

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren für die Entstehung von Nebenwirkungen unter Therapie
mit Continuous Positive Airway Pressure - eine Untersuchung bei
Very Low Birth Weight Infants

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tina Donat
aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Kurzzusammenfassung	6
Abstract (english).....	8
1. Einleitung	10
1.1 Das Frühgeborene	10
1.1.1 Definition & Epidemiologie.....	10
1.1.2 Spezifische Probleme der Frühgeborenen	10
1.2 Atemnotsyndrom (ANS) und bronchopulmonale Dysplasie (BPD).....	11
1.2.1 ANS - Definition	11
1.2.2 BPD - Definition	11
1.2.3 Therapie des Atemnotsyndroms.....	12
1.3 CPAP - Hintergrund und Prinzipien.....	14
1.3.1 Historie	14
1.3.2 Funktionsweise.....	14
1.3.3 Physiologische Wirkungen	15
1.4 Indikationen der Anwendung von CPAP	15
1.4.1 ANS	15
1.4.2 Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen	16
1.4.3 CPAP post extubationem	17
1.4.4 Sonstige Anwendungen von CPAP	17
1.5 CPAP - Systeme/Generatoren	17
1.5.1 Mechanische Ventilatoren	17
1.5.2 Bubble-CPAP	17
1.5.3 High-Flow-CPAP	18
1.5.4 Forschungsergebnisse zur Effektivität der einzelnen Systeme	19
1.6 Applikationsformen von CPAP	19
1.6.1 Mononasal vs. binasal: Wie und wann verwendet?.....	19
1.6.2 Unterschiede in der Effektivität der beiden Systeme	20
1.6.3 Weitere alternative Applikationsformen	20
1.6.4 Mononasal vs. binasal in Deutschland	22

1.7 Nebenwirkungen von CPAP	22
1.7.1 Nasale Nebenwirkungen	22
1.7.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen	23
1.7.3 Pulmonale und kardiale Nebenwirkungen	23
1.7.4 Infektion	24
1.7.5 Reintubation	24
1.7.6 Spezielle Nebenwirkungen und Probleme bei binasalem CPAP	24
1.7.7 Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen	25
1.7.8 Forschungsergebnisse zum Thema CPAP-Nebenwirkungen	25
1.8 Hintergrund der Studie	27
1.9 Fragestellungen	28
2. Methodik	29
2.1 Anwendung von CPAP in der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte (CCM)	29
2.1.1 Beschreibung der Klinik	29
2.1.2 CPAP-Systeme an der Charité	29
2.1.3 Behandlungsrichtlinien vor und während des Untersuchungszeitraums	30
2.2 Studiendesign	33
2.3 Datenerhebung	34
2.3.1 Gesamtpopulation	34
2.3.2 Dokumentationsbogen zur Erfassung der anamnestischen Patientendaten	34
2.3.3 Dokumentationsbogen über Atemunterstützung und Nebenwirkungen	35
2.3.4 Elektronische Datenverarbeitung	37
2.4 Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Patientenkollektiv	38
3.1.1 Übersicht der Patienten nach Zeitraum	39
3.1.2 Übersicht der Patienten nach System	41
3.2 CPAP 2003 bis 2009	43
3.2.1 CPAP-Systeme	43
3.2.2 Nebenwirkungen allgemein im Überblick	45
3.3 Einzelne Nebenwirkung bezogen auf die Zeiträume	47
3.4 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die Applikationsformen	49
3.4.1 Übersicht	49

3.4.2 Direkter Vergleich von mono- und binasalem CPAP	51
3.4.3 Vergleich der Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Geburtsgewichten unter mono- oder binasalem CPAP	51
3.4.4 Kombinierte CPAP-Gabe - Übersicht	54
3.4.5 Vergleich der Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Geburtsgewichten unter kombinierter CPAP - Gabe	55
3.5 Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Nasenverletzungen	57
4. Diskussion	59
4.1 Überblick	59
4.2 Patientenkollektiv	60
4.3 CPAP 2003 - 2009	61
4.4 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume	62
4.5 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die CPAP-Applikationsformen	62
4.6 Risikofaktoren für das Auftreten nasaler Nebenwirkungen	65
4.7 Limitationen	67
4.8 Stellenwert für die Klinik	69
4.9 Schlussfolgerungen	70
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	74
Tabellenverzeichnis	83
Abbildungsverzeichnis	85
Abkürzungsverzeichnis	86
Dokumentationsbogen zur Erfassung der anamnestischen Patientendaten	88
Dokumentationsbogen über Atemunterstützung und Nebenwirkungen	89
Erklärung	91
Lebenslauf	92
Danksagung	94

Kurzzusammenfassung

Einleitung:

Continuous positive airway pressure (CPAP) ist eine in der Neonatologie häufig genutzte Form der Atemunterstützung. Es existieren verschiedene Möglichkeiten CPAP zu applizieren. In der Klinik für Neonatologie an der Charité Berlin Campus Mitte (CCM) werden seit 2003 sowohl das mono- als auch das binasale System eingesetzt. Es sind eine Reihe an Nebenwirkungen bekannt, die unter CPAP-Therapie auftreten können. Dazu zählen Nasenverletzungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektionen und als indirekte Nebenwirkung die Reintubation.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob sich die Inzidenz an Nebenwirkungen bei bi- und mononasaler Applikation unterscheidet und ob sich die Anzahl an Nebenwirkungen mit zunehmender Erfahrung über die Jahre verändert. Außerdem wurde untersucht, welche sonstigen Risikofaktoren die Entstehung von Nebenwirkungen begünstigen.

Methodik:

Eingeschlossen in die Studie waren Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (= very low birth weight infant, VLBWI), die zwischen 2003 und 2009 am CCM geboren wurden und zur Atemunterstützung CPAP erhielten. Für diese Neugeborenen wurden Nebenwirkungen (Nasenrötung, Nasenerosion/-nekrose, „CPAP-Belly“, Spucken/Erbrechen, Infektion, Reintubation) anhand der medizinischen Verlaufsdokumentation ermittelt und retrospektiv analysiert. Die Untersuchung erfolgte sowohl gestaffelt nach Jahren (2003 – 2004, 2005 – 2007, 2008 – 2009) als auch nach Applikationsart (mononasal, binasal, kombiniert).

Ergebnisse:

Das Patientenkollektiv bestand aus 413 VLBWIs mit einem medianen (IQR) Gestationsalter von 28,6 Schwangerschaftswochen (26,7 – 30,4) und einem medianen (IQR) Geburtsgewicht von 990 g (780 – 1280 g). Bezüglich der Nebenwirkungsanzahl pro Kind gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Applikationsarten. Frühgeborene mit binasalem CPAP zeigten häufiger Nasenrötungen als Kinder mit mononasalem CPAP (68 % vs. 37 %, $p < 0,001$). Unter mononasaler

CPAP-Therapie traten hingegen mehr Nasenerosionen/-nekrosen auf als bei binasaler Therapie (51 % vs. 30 %, $p = 0,01$). Risikofaktoren, die die Entstehung von Nebenwirkungen begünstigen, sind: niedriges Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht und eine lang dauernde CPAP-Therapie ($p < 0,001$). Eine Abnahme der Nebenwirkungsanzahl pro Kind über die Jahre war besonders deutlich bei kombinierter CPAP-Gabe zu beobachten: 2003 – 2004 (IQR): 6 (4 – 6), 2005 – 2007: 5 (4 – 6), 2008 – 2009: 4 (3 – 5), ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung:

Nebenwirkungen treten unter beiden CPAP-Systemen etwa gleichhäufig auf. Mit dem gekonnten Wechsel zwischen mono- und binasaler CPAP-Applikation ist es möglich, Nebenwirkungen schneller entgegenzuwirken oder gar zu verhindern. Fortlaufende Schulungen helfen den Umgang mit den Systemen und das schnelle Erkennen von Nebenwirkungen immer weiter zu verbessern.

Abstract (English)

Background

Continuous positive airway pressure (CPAP) is a common therapy for newborns with respiratory distress syndrome. CPAP can be applied mononasal via nasopharyngeal tubes or binasal via prongs. In addition to mononasal CPAP, binasal CPAP was introduced to the neonatal intensive care unit of Charité Medical Center Berlin Campus Mitte (CCM) in 2003. Adverse effects to CPAP therapy include nasal erythema, skin erosions and necrosis, CPAP-Belly, infection and reintubation.

We aimed to (a) investigate if side effects to CPAP differed between binasal CPAP and mononasal CPAP, (b) if risk factors for adverse effects could be identified, and (c) if training staff on the use of binasal CPAP decreased side effects.

Methods:

Neonates born between 2003 and 2009 in CCM with birth weight (BW) \leq 1500 g who received mononasal, binasal or combined CPAP were included in the study. Side effects were identified from the patient notes. For this retrospective study, the side effects were subdivided into study periods (2003 – 2004, 2005 – 2007, 2008 – 2009) and application methods (mononasal, binasal, combined)

Results:

413 very low birth weight infants (VLBWI) with median (IQR) gestational age (GA) 28.6 weeks (26.7 – 30.4) and median (IQR) BW 990 g (780 – 1280) were studied. There were no significant differences in adverse effects per patient between mono- or binasal CPAP application. Compared to mononasal CPAP, infants on binasal CPAP had more nasal erythema (68 % vs. 37 %, $p < 0.001$). Nasal erosion/-necrosis were more common with mononasal CPAP (51 % vs. 30 %, $p = 0.01$). Low GA, low BW and length of CPAP ($p < 0,001$) were identified as risk factors. VLBWIs who received combined CPAP showed a decrease in median (IQR) number of adverse effects per patient over time: 2003 – 2004: 6 (4 – 6), 2005 – 2007: 5 (4 – 6), 2008 – 2009: 4 (3 – 5), ($p < 0,001$).

