0,44	0,42	0,14	0,28	0,85

Tabelle 19: Sauerstoffsättigung vor, während und nach PT

SaO ₂ (%)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	92	93	3,4	85	97
Während PT	14	95	95	1,2	92	96
Nach PT	14	94	95	2,4	89	99

Tabelle 20: Quotient FiO₂/SaO₂ x100 vor, während und nach PT

FiO ₂ /SaO ₂ x 100%	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	0,62	0,64	0,1	0,38	0,78
Während PT	14	0,4	0,40	0,1	0,28	0,62
Nach PT	14	0,47	0,45	0,15	0,29	0,89

Tabelle 21: Sauerstoffpartialdruck vor, während und nach PT

tcpO ₂ (mmHg)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	58,9	60	10,6	43	75
Während PT	14	64,7	62,6	8,6	53	81
Nach PT	14	57,3	57	13,1	34	75

Tabelle 22: Kohlendioxidpartialdruck vor, während und nach PT

tcpCO ₂ (mmHg)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	53,4	51,5	12,6	38	80
Während PT	14	49,0	47,1	8,9	38	71
Nach PT	14	48,6	46,2	9,7	34	67

Tabelle 23: Atemfrequenz vor, während und nach PT

AF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	87,1	90,5	26,9	40	128
Während PT	14	69,2	71,7	11,4	38	81
Nach PT	14	73,8	72,4	11,3	48	92

Tabelle 24: Herzfrequenz vor, während und nach PT

HF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	151,0	146,0	18,3	116	188
Während PT	14	146,2	140,9	19,6	120	188
Nach PT	14	150,8	150,0	12,3	123	172

Tabelle 25: Körpertemperatur vor, während und nach PT

KT (°C)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Vor PT	14	37,6	37,7	0,33	37	38
Während PT	14	37,3	37,4	0,35	36,5	37,8
Nach PT	14	37,7	37,6	0,28	37,4	38,2

Tabelle 26: Sauerstoffbedarf im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g. Zeitpunkt 1 vor PT, Zeitpunkt 2 6h nach Beginn PT, Zeitpunkt 3 nach Beendigung PT und Zeitpunkt 4 6h nach Beendigung PT

FiO ₂	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	8	65,1	67,5	17,83	34,0	90,0
Zeitpunkt 2	7	42,9	44,0	12,76	25,0	64,0
Zeitpunkt 3	7	36,0	34,0	9,57	27,0	56,0
Zeitpunkt 4	7	48,6	53,0	14,43	26,0	70

Tabelle 27: Sauerstoffsättigung im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

SaO ₂ (%)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	8	94,8	95,0	3,15	88,0	97,0
Zeitpunkt 2	7	97,3	97,0	1,50	95,0	99
Zeitpunkt 3	7	97,4	98,0	1,51	95,0	99
Zeitpunkt 4	7	96,3	96,0	1,25	94,0	98

Tabelle 28: Sauerstoffpartialdruck im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

tcpO ₂ (mmHg)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	6	53,8	50,0	16,44	35,0	83,0
Zeitpunkt 2	4	54,5	56,0	15,80	36,0	70,0
Zeitpunkt 3	4	68,5	72,0	12,90	50,0	80,0
Zeitpunkt 4	4	52,3	51,5	13,72	38,0	68,0

Tabelle 29: Kohlendioxidpartialdruck im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

tcpO ₂ (mmHg)	N	MW	Median	Std Dev	Min	Max
Zeitpunkt 1	6	60,3	56,5	11,88	48,0	79,0
Zeitpunkt 2	4	61,8	64,5	13,45	43,0	75,0
Zeitpunkt 3	4	59,3	58,5	10,47	49,0	71,0
Zeitpunkt 4	4	58,3	56,0	8,34	51,0	70,0

Tabelle 30: Atemfrequenz im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

AF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	8	69,3	70,0	19,74	42,0	92,0
Zeitpunkt 2	7	54,9	52,0	18,14	40,0	92,0
Zeitpunkt 3	7	66,1	68,0	18,87	35,0	96,0
Zeitpunkt 4	7	66,0	64,0	10,20	54,0	84,0

Tabelle 31: Herzfrequenz im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

HF (1/min)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	8	170,3	168,0	14,24	152,0	190,0
Zeitpunkt 2	7	161,1	160,0	13,99	144,0	180,0
Zeitpunkt 3	7	166,0	176,0	18,87	136,0	190,0
Zeitpunkt 4	7	166,3	164,0	10,03	152,0	180,0