Conclusion:

Both forms of nasal CPAP application are associated with adverse effects. Switching between mono- und binasal CPAP allows to counteract side effects faster or to actually prevent them. Continuously training the staff helps to improve the handling of the systems and the identification of adverse effects

1. Einleitung

1.1 Das Frühgeborene

1.1.1 Definition & Epidemiologie

Acht bis zehn Prozent aller Kinder in Deutschland sind Frühgeborene, definiert als Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW, Quelle: Bundesministerium für Gesundheit 2001). In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt der Prozentsatz bei 12,5 % (Eichenwald et al. 2008). Etwa 1,5 % aller Kinder kommen vor der 32. SSW zur Welt. Laut Deutschem Ärzteblatt vom August 2012 (Kutschmann et al.) wurden in den letzten Jahren mehr als 9000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (= very low birth weight infants (VLBWI)) geboren. Es handelt sich bei den VLBWIs um eine Hochrisikopatientengruppe, die aufgrund ihrer Unreife eine erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsrate aufweist. Besonders seit der ersten Hälfte der 1990er Jahre haben sich Mortalität und Morbidität allerdings deutlich verringert (Horbar et al. 2002). Der Anteil überlebender Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g betrug 2008 ungefähr 80 % (Eichenwald et al. 2008). Nichtsdestotrotz liegt die Rate schwerer gesundheitlicher Beeinträchtigungen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g zum Zeitpunkt der Einschulung, noch bei 6 – 12 %. Bei Kindern unter 1000 g liegt diese Rate sogar bei bis zu 20 % (Obladen 2006).

1.1.2 Spezifische Probleme der Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen ist der intra-uterine Reifungsprozess naturgemäß noch nicht abgeschlossen. Hieraus resultieren eine Reihe typischer Probleme von preterm geborenen Kindern. Im Folgenden werden die wesentlichen pulmonalen Komplikationen von Frühchen beschrieben. Besonders wichtig ist hier, den Zusammenhang zwischen organischer Unreife und Chronifizierung von Krankheitszuständen aufzudecken und den z. T. negativen Einfluss von medizinischer Hilfe auf das Outcome von Frühchen zu beschreiben sowie Möglichkeiten der Vermeidung von Nebenwirkungen medizinischer Therapie zu beleuchten.

1.2 Atemnotsyndrom (ANS) und bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

1.2.1 ANS - Definition

Beim ANS oder auch respiratory distress syndrome (RDS) handelt es sich um eine in Folge des Surfactantmangels (s.u.) bei strukturell und funktionell unreifen Lungen auftretende Störung. Das ANS ist damit eine häufige Erkrankung des Frühgeborenen. Auf Grund des Surfactantmangels und der somit erhöhten Oberflächenspannung kollabieren die Alveolen bei Expiration. Es kommt zur Atelektasebildung, wodurch u. a. die Lungencompliance (C_L) und die funktionelle Residualkapazität (FRC) vergleichsweise sinken. Beim ANS entwickeln die Kinder kurz nach Geburt rasch eine progrediente Ateminsuffizienz. Frühgeborene eines Gestationsalters weniger als 33 SSW (< 1500 g) sind in 70 % der Fälle betroffen. Klinisch manifestiert sich ein ANS mit einer Hypoxämie, Hyperkapnie sowie respiratorischer und metabolischer Azidose. Trotz großer Fortschritte in der perinatalen Versorgung stellt das ANS noch immer die häufigste akute Lungenerkrankung bei VLBWI dar (Fanaroff et al. 2007). Als Langzeitfolge kann sich eine BPD entwickeln. So haben das ANS und seine Komplikationen einen entscheidenden Einfluss auf die Kurzzeit- und Langzeit-Mortalität und -Morbidity von Frühgeborenen (Crowley et al. 1995). Abhängig vom Verlauf stehen verschiedene therapeutische Vorgehen zur Verfügung.

1.2.2 BPD - Definition

Die bronchopulmonale Dysplasie wird definiert als Sauerstoffbedarf > 21 % am 28. Lebenstag (LT; nach Bancalari). Mit steigender Überlebensrate der Frühgeborenen steigt auch das Auftreten der BPD. Ca. 10 - 20 % der Frühgeborenen unter 1500 g entwickeln eine BPD, bei Frühchen unter 1000 g liegt die Inzidenz sogar bei 30 – 60 % (Fanaroff et al. 2007). Die Pathogenese der BPD ist multifaktoriell. In Folge postnataler Schäden einer unreifen Lunge, z. B. hervorgerufen durch Baro- und Volumentraumata bei maschineller und manueller Beatmung, Sauerstoff assoziierten Traumata, perinatalen Infektionen und extremer Frühgeburtlichkeit, kommt es zur Inflammation und chronischen Umbauprozessen des Lungenparenchyms. Die Folgen sind Schädigungen des Lungengewebes mit abnormer Heilung und Chronifizierung

frühkindlicher Atemnot. Als Langzeitkomplikation resultieren obstruktive Ventilationsstörungen, Infektanfälligkeit, persistierende bronchiale Hyperreagibilität sowie eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung. Insgesamt zeigen die Kinder eine verzögerte neurobiologische Entwicklung (Wauer 2004, Eichenwald et al. 2008).

1.2.3 Therapie des Atemnotsyndroms

Für die Behandlung des ANS stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Mit den großen Veränderungen in der geburtshilflichen und neonatologischen Versorgung in den 1990er Jahren verbesserten sich auch die Therapieoptionen des ANS, die im Folgenden erläutert werden.

Antenatale Steroide

Zur Lungenreifeinduktion appliziert man zwischen der 23. – 34. SSW idealerweise zwei Gaben Betamethason im Abstand von 24 Stunden. Dieser sogenannte Lungenreifezyklus kann laut AWMF-Leitlinie einmal wiederholt werden (AWMF-Leitlinie 2009). Auf Grund der Unreife ist bei Frühgeborenen die Nebennierenrinde noch nicht ausreichend entwickelt, um Steroide selbst zu produzieren. Die Steroide sind wichtig für die Differenzierung der Alveolarepithelzellen zu Typ-II-Pneumozyten, welche Surfactant synthetisieren. Durch die Anwendung antenataler Steroide konnte die neonatale Sterblichkeit deutlich gesenkt werden (Crowley et al. 1995, Horbar et al. 2002). Des Weiteren zeigten sich eine Reduktion des Risikos ein ANS zu entwickeln sowie in Folge eine Reduktion des Auftretens einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und/oder nekrotisierender Enterokolitis (NEC; Crowley et al. 1995, Horbar et al. 2002, Kumar et al. 2004). Allerdings konnte kein signifikanter Effekt auf die Inzidenz der BPD nachgewiesen werden (Crowley et al. 1995).

Der Gebrauch antenataler Steroide stieg in den 1990er Jahren laut Vermont Oxford Network Database von 24 % auf 72 % (Horbar et al. 2002). Insgesamt gesehen kann die Lungenreifeinduktion als kostengünstige und sehr effektive Maßnahme zur Verbesserung des pulmonalen Outcomes bei Frühgeborenen betrachtet werden (Crowley et al. 1995).

Surfactant

Die Gabe von Surfactant gehört als wichtiger Teil zum komplexen Therapiekonzept der perinatalen Betreuung von Kindern mit ANS (Wauer 2004). Natürlicherweise ist Surfactant ein Gemisch aus Lipiden, Proteinen, Kohlenhydraten und Ionen. Es wird in den an der Oberfläche der Alveolen gelegenen Typ-II-Zellen (Typ-II-Pneumocyten) synthetisiert und dann in den Alveolarraum ausgeschieden. Dort bildet es an der Luft-Wasser-Grenzfläche einen oberflächenspannungsaktiven Film und ermöglicht so eine normale Lungenfunktion (Wauer 2004). Surfactant ist in boviner oder aber synthetischer Form erhältlich. Die Gabe von Surfactant verringert die Mortalität und reduziert die Inzidenz eines Pneumothorax (Horbar et al. 2002). Antenatale Steroide und Surfactant zusammen besitzen eine synergetische Wirkung (Horbar et al. 2002, Crowley et al. 1995).

Maschinelle Beatmung

Die maschinelle Beatmung war bis vor wenigen Jahren die primäre Therapieform des ANS. Auch wenn die Entwicklung schonenderer Beatmungsmethoden in den letzten Jahren stark zugenommen hat, verbleiben immer noch diverse Probleme bezüglich der maschinellen Ventilation des Frühgeborenen. Zu nennen sind pulmonale und systemische Infektionen, Traumata der oberen Atemwege, Kehlkopf- und Tracheastenosen, Aspirationen sowie ein erhöhtes Risiko für IVH (Robertson et al. 1996, Stefanescu et al. 2003, Davis et al. 1998). Als Spätfolgen können sich durch Baro- und Volutraumata respiratorische Lungenschäden und auf dessen Grundlage eine BPD entwickeln.

Nicht-invasive Atemunterstützung: CPAP

CPAP ist eine seit den frühen siebziger Jahren eingesetzte Form der nicht-invasiven Atemunterstützung bei Frühgeborenen als Alternative zur invasiven Methode der maschinellen Beatmung. Es wird auch gerne als Bindeglied zwischen maschineller Beatmung und reiner Sauerstoffgabe bezeichnet (Verder et al. 2007, Kamper et al. 1999).

1.3 CPAP - Hintergrund und Prinzipien

1.3.1 Historie

1971 beschrieben Gregory und Kollegen erstmalig den Einsatz von CPAP zur Behandlung des RDS bei Frühgeborenen. Sie applizierten Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 930 bis 3830 g CPAP, welches sie entweder über einen endotrachealen Tubus oder über eine Druckkammer um den Kopf des Kindes zuführten. In dieser grundlegenden Untersuchung konnten Gregory und Kollegen zeigen, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) bei allen untersuchten Kindern anstieg, der Rechts-Links-Shunt in der Lunge abnahm und insgesamt die Mortalität der Kinder gesenkt werden konnte (Gregory et al. 1971).

In den 1980er Jahren rückte CPAP zugunsten verbesserter maschineller Beatmungsmethoden in den Hintergrund, um in den späten 1990er Jahren wiederentdeckt zu werden (Patel und Greenough 2008).

1.3.2 Funktionsweise

Bei CPAP handelt es sich um eine Form der nicht-invasiven Atemunterstützung, bei der ein kontinuierlicher positiver Distensionsdruck über den gesamten Atemzyklus angelegt wird. CPAP unterstützt damit die Spontanatmung. Sowohl während der Inspiration, als auch während der Expiration atmet der Patient gegen einen positiven Distensionsdruck. Dieser supraatmosphärische Druck bewirkt u. a., dass beim Kind ein größeres funktionelles Residualvolumen in der Lunge verbleibt. Damit wird ein Kollaps der Alveolen verhindert und die Stabilität der Alveolen erhöht (Polin et al. 2002). Außerdem bewirkt das verbliebene Volumen in der Lunge, dass sich die Inspiration durch die Vordehnung der Lunge vereinfacht und sich die Compliance der Lunge erhöht. Die Atmung wird für das Kind somit insgesamt erleichtert und der Gasaustausch verbessert (Lee et al. 1998)

1.3.3 Physiologische Wirkungen

Neben dem von Gregory et al. beobachteten Anstieg des PaO_2 konnten in zahlreichen Studien weitere positive Effekte von CPAP auf die Atmung ermittelt werden: Erhöhung der FRC (De Paoli et al. 2002), Erhöhung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2 , De Paoli et al. 2002), Aufrechterhaltung des Lungenvolumens, Verringerung des Widerstands der oberen Atemwege (u.a. Dilatation des Larynx und Reduktion des supraglottischen Atemwegswiderstands, De Paoli et al. 2002) sowie Verbesserung der Synchronisation der thorakalen und abdominiellen Atembewegungen (De Paoli et al. 2002). Letztlich wird die Atemarbeit reduziert. Weiterhin senkt CPAP durch die Stabilisierung der Atemwege das Auftreten von obstruktiven Apnoen (Miller et al. 1985).

1.4 Indikationen der Anwendung von CPAP

1.4.1 ANS

Das ANS bei einem spontan atmenden Neugeborenen (NG) ist eines der zentralen Indikationen für die Applikation von CPAP. In zahlreichen Studien konnte seit der Erstbeschreibung von Gregory et al. der positive Effekt von CPAP auf Neugeborene mit ANS nachgewiesen werden.

Bereits 1987 konnten Avery et al. in einem retrospektiven Vergleich von acht US-amerikanischen Zentren der Maximalversorgung zeigen, dass das Zentrum, das am häufigsten frühzeitig CPAP eingesetzt hatte, die niedrigste BPD-Rate besaß (Avery et al. 1987). 1996 untersuchten Gittermann et al., ob die frühe Therapie mit CPAP bei VLBWI mit ANS einen Effekt auf die Häufigkeit von Intubationen, Anwendung mechanischer Ventilation und die Inzidenz der BPD hat. Sie fanden heraus, dass sowohl die Notwendigkeit für Intubationen sowie für die mechanische Ventilation signifikant sanken. Eine Auswirkung auf die Inzidenz der BPD konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Gittermann et al. 1997). Eine retrospektive Analyse aus Greifswald aus dem Jahr 2007 bestätigte die Aussagen bzgl. der reduzierten Intubations- und Ventilationsrate beim frühen Gebrauch von nasalem CPAP bei VLBWI (Miksch et al. 2008). In der Kontrollgruppe trat - anders als bei Gittermann - eine signifikante Abnahme der BPD-Inzidenz auf (Miksch et al. 2008).

In Folge der erneut um das CPAP auflebenden Diskussion konzipierten Ärzte aus Melbourne, Australien die erste weltweit durchgeführte randomisiert kontrollierte

Multicentre-Studie zum Einsatz von CPAP bei Neugeborenen. Bei der sog. COIN-Studie wurde untersucht, ob der frühe Einsatz von CPAP anstelle von Intubation und Beatmung bei extrem Frühgeborenen helfe, die BPD-Rate zu verringern (Morley et al. 2008). In dieser Studie wurden 610 Kindern untersucht, die zwischen 25+0 und 28+6 SSW geboren wurden. Morley et al. konnten darlegen, dass die Frühgeborenen, die gleich nach der Geburt CPAP erhielten statt intubiert und beatmet zu werden, einen geringeren Bedarf an Sauerstoff (O_2) am 28. LT aufwiesen. Weiterhin war die Gesamtzahl der Tage an der mechanischen Beatmung in dieser Versuchsgruppe kleiner.

Besonders effektiv erweist sich CPAP in Kombination mit einer intratrachealen Surfactantgabe. Dabei werden die Kinder initial mit CPAP stabilisiert, dann erfolgt eine Intubation. Nun kann über den endotracheal liegenden Tubus als Einmalgabe Surfactant appliziert werden. Anschließend wird das Kind extubiert und wieder dem CPAP zugeführt. Die Erstbeschreibung dieser Methode erfolgte 1990 in einer Studie aus Kuwait, wo zu damaliger Zeit nicht die Möglichkeit bestand, die Kinder maschinell zu beatmen (Victorin et al. 1990). 14 Neugeborene mit ANS erhielten tracheal bovines Surfactant, worunter 12 Kinder innerhalb von zwei Minuten ein verbessertes Verhältnis von PaO_2 zu inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) aufwiesen. 2004 zeigten Dani et al., dass CPAP nach INSURE (INTubation-SURfactant-Extubation) im Vergleich zur mechanischen Beatmung nach Surfactant-Gabe bei Frühgeborenen < 30. SSW mit ANS die Notwendigkeit sowohl für eine mechanische Ventilation als auch sonstiger Atemunterstützung langfristig senkte (Dani et al. 2004). In ihrem Review kommen Stevens et al. zu dem Ergebnis, dass die frühe Gabe von Surfactant mit anschließender Extubation in CPAP assoziiert ist mit einer geringeren Notwendigkeit für eine maschinelle Beatmung und einer geringeren BPD-Inzidenz im Vergleich zur einer späteren selektiven Surfactant-Gabe mit anschließender Beatmung (Stevens et al. 2007).

1.4.2 Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen sind Apnoen als Atempausen definiert, die länger als 20 Sekunden andauern. Sie können mit oder ohne Bradykardien auftreten. Eine Bradykardie beim Frühgeborenen ist als Herzfrequenzabfall unter 100/min definiert. Die Stabilisierung der oberen Atemwege durch CPAP hilft Apnoen vorzubeugen (Miller et al. 1985).

1.4.3 CPAP post extubationem

Eine weitere wichtige Indikation für CPAP stellt das Entwöhnen von der mechanischen Beatmung dar. Die prophylaktische Applikation von CPAP nach endotrachealer Extubation verringert das Auftreten klinischer Komplikationen und senkt die Rate der Extubationsversager ohne signifikante Nebenwirkungen zu zeigen (Davis et al. 1998).

1.4.4 Sonstige Anwendungen von CPAP

Als weitere Indikationen sind respiratorische Anpassungsstörung (z. B. im Kreißsaal per Maske), Pneumonien, das Mekonium-Aspirations-Syndrom (MAS), eine Laryngo-, Tracheo-, Bronchomalazie, Lungenödeme oder Lungenblutungen zu nennen (Sankar et al. 2008).

1.5 CPAP - Systeme/Generatoren

1.5.1 Mechanische Ventilatoren

Ein konventioneller Ventilator kann zur Erzeugung eines CPAP genutzt werden (Bsp. Babylog 8000, Fa. Dräger, Lübeck). Hierbei wird ein konstanter Flow (Low-Flow) verabreicht, der Druck wird über ein Expirations-Ventil reguliert (Polin et al. 2002). Der konventionelle Ventilator war 2006 das meist genutzte CPAP-System in Deutschland (Roehr et al. 2007).

1.5.2 Bubble-CPAP

Das CPAP-Bubble-System (Fa. Fisher & Paykel, bzw. Eigenbau) besteht aus einem inspiratorischen Arm über den dem Kind per binasalen Prongs angefeuchtete Luft zugeführt werden kann. Der expiratorische Schenkel ist in ein Behältnis mit Wasser getaucht, wodurch der kontinuierliche Atemwegsdruck erzeugt wird. Die Tiefe des eingetauchten distalen Endes entspricht dabei dem erzeugten Druck. Es wird kontrovers diskutiert, ob die durch das „Blubbern“ entstehenden hochfrequenten Oszillationen den Gasaustausch, die Atemarbeit und die Respirationsrate positiv

beeinflussen (Morley et al. 2004, Lipsen et al. 2005, Lee et al. 1998). Während Lee et al. eine verminderte Atemfrequenz (AF) und ein vermindertes Minutenvolumen beobachten konnten, beschrieben Lipsen et al. eine erhöhte Atemwiderstandsarbeit (RWOB) und eine erhöhte AF. Morley et al. sahen keinen Effekt auf den Gasaustausch oder die AF. In Ihrem Review beschreiben de Paoli et al. Bubble-CPAP als eine effektive, sichere und kostengünstige Möglichkeit der CPAP Applikation (De Paoli et al. 2008).

Laut einer deutschlandweiten Befragung aus dem Jahr 2006 nutzten annähernd 10 % aller neonatologischen Einrichtungen Bubble-CPAP, womit dies nach den mechanischen Ventilatoren und den high flow Systemen (Infant-flow driver®, Fa. EME, Brighton, United Kingdom) das drittmeist genutzte CPAP System in Deutschland ist (Roehr et al. 2007).

1.5.3 High-Flow-CPAP

Zu den kommerziellen Vorrichtungen, die einen High-Flow erzeugen, zählen sowohl „Benveniste Jet Device“ als auch das Infant-Flow-Driver (IFD)-System. Die Besonderheit des IFD besteht in einer speziellen Nasensonde, dem so genannten CPAP-Generator. In diesem muss der eingeatmete Luftstrom eine Enge passieren. Dabei wird kinetische Energie in Druck umgewandelt (Hückstädt et al. 2003). Es wird ein Luftstrom von über 8 l/min benötigt, um einen Druck von ungefähr 5 cm H₂O aufzubauen (De Paoli et al. 2003). Sobald das Baby versucht spontan auszuatmen, kehrt sich der Luftstrom um. Grund dafür ist, dass durch die spontane Ausatmung an den Nasaltuben des Generators ein Gegendruck erzeugt wird. Durch diesen Druck wird die Strömungsrichtung des generierten Inspirationsflow zum expiratorischen Schenkel des Generators umgelenkt (Coanda-Effekt). Mit Ende der Ausatemphase wechselt die Strömungsrichtung zurück zum inspiratorischen Teilstück.