Tabelle 32: Körpertemperatur im Zeitverlauf unter PT, Kinder kleiner als 900 g

KT (°C)	N	MW	Median	SD	Min	Max
Zeitpunkt 1	8	37,6	37,4	0,47	37,2	38,6
Zeitpunkt 2	7	37,4	37,4	0,31	37,2	38,0
Zeitpunkt 3	7	37,5	37,6	0,35	37,0	38,0
Zeitpunkt 4	7	37,8	37,8	0,33	37,3	38,2

Tabelle 33: Klinische Daten prospektive Kinder

Initialen	Geschlecht	GA (SSW)	GG (g)	LT (d)	Dauer (h)	Gewicht bei PM (g)
RR	1	35	2080	2	19	2080
RAI	1	27	825	25	15	1125
RAII	1	27	825	27	10	1200
BJ	1	32	1990	2	45	1990
GV	2	33	2150	2	46	2145
KA	1	36	3110	1	70	3060
SE	1	37	3630	2	22	3145
AB	1	34	2355	2	23	2355
GJ	2	36	2530	2	40	2530
SPS	1	34	1910	3	11	1910
EC	2	33	1940	2	15	1885
LH	1	35	2700	3	15	2620
BL	1	35	2440	3	22	2400
RS	1	40	3440	2	12	3420

Tabelle 34: Klinische Daten
retrospektive Kinder

PatNr.	Geb.datum	SSW	GG	Naph	LR	PVB	ANS	S	BT	LtO2	MOR	MOI	Lt	GP	DP	Sog	AO2	R02	P11	P12	WV	MEG	U/S
1	02.12.1998	24	425	7,13	0	0	4	1	42	200	70	80	84	1190	12	-5	54	10	1	0	4	0	3
2	02.12.1998	24	425	7,13	0	0	4	1	42	200	70	80	87	1210	22	-5	60	28	1	0	3	0	0
3	05.02.1999	26	960	7,26	0	0	3	2	14	55	70	80	19	1020	48	-6	60	32	1	0	4	0	0
4	05.02.1999	26	960	7,26	0	0	3	2	14	55	70	80	21	1080	12	-6	40	12	1	0	3	0	0
5	07.02.1999	26	960	nd	0	0	4	1	28	89	75	65	22	1020	24	-6	62	16	1	0	1	5	0
6	07.02.1999	26	960	nd	0	0	4	1	28	89	75	65	28	1020	98	-6	67	30	1	0	4	0	0
7	08.05.1999	27	1310	7,28	0	0	3	1	12	49	90	67	15	1315	42	-5	74	46	1	0	3	0	0
8	19.05.1999	28	1220	7,41	0	0	3	3	17	70	100	75	40	1680	24	-5	53	27	1	0	4	0	0
9	19.05.1999	28	1220	7,41	0	0	3	3	17	70	100	75	41	1680	20	-5	45	17	1	0	3	0	0
10	25.08.1999	27	1085	7,36	0	0	3	2	10	100	70	78	10	1200	44	-3	78	41	1	0	3	0	0
11	13.09.1999	24	650	7,43	1	0	4	2	56	200	100	90	26	910	24	-4	70	40	1	0	1	3	0
12	13.09.1999	24	650	7,43	1	0	4	2	56	200	100	90	60	1250	12	-4	74	36	1	0	4	0	0
13	18.09.1999	24	700	7,33	0	0	3	2	42	98	80	85	43	1090	48	-5	85	59	1	0	4	0	0
14	18.09.1999	24	700	7,33	0	0	3	2	42	98	80	85	47	1205	20	-5	74	38	1	0	4	0	0
15	27.10.1999	34	2155	7,26	0	0	2	2	6	24	60	90	6	2190	12	-5	85	36	1	1	3	0	0
16	03.03.2000	26	800	7,3	1	0	2	2	28	300	100	90	39	1020	24	-4	72	30	1	0	4	0	0
17	03.03.2000	26	800	7,3	1	0	2	2	28	300	100	90	40	1020	25	-4	85	47	1	0	4	0	0
18	22.03.2000	24	770	7,32	0	0	4	1	40	100	92	100	40	945	12	-4	92	47	1	1	4	0	0
19	20.11.2000	32	1655	6,85	0	0	3	1	3	15	100	90	6	1610	36	-5	85	62	1	0	3	0	0
20	02.06.2001	31	1970	nd	0	0	3	2	2	20	75	90	3	1950	42	-4	90	58	1	0	4	0	0
21	02.06.2001	31	1970	nd	0	0	3	2	2	20	75	90	5	1950	10	-4	75	41	1	0	4	0	0
22	03.07.2001	24	540	7,32	0	1	3	2	146	225	100	100	79	1270	6	-5	60(!)	10	1	0	1	5	4
23	07.08.2001	30	1000	7,3	0	0	3	3	7	88	60	72	7	1020	23	-4	60	24	1	0	4	0	0