Was den IFD weiterhin von den anderen CPAP-Geräten unterscheidet, ist die Tatsache, dass der Expirationsschenkel zur Umgebung hin offen ist. Auf diese Weise wird ein „Variable-Flow“ (VF) erzeugt (De Paoli et al. 2003). So wird der Widerstand während der Ausatmung konstant gehalten, während der Luftstrom variiert, um den benötigten Druck zu erzeugen (Morley et al. 2004).

In Deutschland werden die High-Flow-Systeme von ca. einem Drittel der neonatologischen Einrichtungen genutzt (Roehr et al. 2007).

1.5.4 Forschungsergebnisse zur Effektivität der einzelnen Systeme

Die gewonnenen Daten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den High- und Low-Flow-CPAP-Systemen können keine endgültige Überlegenheit einer dieser Systeme bestätigen. Es konnten für FiO_2 , Inspirations- und Expirationsstrom, Atemzugvolumen (V_t) sowie CPAP-Schwankungen signifikant günstige Effekte unter dem Einsatz vom IFD beobachtet werden. Die Reduktion des O_2 -Bedarfs hingegen wird in den einzelnen Studien unterschiedlich bewertet (Hückstädt et al. 2005, Kavvadia et al. 2000, Mazzella et al. 2001, Ahluwalia et al. 1998). Ein Vorteil bezüglich der Extubationserfolgsrate der einzelnen Systeme konnte nicht belegt werden (Stefanescu et al. 2003, Robertson et al. 1998). RWOB, AF und C_L hingegen betreffend zeigt das VF-CPAP Vorteile gegenüber den constant-Flow-Methoden (Bubble-CPAP, konventionelles CPAP; Hückstädt et al. 2005, Liptsen et al. 2005, Pandit et al. 2001). Im Post-Extubations-Management zeigten Bubble- und IFD-CPAP eine ähnliche Effektivität. Bei Kindern, die länger als 14 Tage beatmet worden waren, zeigte allerdings Bubble-CPAP signifikant bessere Ergebnisse, was die Anzahl an erfolgreichen Extubationen anging (Gupta et al. 2009). Weiterhin benötigten die Kinder die Atemunterstützung signifikant kürzer. 2011 untersuchten Courtney und Kollegen die Unterschiede von bubble nasal CPAP und CPAP, der über einen Ventilator erzeugt wurde. Sie fanden heraus, dass beide Systeme bzgl. Atemarbeit (WOB) und Ventilation ähnliche Ergebnisse lieferten, bzgl. der Oxigenierung zeigte Bubble-CPAP allerdings eine Verbesserung (Courtney et al. 2011).

1.6 Applikationsformen von CPAP

1.6.1 Mononasal vs. binasal: Wie und wann verwendet?

Die häufigste Art CPAP zu applizieren, stellt der nasale Weg dar. In der Neonatologie gibt es zwei Varianten: So kann CPAP über einen einzelnen Nasopharyngealtubus verabreicht werden oder über speziell geformte Prongs, die in beide Nasenlöcher eingeführt werden. Die nasale Gabe von CPAP macht Sinn, da Neugeborene obligate Nasenatmer sind (Kattwinkel et al. 1973). Sowohl die mono- als auch die binasale Applikation haben ihren festen Platz in der neonatologischen Intensivpflege gefunden. Der Einsatz von binasalen Prongs zur CPAP-Applikation wurde schon 1973 von

Kattwinkel et al. beschrieben. Er beurteilte die Gabe von CPAP über die Nase als sichere und einfach anzuwendende Methode, die eine gute Alternative zum damals häufig verwendeten Endotrachealtubus darstellte (Kattwinkel et al. 1973).

1.6.2 Unterschiede in der Effektivität der beiden Systeme

Davis et al. fanden 2001 heraus, dass Kinder, die in binasalen CPAP extubiert wurden, eine statistisch signifikant geringere Inzidenz an respiratorischer Erschöpfung zeigten als Kindern, denen mononasaler CPAP appliziert wurde, so dass die Anzahl an Reintubationen in der Gruppe der binasalen CPAP-Applikation geringer war (Davis et al. 2001). Besonders die Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht profitierten vom binasalen CPAP. De Paoli et al. zeigten 2002 in einer in-vitro-Studie, dass alle verwendeten binasalen Prongsysteme (Duotube, Argyle prong, Hudson prong, IFD) einen geringeren Strom-Widerstand und damit einen geringeren Druckabfall aufwiesen als das untersuchte single-prong-System (De Paoli et al. 2002), so dass der Druck effektiver verabreicht werden konnte. Buettiker et al. bezeichneten mononasales CPAP 2003 als einfache, sichere und effektive Möglichkeit der CPAP-Applikation, wobei allerdings ein binasales Prongsystem bei VLBWI Vorteile zu haben scheint. In ihrem Review zum Thema CPAP-Gabe kommen De Paoli et al. schließlich zu dem Schluss, dass binasale Prongs im Gegensatz zum mononasalen CPAP das Kurzzeit-Outcome nach Extubation in CPAP bezüglich der Reintubationsrate und der Inzidenz an respiratorischer Erschöpfung verbessern (De Paoli et al. 2008). Auch für die initiale Verabreichung von CPAP nach der Geburt fallen die Kurzzeitergebnisse bezüglich Sauerstoffbedarf und AF für binasale Prongsysteme besser aus. Es fehlen allerdings Langzeituntersuchungen, die eine Aussage zur Effektivität eine der beiden CPAP-Applikationsformen zulassen würden (z. B. BPD-Inzidenz).

1.6.3 Weitere alternative Applikationsformen

Neben der Anwendung von mono- und binasalen Systemen wird immer wieder über weitere Applikationsformen für CPAP diskutiert. Dazu gehören vor allem nasale Gesichtsmasken und der sog. CPAP-„Helm“, einer Art Head-Box zur Applikation von CPAP.

Endotrachealtubus

Bei der Erstbeschreibung von CPAP durch Gregory et al 1971 wurde dieser noch über einen endotracheal liegenden Tubus verabreicht. Dieser Applikationsweg ist allerdings mit zahlreichen schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden: Durch den Endotrachealtubus werden die Atemwege gereizt und die Aktivität der Zilien in der Trachea gestört (Kattwinkel et al. 1973), was wiederum Infektionen und Aspiration begünstigt. Weiterhin kann der Tubus leicht verstopfen oder dislozieren (Kattwinkel et al. 1973).

Gesichtsmasken

Nasale Gesichtsmasken finden ihre Anwendung häufig in der Erstversorgung Neugeborener im Kreißsaal mit kardiorespiratorischen Anpassungsstörungen. In der Anwendung auf Station zur CPAP-Applikation spielten Gesichtsmasken hingegen zunächst eine bedeutend geringere Rolle, da sie schwer zu fixieren waren und die nasalen Atemwege verlegen konnten (Kattwinkel et al. 1973). Heutzutage stellen die meisten Gerätehersteller auch Masken zur CPAP-Applikation her. Eine spezifische Nebenwirkung sind Drucknekrosen im Gesicht besonders auf der Stirn (Hogeling et al. 2012)

CPAP-Helm

Beim „neonatal helmet CPAP“ handelt es sich um eine Applikationsform, bei der den Kindern CPAP über eine sog. Head-Box verabreicht wird. In einer Kurzzeit-Untersuchung verglichen Trevisanuto et al. 2005 die Wirkung des „neonatal helmet CPAP“ mit der des IFD - CPAP bei VLBWIs. Sie konnten zeigen, dass der „neonatal helmet CPAP“ gegenüber dem IFD - CPAP keine Nachteile aufwies und von den Kindern gut toleriert wurde (Trevisanuto et al. 2005). Im Vergleich mit CPAP über Gesichtsmasken zeigten Chidini und Kollegen, dass diese Applikationsart von den Kindern besser toleriert zu wird (Chidini et al. 2010). So kann CPAP auf diese Weise länger appliziert werden und die Kinder benötigen weniger Sedierung. Allerdings ist die Geräuschintensität signifikant höher als bei konventionellen nasalen CPAP-Systemen (Trevisanuto et al. 2011). Weiterhin besteht tendenziell die Gefahr einer Rückatmung von Kohlenstoffdioxid (= CO₂, Doglioni et al. 2009).

1.6.4 Mononasal vs. binasal in Deutschland

Bei einer im Jahr 2006 durchgeführten Befragung von mehr als 250 neonatologischen Einrichtungen in Deutschland zeigte sich, dass die Anwendung von mono- und binasalem CPAP an den einzelnen Institutionen sehr unterschiedlich erfolgte, wobei das binasale System insgesamt häufiger verwendet wurde. So nutzten nur 9 % der befragten Kinderkliniken mononasalen CPAP als einzige Applikationsform, bei binasalem CPAP betrug der Prozentsatz 55 %. Beide Formen zusammen wurden in 36 % der befragten Häuser eingesetzt (Roehr et al. 2007).

1.7 Nebenwirkungen von CPAP

1.7.1 Nasale Nebenwirkungen

Lokale Schäden der Haut - besonders der Nase - stellen einen wichtigen Grund für ein Therapieversagen oder eine Unterbrechung der CPAP-Therapie dar (Musialik-Swietlínska et al. 2007). Die Verletzungen reichen von Rötung des Naseneingangs über Blutungen, Verkrustungen, Hautabschürfungen, Deformierungen der Nase (snubbing of the nose, flaring of the nostrils, Kollaps der Nasenflügel) bis hin zu Drucknekrosen des Naseneingangs und des Nasenseptums (Robertson et al. 1996, Yong et al. 2005, Loftus et al. 1994). Als Konsequenz können bleibende Deformierungen der Nase und Verengungen der nasalen Luftwege infolge von Verwachsungen entstehen. Erosionen an der Nasenschleimhaut stellen zusätzlich eine Eintrittspforte für Infektionserreger dar (Musialik-Swietlínska et al. 2007). Aufgrund der Reizung der Nasenschleimhaut durch die Kanülen kann es zu einer vermehrten Sekretion von Nasenflüssigkeit kommen. Dies wiederum kann zu einer vermehrten Apnoehäufigkeit führen (Musialik-Swietlínska et al. 2007).

Im Vergleich zu den Anfangszeiten des CPAP hat die Zahl der Patienten mit nasalen Nebenwirkungen zugenommen. Die Ursache dafür liegt darin, dass CPAP im Gegensatz zu den 70er und 80er Jahren heutzutage häufiger, länger und bei kränkeren Kindern eingesetzt wird, um Intubation und maschinelle Beatmung zu vermeiden (Robertson et al. 1996, Loftus et al. 1994).

1.7.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Eine weitere sehr häufige Nebenwirkung von CPAP ist der sog. CPAP-Bauch oder auch das CPAP-Belly-Syndrom. Darunter versteht man ein geblähtes Abdomen, das sich erst einige Tage nach Beginn der CPAP-Therapie entwickelt (Jaile et al. 1992). Klinisch äußert es sich mit ausladenden Flanken, zunehmendem Bauchumfang und sichtbaren, dilatierten Darmschlingen. Die Entstehung des CPAP-Belly-Syndrom ist multifaktoriell, ein entscheidender Punkt ist aber sicherlich die Aufweitung des Darm durch Luft beim Einsatz von CPAP. Der funktionell unreife Darm der Frühgeborenen ist für solche Einwirkungen besonders empfindlich: Die Motilität des Darms reicht nicht aus, um die reichlich zugeführte Luft ableiten zu können (Jaile et al. 1992). Die Überblähung von Magen und Darm, insbesondere bei hohem Gasfluss, kann die Entstehung einer NEC begünstigen, da der unreife Gastrointestinaltrakt eher zu Mukosaverletzungen mit erhöhter Infektionsgefahr neigt. Außerdem wird durch den aufgeblähten Bauch die Atmung des Kindes behindert (Upadhyay et al. 2004). Das vermehrte Eindringen von Luft durch den Ösophagus direkt in den Magen kann zu vermehrtem Spucken und Erbrechen führen. Die Gefahr von Aspirationen wird somit erhöht. Die z. T. sehr ausgeprägte Aufweitung von Hypopharynx und Ösophagus kann radiologisch auch leicht mit einer hypopharyngialen Perforation oder einer Ösophagus-Atresie verwechselt werden und zu Falschdiagnosen führen (Walor et al. 2005).

1.7.3 Pulmonale und kardiale Nebenwirkungen

CPAP kann zu extraalveolären Gasansammlungen führen, besonders bei hohen Drücken. Ein interstitielles Emphysem, ein Pneumothorax, -mediastinum oder -perikard können Folgen sein (Rego et al. 2000, Hall et al. 1975). So zeigt z. B. die COIN-Studie, in der ein CPAP von 8 cm H₂O benutzt wurde, eine um den Faktor 3 erhöhte Inzidenz von Pneumothoraces bei Frühgeborenen der 25. - 28. SSW mit CPAP-Therapie im Vergleich zu Kindern gleicher Altersklasse, die direkt nach der Geburt intubiert und beatmet wurden (Morley et al. 2008).

In einzelnen Fallbeschreibungen wird wiederholt von dieser Nebenwirkungsart berichtet (Junghaenel et al 2012, Günlemez et al. 2010, Staden et al. 2004, de Bie et al. 2002, Gürakan et al. 2002, Alpan et al. 1984)

1.7.4 Infektion

Im Rahmen der allgemeinen Intensivtherapie ist das Risiko nosokomialer Infektionen erhöht. Zusätzlich stellen Verletzungen der Schleimhaut, wie sie beim CPAP als Nebenwirkungen auftreten können, eine Eintrittspforte für Keime dar (Aly et al. 2010, Musialik-Swietlínska et al. 2007, Ronnestad et al. 2005). Es kann infolge eines CPAP-Belüfters auch zu einer NEC kommen.

1.7.5 Reintubation

Als indirekte Nebenwirkung bei der Anwendung von CPAP ist die Reintubation zu nennen. Wenn die CPAP-Therapie versagt, die Kinder also ateminsuffizient werden (Dyspnoe, SaO₂↓, pH↓, pCO₂↑, Apnoe-Häufigkeit↑), bleibt meist nur noch die Umstellung von CPAP auf die maschinelle Beatmung. In einigen Studien zur Effektivität von CPAP wird die Reintubationsrate auch als wichtiges Wirksamkeitsmerkmal angesehen und damit als primäres Outcome genommen (z. B. Davis et al. 2001, Stefanescu et al. 2003).

1.7.6 Spezielle Nebenwirkungen und Probleme bei binasalem CPAP

Auf Grund des Aufbaus des Schlauchsystems bei binasalem CPAP, das auf der Stirn des Kindes aufliegt, kann es zu Irritationen der darunter liegenden Haut, über Rötung bis hin zu Druckstellen und auch Nekrosen, kommen (Monninger et al. 2002, Lange et al. 2007, Hogeling et al. 2012). Durch Zugwirkungen am System kann zusätzlich Druck durch die Prongs auf den Naseneingang entstehen, was zu lokalen Druckstellen und Nekrosen führen kann. Weiterhin kann es bei der falschen Wahl der Mütze zu Kopfverformungen kommen, da das Material der Mützchen doch sehr widerstandsfähig ist und den weichen, elastischen Schädel des Frühgeborenen deformieren kann – häufig in Form von Längsverzerrungen des Hinterkopfes (Lange et al. 2007). Auch Druckstellen im Gesicht sowie Einschnürungen der Wange und damit einhergehende Lidödeme können auftreten (Lange et al. 2007).

Außerdem ist zu erwähnen, dass die Mütze im Falle einer notwendigen Ultraviolett (UV)-Bestrahlung bei Hyperbilirubinämie die Einwirkfläche soweit verkleinert, dass es zu einer Reduktion der Effektivität der Phototherapie und damit zu einer prolongierten

Hyperbilirubinämie kommen kann. Weiterhin machen die Mützen das Legen von venösen Zugängen am Kopf und Sonographien des Schädels schwierig.

1.7.7 Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Nebenwirkungen ist die Dauer der CPAP-Therapie (Musialik-Swietlńska et al. 2007, Yong et al. 2005). Die Art der Nebenwirkung bzw. das Ausmaß variiert mit der Applikationsart. Weiterhin scheint die Auftretenshäufigkeit von Nebenwirkungen unter CPAP-Einsatz mit der Dauer der CPAP-Applikation zuzunehmen (Rego et al. 2000).

1.7.8 Forschungsergebnisse zum Thema CPAP-Nebenwirkungen

Als einige der ersten wissenschaftlichen Untersuchungen zum Thema CPAP Nebenwirkungen beschrieben Robertson et al. 1996 in ihrer Fall-Serie die verschiedenen Nachteile der binasalen Applikation von CPAP: So konnten bei Kindern, die Infant Flow-CPAP über eine binasale Sonde erhielten, Nasentraumata (z. B. „snubbing of the nose“, Columella nasi-Nekrose einschließlich Nasenseptumnekrose) und „Nasenflügeln“ als Zeichen von Atemnot beobachtet werden.

Eine der wenigen klinischen Studien zu diesem Thema lieferten 2003 Buettiker et al.. Sie untersuchten in einer randomisiert klinischen Studie 40 Neugeborene hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen unter CPAP. In zwei Gruppen (> 2500 g und 1250 – 2500 g) wurden die Patienten entweder a) mit mononasal appliziertem CPAP via Tubus, b) mit binasal appliziertem CPAP via Hudson Prongs oder c) binasal über den IFD behandelt. Es zeigte sich, dass unter dem Hudson-Prong-System mehr Nasenverletzungen auftraten, als unter den beiden anderen. Dieses Ergebnis erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Pneumothoraces traten während der gesamten Zeit bei keinem Patienten auf. Zudem beobachtete die Arbeitsgruppe ein vermehrtes Auftreten von Tubusverstopfungen bei den Kindern < 2500 g, was allerdings nicht statistisch untersucht wurde. Aus ihren gesammelten Daten und gemachten Beobachtungen schlussfolgerten Buettiker et al., dass mononasal appliziertes CPAP via Tubus ein einfach anwendbares sicheres System zur CPAP-Gabe ist, für VLBWIs aber ein Prongsystem vorteilhaft sein könnte.

Eine weitere Arbeit von Yong et al. aus dem Jahr 2005 befasst sich mit dem Vergleich des Auftretens von nasalen Verletzungen bei nasalen Prongs und nasalen Masken während der CPAP-Behandlung: Sie untersuchten 89 VLBWIs (<1501 g), wobei 41 über eine Nasenmaske und 48 über Nasenprongs CPAP erhielten, als Generator kam bei allen der IFD zum Einsatz. Das Team konnte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nasenverletzungen finden. Als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Nebenwirkungen nannten sie die CPAP-Dauer (Yong et al. 2005)

Auf die Erfahrung des Teams und deren Schulung weist Robertson 1996 als Faktor für die Entstehung von Nebenwirkungen hin und empfahl immer fortführende Auffrischungstrainings bezüglich des richtigen Anlegens des Systems (Robertson et al. 1996).

1.8 Hintergrund der Studie

Auf dem Gebiet der nicht-invasiven Atemunterstützung von Frühgeborenen hat es seit den 1970er Jahren viel systematische Forschung und Weiterentwicklung gegeben und dennoch bleiben viele Fragen ungeklärt, die in wissenschaftlichen Studien untersucht werden sollten (Morley et al. 2004).

Die oben aufgeführten Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie und deren unterschiedliche Inzidenz beruhen bisher nur auf Beobachtungen zum Gebrauch von CPAP. Obwohl die CPAP-Nebenwirkungen gut bekannt sind, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien, die in klaren Zahlen belegen, wie oft diese einzelnen Nebenwirkungen bei den Früh- und Neugeborenen auftreten.

An der Charité besteht seit Jahren ein erhöhtes Interesse an der Beforschung und Optimierung von Methoden zur nicht-invasiven Atemunterstützung.