PatNr.	Geb.datum	SSW	GG	Naph	LR	PVB	ANS	S	BT	Lto2	MOR	MOI	Lt	GP	DP	Sog	AO2	R02	P11	P12	WV	MEG	U/S
24	07.08.2001	30	1000	7,3	0	1	3	3	7	88	60	72	8	1020	21	-4	45	13	1	1	4	0	0
25	03.09.2001	36	2250	7,3	0	1	nd	0	nd	nd	100	60	8	2370	44	-5	60	13	1	0	1	5	4
26	29.09.2001	25	520	7,19	0	0	3	2	23	100	80	100	54	1120	21	-5	100	61	1	0	4	0	1
27	05.11.2001	32	1620	7,19	1	1	4	2	3	14	100	80	3	1530	3	-5	60	3	1	0	1	4	2
28	31.12.2001	28	1140	7,21	0	0	2	0	0	49	0	60	14	1270	24	-5	68	43	1	0	4	0	0
29	31.12.2001	28	1140	7,21	0	0	2	0	0	49	0	60	16	1360	12	-5	55	31	1	0	3	0	0
30	14.04.2002	26	645	7,23	1	0	2	0	5	89	40	60	38	910	45	-5	60	30	1	0	4	0	0
31	14.04.2002	26	645	7,23	1	0	2	0	5	89	40	60	40	955	18	-5	47	19	1	0	4	0	0
32	16.05.2002	34	2410	7,3	0	1	2	1	3	8	65	49	1	2410	12	-5	80	36	0	1	1	5	0
33	28.06.2002	30	1540	7,31	0	0	2	1	2	6	75	58	5	1490	22	-5	58	22	1	0	3	1	0
34	26.08.2002	25	800	7,22	0	0	4	1	30	83	60	90	30	985	21	-5	30(!)	40	1	0	4	0	0
35	26.08.2002	25	800	7,22	0	0	4	1	30	83	60	90	31	985	47	-5	90	27	1	0	3	0	0
36	29.08.2002	31	1850	7,29	1	10	3	1	5	20	50	80	7	1630	6	-4	47	17	0	1	2	2	0
37	11.09.2002	25	700	7,26	0	0	2	1	30	160	80	70	51	1140	18	-4	60	18	1	1	4	2	1
38	11.09.2002	25	700	7,26	0	0	2	1	30	160	80	70	60	1370	44	-4	65	28	1	1	4	2	0
39	23.09.2002	28	1010	6,94	1	0	nd	3	8	59	60	75	9	1030	24	-5	80	54	1	0	3	0	0
40	06.10.2002	35	2800	7,26	0	0	2	0	0	9	0	90	1	2800	60	-6	90	42	1	0	5	0	2
41	19.10.2002	36	2900	7,28	0	0	0	0	0	8	0	87	1	2900	62	-5	87	57	1	0	3	0	1
42	10.11.2002	30	1660	7,3		0	3	2	3	38	60	78	5	1510	24	-5	80	52	1	0	4	0	0
43	10.11.2002	30	1660	7,3		0	3	2	3	38	60	78	9	1520	15	-5	63	33	1	0	4	0	0
44	24.11.2002	25	600	7,26	0	0	3	2	18	255	55	80	48	1210	12	-4	50	14	1	0	4	0	0
45	24.11.2002	25	600	7,26	0	0	3	2	18	255	55	80	49	1230	12	-4	50	13	1	0	4	0	0
46	25.11.2002	31	1390	7,35	0	0	nd	0	0	23	0	65	3	1345	22	-5	65	27	1	0	3	0	0