Ein Interessenschwerpunkt liegt hier im Vergleich der mono- und binasalen CPAP-Systeme hinsichtlich deren Effektivität und Nebenwirkungsrate. Im Laufe der Jahre fand mehrfach eine Umstellung der CPAP-Systeme statt. In den 1970er Jahren wurde zunächst das binasale System (Fa. Schaller, Dresden) verwendet. Später wurde aus Gründen der Kostengünstigkeit und der Anwendungsfreundlichkeit ein mononasales CPAP-System favorisiert (R. Wauer, persönliche Kommunikation). Auf Grund der aktuellen Datenlage (Davis et al. 2001) erfolgte 2003 die Wiedereinführung von binasalem CPAP, der das mononasale System mit der Zeit ablösen sollte. Zum heutigen Zeitpunkt sind noch beide CPAP-Systeme in Gebrauch.

Im Rahmen der Umstellung auf binasalen CPAP formierte sich eine Arbeitsgruppe (AG) aus Schwestern und Ärzten, die sich speziell auf die Anwendungsoptimierung von CPAP fokussierte. Im Zuge der Neuerungen, die das binasale System mit sich brachte, ist es eines der Hauptanliegen der AG, die Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie zu verringern. Hierzu werden regelmäßig Schulungen des Personals zur Anwendung von CPAP durchgeführt, um die Handhabung kontinuierlich zu verbessern und so langfristig Nebenwirkungen vorzubeugen.

1.9 Fragestellungen

Aus der in der Einleitung dargestellten Datenlage bezüglich Effektivität von CPAP bei Frühgeborenen, aber auch zum Auftreten von Nebenwirkungen bei CPAP-Therapie sowie der langjährigen Erfahrung mit CPAP bei extrem frühgeborenen Kindern an der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte entwickelten sich folgende Fragen, die Gegenstand dieser Arbeit sind:

- 1) Lassen sich speziell in der Hochrisikogruppe von VLBW-Frühchen Zusammenhänge zwischen der Anwendung von mono- bzw. binasalen CPAP-Systemen in Bezug auf die CPAP-Nebenwirkungen erkennen?
- 2) Gibt es Unterschiede bezüglich Anzahl und Verteilung einzelner Nebenwirkungen? Können spezifische Risikofaktoren für das Entstehen von Nebenwirkungen gefunden werden?
- 3) Verändert sich die Inzidenz von CPAP-Nebenwirkungen mit zunehmender Erfahrung des Personals beim Umgang mit verschiedenen Systemen bzw. durch Schulung im Umgang mit diesen über die Zeit?

2. Methodik

2.1 Anwendung von CPAP in der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte (CCM)

2.1.1 Beschreibung der Klinik

Die Untersuchung wurde an der Klinik für Neonatologie am Campus Mitte (Charité Berlin) durchgeführt. Die Klinik ist die älteste Neugeborenen-Klinik in Deutschland (Gründung 1970) und Teil des Perinatalzentrums Charité am Campus Mitte. Zur Klinik gehören eine Neugeborenen-Intensivstation mit 10 Betten (= Beatmungsplätze), eine Intensivüberwachungs- und Nachsorgestation mit 19 Betten (davon 6 Intensiv-Pflegeplätze, an denen nicht-invasive Atemunterstützung geleistet wird) sowie die Wöchnerinnenstation, auf der sowohl gesunde (22 Betten) als auch kranke (2 Betten) Neugeborene versorgt werden. Als Teil der Klinik für Neonatologie an der Universitätsklinik Charité Berlin gehört die Klinik am CCM zur größten universitären Neonatologie in Deutschland.

Tabelle 1 Geburtenzahlen CCM

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Lebendgeborene	1709	1793	1458	1440	1530	1515	1354
VLBWI	76	61	76	66	82	86	93
% der Lebendgeborenen	4,4	3,3	5,2	4,6	5,3	5,7	6,9

Quelle = Leistungsberichte der Charité Klinik für Neonatologie 2003 - 2009

2.1.2 CPAP-Systeme an der Charité

Der Einsatz von CPAP ist fester Bestandteil der Richtlinien zur Behandlung von respiratorisch instabilen Neugeborenen.

Historisch betrachtet wurde seit Mitte der 1970er Jahre an der Klinik für Neonatologie, Charité Campus Mitte mit CPAP gearbeitet. Im Verlauf wurde hier zunächst mit Kopf-Box-CPAP, dann in mehreren Variationen binasaler CPAP und zuletzt erfolgreich über

die Jahre mononasaler CPAP angewendet. Im Jahr 2003 fand in der Abteilung die Einführung des binasalen CPAP-Systems statt. Es erfolgte damit die Ablösung des bisher über den Ventilator (Babylog 8000) generierten CPAP. Dies geschah zum einen auf Grund der überzeugenden Evidenz hinsichtlich der Anwendung kurzer binasaler Prongs zur Atemunterstützung auch kleinster Frühgeborener (Davis et al. 2001, De Paoli et al. 2002). Außerdem trat die Klinik im gleichen Jahr einer internationalen Multicentre-Studie bei, die den Einsatz von binasalem CPAP voraussetzte. Informationen zur sog. COIN-Studie erfolgen unter 2.1.3. Aus Gründen der Kosteneffektivität und der Systemhomogenität entschied man sich für das binasale Bubble-CPAP-System der Firma Fisher&Paykel.

2.1.3 Behandlungsrichtlinien vor und während des Untersuchungszeitraums

CPAP-Einsatz ab Kreißsaal

Bei der Beschreibung der Richtlinien des CPAP-Einsatzes müssen zwei Zeiträume voneinander abgegrenzt werden. Der erste Zeitraum lag vor 2003. Für den Einsatz von CPAP ab der Erstversorgung im Kreißsaal galten damals an der Klinik für Neonatologie, Charité Campus Mitte folgende Kriterien: Bei spontan atmenden Kindern > 28 SSW, die Anzeichen von Atemnot, gekennzeichnet durch interkostale Einziehungen, Knorksen, Zyanose etc., boten, bei denen jedoch keine Beatmung oder Surfactantgabe als notwendig erachtet wurde, wurde bereits im Kreißsaal mit einer mononasalen CPAP-Therapie begonnen. Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht mit weniger als 28 SSW hingegen wurden im Kreißsaal intubiert und erhielten exogenes Surfactant via Endotrachealtubus. Die mononasale CPAP-Therapie im Anschluss wurde mit einem Druck von ≥ 5 cm H₂O begonnen. Kinder unter 28 SSW mit Anzeichen von Atemnot und einem Sauerstoffbedarf von über 40 % ($FiO_2 > 0,39$) wurden im Erstversorgungsraum i. d. R. auch intubiert, erhielten Surfactant und wurden anschließend maschinell beatmet. Ziel war es, nach skandinavischem Modell (Verder et al, 1999 & 2007) kurzfristig zu beatmen, die Extubation wurde i. d. R. noch am 1. LT angestrebt. Bei erfolgreicher Extubation wurde bei den Kindern post extubationem dann zunächst mononasaler CPAP als Re-Intubationsprophylaxe eingesetzt. Dies geschah

aus der Überlegung heraus, dass der mononasale Weg bei Versagen der Therapie eine Reintubation beschleunigen würde.

Mit der Teilnahme an der international durchgeführten COIN-Studie wurden die Richtlinien zur CPAP-Therapie weitgehend der COIN-Studie angeglichen, mit Ausnahme des initialen CPAPs, der in der Charité bei 5 cm H₂O lag, statt, wie bei der COIN-Studie, bei 8 cm H₂O. Der Gasfluss wurde in der Regel 0,5 l/min über CPAP-Niveau eingestellt. War dies nicht ausreichend um im Bubble-System eine Bewegung der Wassersäule zu erreichen bzw. zeigte das Kind noch Anzeichen von Atemnot, wurden PEEP und Flow parallel in Schritten von 0,5 cm H₂O bzw. l/min erhöht bis sich der Patient stabilisierte.

Die COIN-Studie von Morley et al. wollte überprüfen, ob unmittelbar nach der Geburt (ab 5. Lebensminute) eingesetzter CPAP (Interventionsgruppe) oder frühe Intubation und maschinelle Beatmung (Vergleichsgruppe) ein besseres Outcome bezüglich der Todesrate oder BPD bei sehr frühgeborenen Kindern erbrachten. Ein Hauptziel der COIN-Studie war es, in der Interventionsgruppe die BPD-Rate um 10 % gegenüber der Vergleichsgruppe zu senken (Morley et al. 2008). An der Studie nahmen insgesamt 17 Krankenhäuser in Australien, Europa und Nordamerika teil.

In Anlehnung an das Studienprotokoll der COIN-Studie wurde im Jahr 2003 der binasale CPAP als primäre Therapie bei atmenden VLBW-Frühchen eingeführt. Wie oben ausgeführt verblieb zur Re-Intubationsprophylaxe bei Kindern unter 1000 g zunächst der mononasale CPAP. Als Versagen der CPAP-Therapie mit Indikation zur Intubation galten in Anlehnung an die COIN-Studie Zeichen respiratorischer Erschöpfung sowie respiratorischer Azidose mit einem pH-Wert kleiner 7,25 und/oder einem pCO₂-Wert größer 60 mm Hg, eine Behandlung mit mehr als 60 % Sauerstoff sowie wiederholte stimulationsbedürftige Apnoen und/oder Bradykardien. Nach der Geburt erhielten die Kinder wenn notwendig zunächst Beatmung über die Maske. Fünf Minuten nach der Geburt wurde entschieden, ob die Kinder weiterhin Atemunterstützung benötigten. Wenn ja wurden sie in binasalen CPAP überführt.

Weaning von der maschinellen Beatmung seit 2003

Betrug die Dauer der maschinellen Beatmung weniger als eine Woche stellte die binasale CPAP-Gabe die Therapie der ersten Wahl dar. Nach einer Beatmungsdauer von über sieben Tagen erfolgte die Umstellung zunächst auf Rachenventilation

(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV), d.h. das Kind erhielt nach der Extubation zunächst noch Unterstützung durch vereinzelte Atemstöße über die Maschine. Zeigte es sich darunter 12 Stunden stabil, wurde ein Therapieversuch mit mononasalem CPAP begonnen. Um Apnoen vorzubeugen wurde den Kindern initial 20 mg/kg Koffein-Zitrat intravenös (i.v.) verabreicht (gemäß Schmidt et al. 2012), die Erhaltungsdosis lag bei 5 mg/kg pro Tag (i.v. oder per os.).

Bei ausreichendem Atemantrieb konnte der Wechsel auf die binasale CPAP-Gabe erfolgen. Bei Frühgeborenen unter 1000 g erfolgte die Extubation zunächst in mononasalen CPAP. Dies hatte den Vorteil, dass die Frühchen besser per minimal handling versorgt werden und im Falle einer Verschlechterung der respiratorischen Situation leichter reintubiert werden konnten. Zeigten sich die Kinder respiratorisch stabil, wurde nach 24 Stunden auf die binasale CPAP-Applikation umgestellt.

Weaning vom CPAP

Zeigten sich die Kinder unter CPAP-Therapie respiratorisch stabil, wurde versucht, sie vom CPAP zu entwöhnen. Zunächst wurde der Flow schrittweise bis zu einem Wert von 4 l/min gesenkt.

Während der Versorgungsrunden und fürs Känguruhing konnte ein Auslassversuch mit O₂- Nasensondentherapie unternommen werden (Flow 2 - 4 l/min). Zeigte sich das Kind weiterhin stabil, wurden die CPAP-Pausen verlängert.

Entwickelte das Kind Apnoen und/oder Bradykardien oder kam es zu einem Anstieg des FiO₂ wurden die CPAP-Pausen zunächst wieder verkürzt bzw. gänzlich rückgängig gemacht. In Abhängigkeit vom Zustand des Frühgeborenen wurde so die Dauer der CPAP-Pausen an die jeweiligen Gegebenheiten angepasst. Das längerfristige Ziel war eine Ablösung der CPAP-Therapie durch die O₂-Nasensonde und letztlich die Beendigung jeglicher Atemunterstützung.

2.2 Studiendesign

Um die der Arbeit zugrunde liegenden Fragestellungen nach Einflussfaktoren für die Entstehung von Nebenwirkungen unter mono- und binasaler CPAP-Therapie zu beantworten, wurde eine retrospektive Analyse der medizinischen Verlaufsdocumente von Frühgeborenen durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen dem 01.01.2003 und dem 30.06.2009. Einbezogen wurden alle relevanten Daten aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, die im Perinatalzentrum der Charité am Campus Mitte mit CPAP behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum wurde in drei Perioden aufgeteilt: 2003 – 2004 (Anfangsjahre des binasalen CPAPs in unserer Einrichtung, „Eingewöhnungsphase“), 2005 – 2007 (mittlere Episode mit steigender Erfahrung, „Weiterentwicklungsphase“) sowie 2008 – 2009 („Endphase“ innerhalb des Beobachtungszeitraums).

Die Datenerhebung erfolgte mittels Durchsicht der Patientenakten, die in Papierform vorlagen.

Mit Hilfe eines speziell generierten Anamnesebogens wurden Verlaufsepikrisen, Tageskurven, Pflegeberichte und die „NeoCheck®“-Dokumentationsbögen untersucht. Eingeschlossen wurden alle VLBWIs, die zur Atemunterstützung stationär CPAP erhielten. Nicht eingeschlossen waren VLBWIs, die keine CPAP-Therapie erhielten, weil sie z. B. nur maschinell beatmet wurden und bevor sie in CPAP extubiert werden konnten, verstorben oder verlegt worden waren. Weiterhin ausgeschlossen wurden solche Patienten, die während ihres stationären Aufenthalts so stabil waren, dass sie keine bzw. nur im Kreißsaal im Rahmen der Erstversorgung Atemunterstützung in Form von CPAP benötigten. Auch Kinder mit Malformationen der Atemwege wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der Sichtung der Akten wurden Schwesternberichte hinsichtlich der Nennung von spezifischen Nebenwirkungen beachtet.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Gesamtpopulation

Im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 30.06.2009 wurden 492 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in der Charité Campus Mitte geboren. 413 Kinder davon erhielten CPAP und konnten in die Studie eingeschlossen werden.

2.3.2 Dokumentationsbogen zur Erfassung der anamnestischen Patientendaten

Für jedes Kind wurde ein Datenblatt angefertigt, das die jeweiligen Patienten-Daten erfasst. Die Erhebung beinhaltete Geburtsjahr, Gestationsalter (in Wochen), Geburtsgewicht (in g), Länge bzw. Kopfumfang (beides in cm), Geschlecht, 5-Minuten-Apgar und Nabelarterien-pH (NapH). All diese Angaben wurden der Verlaufsepikrise und/oder dem Geburtenblatt entnommen. Weiterhin wurde geprüft, ob die Kinder pränatal einer maternalen Betamethasontherapie im Sinne einer Lungenreifeinduktion ausgesetzt waren.

In wenigen Fällen war diese Angabe im Abschnitt „Mütterliche Anamnese“ in der Verlaufsepikrise vermerkt, in jedem Fall war sie in den Akten auf dem so genannten „NeoCheck“ zu finden, einem Dokumentationsblatt, auf dem zum schnellen Überblick am Krankenbett die wichtigsten Diagnosen und anamnestischen Angaben (u.a. Gestationsalter, Zyklen Lungenreife) zum Neugeborenen vermerkt sind. Neben der pränatalen Steroidgabe wurde auch die Gabe von postnatalen Steroiden (Hydrocortison bzw. Dexamethason), Surfactantgabe postpartal (Curosurf, INSURE) sowie von Antibiotika (Gentamicin/Ampicillin etc.) während der ersten 10 LT erfasst. Diese Informationen wurden der Auflistung der Therapien in der Verlaufsepikrise entnommen. Als nächster wichtigster Schritt wurde der Verlauf der Atemunterstützungen, die die Kinder erhielten, nachvollzogen. Im Falle von beatmeten Kindern wurden mit Hilfe der Verlaufskurven die Beatmungstage gezählt und die Beatmungsspitzen drücke (PiPmax) aus der Verlaufsepikrise auf dem Datenblatt notiert. Weiterhin wurde die Anzahl der CPAP-Tage erfasst, sowie der Lebenstag zu Beginn der CPAP-Therapie notiert. Als Ventilations- bzw. CPAP-Tag wurde jeder Tag definiert, an dem mehr als eine Stunde beatmet bzw. CPAP appliziert wurde. Als weiterer Indikator für die respiratorische

Stabilität galt der Sauerstoffbedarf der Kinder: Mit Hilfe der Verlaufskurven wurden die Tage ausgezählt, an denen die Kinder einen $\text{FiO}_2 > 0,21$ benötigten. Zusätzlich wurde aufgeführt ob am 28. LT und am Tag der 36. korrigierten Schwangerschaftswoche Sauerstoff benötigt wurde. Abschließend wurde der Verlaufsepikrise noch entnommen, wie viele Tage sich das Kind stationär aufhielt, ob es nach Hause entlassen, verlegt wurde oder aber verstarb sowie dessen Gewicht am Entlassungstag (in g).

2.3.3 Dokumentationsbogen über Atemunterstützung und Nebenwirkungen

Um die Nebenwirkungen von mono- und binasalem CPAP detailliert analysieren zu können, wurden diese auf einem gesonderten Datenblatt erfasst. Dieser Bogen stellt ein Verlaufsprotokoll zur Dokumentation der Respirationssituation der Kinder und den darunter aufgetretenen Nebenwirkungen dar und bestand aus zwei Abschnitten (s. Anhang).

Auf dem ersten Teil wurden alle Beatmungs- und CPAP-Tage (> 1 Stunde/Tag (d) Ventilation bzw. CPAP) sowie die Tage notiert, an denen das Kind mehr als einen $\text{FiO}_2 < 0,21$ benötigte. So konnten die Gesamt-Tage an Ventilation bzw. CPAP für das Anamnese-Datenblatt besser ausgezählt werden. Die CPAP-Tage wurden für mono- und binasalen CPAP gesondert aufgeführt.

Auf diese Art konnte in Verbindung zu den Pflegeprotokollen eine genaue Zuordnung der entsprechenden Nebenwirkungen zum CPAP-System erfolgen. Weiterhin wurde für den jeweiligen CPAP-Tag mit Hilfe der Verlaufskurven die Art des CPAP-Generators festgehalten.

Mit dem zweiten Teil des Verlaufsprotokolls wurden die Nebenwirkungen aufgezeichnet, die unter CPAP auftraten. Die Daten hierfür wurden dem 8-stündlichen Pflegeberichten entnommen. Darunter fielen:

- Gereizte bzw. gerötete Nasen
- blutiges nasales oder orales Sekret
- Erosionen oder Nekrosen der Nasenhaut oder Schleimhaut
- Spucken bzw. Erbrechen
- deutlich geblähte Abdomen i. S. eines CPAP-Bellys
- Infektionen bzw. NEC
- Reintubationen

Von den aufgezählten Nebenwirkungen wurde jeweils der erste Tag des Auftretens unter Gabe von CPAP notiert. Für den Punkt „Nase gereizt“ wurden die Pflegeberichte der CPAP-Tage nach Auffälligkeiten durchsucht. Als Schlagworte galten „Nase gerötet“, „Nase gereizt“ oder „Nase gedrückt“. Für die Nebenwirkung „blutiges Sekret“ wurden in den Verlaufskurven die Eintragungen über das Absaugen gesichtet. War das orale bzw. nasale Sekret blutig tingiert, so wurde das vom Pflegepersonal rot markiert.