Tabelle 34: Klinische Daten, Kinder <900 g

Pat.Nr.	Geb.datum	SSW	GG(g)	Naph	PVB	ANS°	S	BT	LtO2	MOR	MOI	Lt	GP	DP	Sog	AO2	R02	PI1	PI2	WV	MEG	U/S
47	25.05.1999	26	820	7,38	0	2	1	12	53	40	45	17	790	24	-5	34	9	0	1	3	0	0
48	14.07.1999	25	720	7,4	0	4	3	29	91	100	90	29	810	48	-4	90	54	1	0	4	0	0
49	09.03.2000	26	820	7,3	0	2	2	19	105	90	50	21	855	40	-4	75	45	1	0	3	0	0
50	13.11.2000	27	680	7,26	0	3	3	19	96	60	56	27	730	8	-4	57	27	1	1	3	1	0
51	03.07.2001	24	550	7,32	0	3	1	36	105	80	60	38	720	3	-5	60	0	1	0	2	3	0
52	29.09.2001	25	520	7,19	0	3	2	23	100	80	100	31	680	24	-4	70	39	1	0	4	0	2
53	17.12.2001	24	420	7,29	0	3	2	34	179	100	85	34	605	74	-5	65	34	1	0	4	0	0
54	17.12.2001	24	420	7,29	0	3	2	34	179	100	85	45	870	40	-5	70	37	1	0	4	0	0

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. Skopnik, Chefarzt der Kinderklinik des Stadtkrankenhaus Worms, für die Überlassung der Arbeit sowie die umfassende Betreuung sowohl bei der praktischen Durchführung als auch bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Herrn Dr. med. G. Söll, dem ehemaligen Oberarzt der Wormser Neonatologie, danke ich für die Weitergabe seines enormen Wissens auf dem Gebiet der CNEP-Therapie und die kritische Beurteilung und Miterstellung des prospektiven Studiensettings.

Meinen Kollegen der Kinderklinik Worms und den Oberärzten danke ich für die Mithilfe bei der Dokumentation der prospektiven Patienten.

Ich danke besonders den Kinderkrankenschwestern der Frühgeborenen-Intensivstation für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Studie. Frau Sabine Becker danke ich für die Vermittlung der pflegerischen Aspekte der CNEP-Therapie und des praktischen Handlings. Auch von ihrem hervorragenden Wissen über die Pulmarcabox durfte ich profitieren.

Den Archivistinnen, Frau Hagedorn und Frau Thorne-Booth, danke ich für die stets geduldige und freundliche Hilfe beim Aufspüren der retrospektiven Akten.

Schließlich danke ich Frau Dr. rer. nat. A. Hellwig des Institutes für Medizinische Statistik der RWTH Aachen und Frau Dr. rer. nat. C. Weiß des Institutes für Medizinische Statistik der Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg für die geduldige Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Meinem Ehemann danke ich für alles Andere.

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name, Vorname: Knoll, Maria Antonia, geb. Zöllner
Geburtsdatum, -ort: 26. Juli 1974, München
Familienstand: verheiratet
Eltern: Dr. Gabriele Zöllner, Dermatologin
Prof. Dr. Nepomuk Zöllner, Internist
Wohnort: T6, 21, 68161 Mannheim
Konfession: römisch-katholisch

Schulische und universitäre Laufbahn

Grundschule: 09/80 bis 07/84: Sambergerschule Solln München
Gymnasium: 09/84 bis 07/93: Gymnasium Pullach i. Isartal München
Allgemeine Hochschulreife: 09. Juli 1993 (Note: 1,8)

Studium der Humanmedizin:

09/93 bis 09/95: Vorklinisches Studium der Medizin
Friedrich- Schiller Universität Jena
07.09.1995: Ärztliche Vorprüfung
09/95 bis 07/96: Klinisches Studium der Medizin Ruprecht- Karls Universität
Heidelberg Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
29.08.96: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/96 bis 07/97: Université Claude Bernard Lyon: Klinisches Studium im
Rahmen eines Stipendiums des Ministeriums für Wissenschaft
und Forschung Baden-Württemberg
09/97 bis 07/99: Fortsetzung des klinischen Studiums an der Ruprecht- Karls
Universität Heidelberg Fakultät für Klinische Medizin
Mannheim
08.09.99: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/99-10/00: Praktisches Jahr, Universitätsklinikum Mannheim
11/00: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/02: Erhalt der Approbation

Beruflicher Werdegang

12/00 bis 3/01	Zentralinstitut für seelische Gesundheit , Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie (Prof. Dr. Schmidt)
04/01bis 05/02	Kinderklinik in Heidelberg, Ruprecht- Karls Universität Heidelberg, Abteilung für Allgemeinpädiatrie (Prof. Dr. Hoffmann)
Seit 06/02	Assistenzärztin an der Kinderklinik des Stadtkrankenhauses Worms (Prof. Dr. Skopnik)