Dabei machte es keinen Unterschied, ob das Sekret oral oder nasal abgesaugt wurde, in der Annahme, dass blutiges Nasensekret über den pharyngealen Weg auch oral abzusaugen ist. Für das Item „Erosion/Nekrose der Nase“ wurden wieder die Pflegeberichte herangezogen. Als eindeutige Schlagworte zählten „Nase wund“, „Nase blutig“ oder direkt „Erosion/Nekrose der Nase“. Da die Punkte „Blutiges Sekret“ und „Erosion/Nekrose der Nase“ allerdings ursächlich nicht klar zu trennen sind, d.h. jede Erosion der Nase auch blutiges Sekret hervorrufen kann, wurden sie für die Auswertung unter dem Punkt „Nasenerosion/-nekrose“ zusammengefasst. Insgesamt zählte für die Dokumentation von Nebenwirkungen wieder der erste Tag ihres Auftretens.

Bei der Frage nach dem Auftreten von „Erbrechen/Spucken“ half eine Extraspalte in der Patientenkurve, in der vom Pflegepersonal jedes Erbrechen mit einem „E“ bzw. jedes Spucken mit einem „S“ dokumentiert wird. Für den Punkt des „CPAP-Bellys“ galten Schlagworte der Pflegeberichte „Bauch gebläht“ oder „Bauch ausladend“. Für das Item „Infektionen/NEC“ musste auf die Verlaufsepikrise zurückgegriffen werden. Unter dem Unterpunkt „Verlauf → Infektionen“ wurden die Lebensstage des Auftretens von Infektionen identifiziert und ins Verlaufsprotokoll eingetragen. Als Infektion unter CPAP galt jede Infektion, die während der CPAP-Gabe begann. Wieder galt der Lebensstag des erstmaligen Auftretens. Später auftretende Infektionen wurden nicht gewertet. Das Item „Reintubation“ unter CPAP wurde im Verlaufsprotokoll nicht als eigene Spalte geführt, sondern konnte aus dem Beatmungsprotokoll abgelesen werden. Definitionsgemäß galt als Reintubation jede Intubation (Wechsel CPAP → invasive Beatmung/Ventilation), die innerhalb der insgesamt ersten fünf CPAP-Tage erfolgte.

2.3.4 Elektronische Datenverarbeitung

Die vorhandenen Daten aus dem Anamnese-Datenblatt und dem Verlaufsprotokoll wurden anschließend in eine speziell angelegte Excel-Tabelle (Version Microsoft Office Excel 2003, Redmond, U.S.A.) übertragen. „Ja“ wurde mit 1 und „Nein“ mit 0 verschlüsselt; „weiblich“ mit 1 und „männlich“ mit 0. Kinder. Eine zusätzliche Spalte erfasste, ob die CPAP-Applikation nur mononasal (= 1), nur binasal (= 2) oder in Kombination beider Systeme erfolgte (= 3). Für die einzelnen Nebenwirkungen wurde erstmal das Auftreten mit Ja/Nein (1/0) notiert. Unter „Dx“ wurde der Lebenstag festgehalten, an dem die Nebenwirkung erstmalig auftrat, unter „DCx“ hingegen wurde protokolliert am wievielten Tag der CPAP-Therapie genau es zur Nebenwirkung kam. „Cx“ kennzeichnet das CPAP-System unter dem die Nebenwirkung eintrat: 1 mono-, 2 binasaler CPAP.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik Software Programm STATGRAPHICS Centurion XV Version 15.2.11 (StatPoint Technologies, Warrenton, U.S.A.).

Die statistische Prüfung kategorialer Variablen wurde in Form von Kreuztabellenanalysen dargestellt. Die Testung auf Signifikanz erfolgte per Chi-Quadrat-Test.

Zur Testung normal verteilter numerischer Daten wurde eine ANOVA verwendet; nicht normal verteilte Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test getestet. Als statistisch signifikant wurde ein Alpha (p) < 0,05 akzeptiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 2003 bis Mitte 2009 wurden in der Charité Berlin Mitte 492 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g geboren. Davon konnten 413 Neugeborene in die Studie eingeschlossen werden, da ihre Akten verfügbar waren und sie während ihres Klinikaufenthaltes CPAP erhalten hatten.

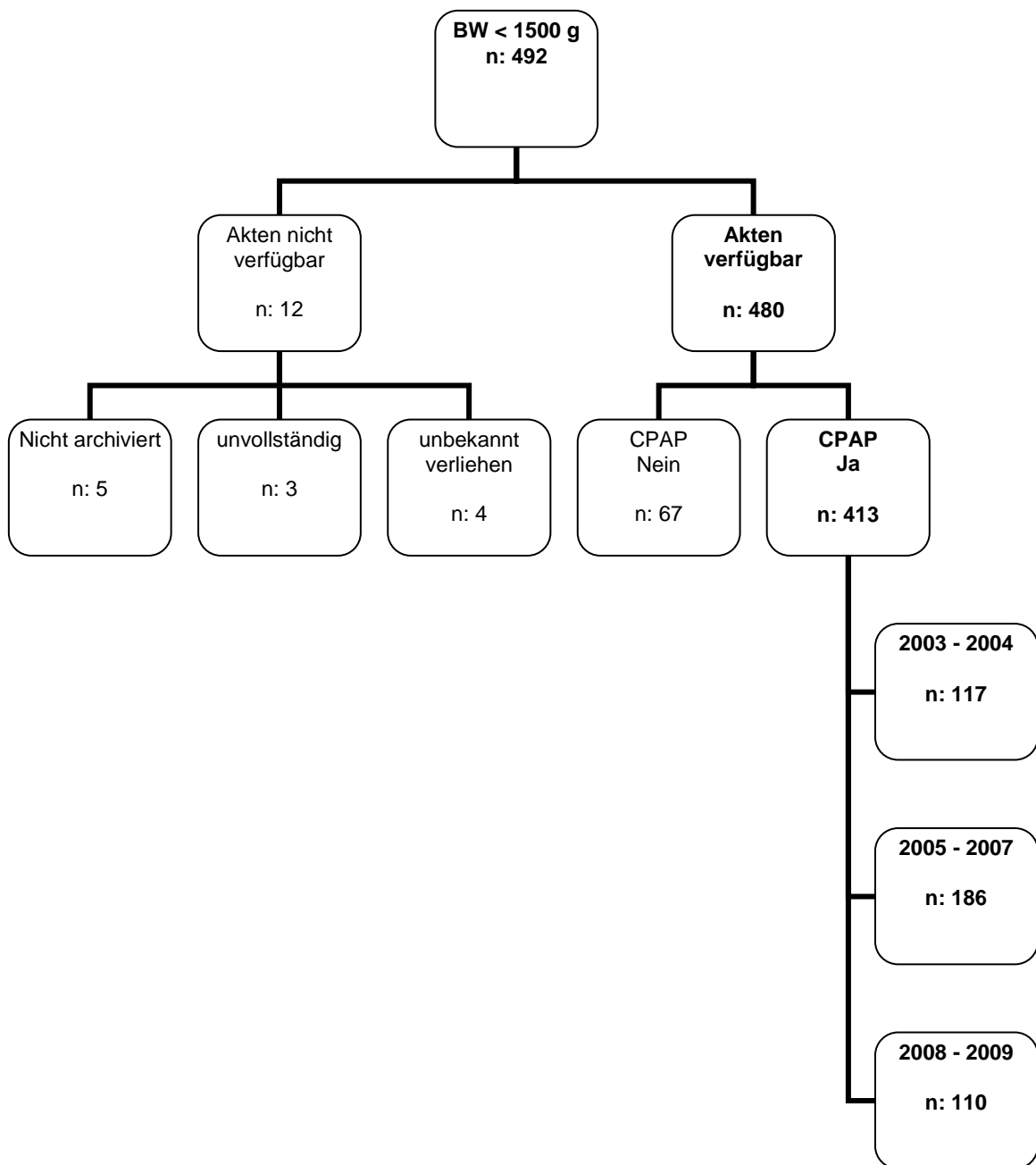


Abbildung 1 Populationsübersicht (n = Anzahl)

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Population der Kinder, die während ihres stationären Aufenthalts CPAP erhielten. Statistisch signifikante Ergebnisse sind in den Tabellen extra hervorgehoben.

3.1.1 Übersicht der Patienten nach Zeitraum

Tabelle 2 Anamnestische Charakteristik in Median (Interquartile Range = IQR) bzw. Anzahl (Prozent)

	Total n = 413	2003 – 2004 n = 117	2005 – 2007 n = 186	2008 – 2009 n = 110	p-Wert
Gestationsalter (SSW)	28,56 (26,71–30,36)	28,86 (26,57 – 30,71)	28,14 (26,71 – 30,14)	29,00 (27,14 – 30,43)	0,24
Geburtsgewicht (g)	990 (780 - 1280)	990 (750 - 1320)	990 (780 - 1220)	1120 (800 - 1360)	0,11
Geburtslänge (cm)	36 (33 - 39)	36 (33 - 39)	36 (33,25 – 38)	37,25 (34 - 39)	0,11
Kopfumfang (cm)	26 (24 – 27,75)	25,5 (24 - 28)	25,8 (23,5 – 27)	27 (24 - 28)	0,07
Apgar 5 min	8 (6 - 8)	8 (6 - 8)	7 (6 - 8)	8 (7 - 8)	0,10
Pränatale Steroide*	305/385 (79%)	78/108 (72%)	136/177 (77%)	91/100 (91%)	< 0,01

* nicht alle Patientenakten enthielten diese Angabe, daher: absolute Häufigkeit/vorhandenen Daten

Bezüglich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang und 5 Minuten – Apgar zeigten die untersuchten VLBWIs während der einzelnen Zeiträume keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unterschiede zeigten sich im Einsatz pränataler Steroide ($p < 0,01$). Immer mehr Mütter von Frühgeborenen unter 1500 g erhielten vor der Geburt prophylaktisch Steroide (2003 – 2004: 72 %, 2005 – 2007: 77 %), 2008 - 2009 lag die Quote bei 91 % der Frauen.

Insgesamt waren unter den 413 Kindern 189 Mädchen (46 %) und 224 Jungen (54 %; $p = 0,75$).

Tabelle 3 Patientendaten zur Therapie

	Total n = 413	2003 – 2004 n = 117	2005 – 2007 n = 186	2008 – 2009 n = 110	p-Wert
Surfactantgabe*	278/411 (68%)	71/115 (62%)	130/186 (70%)	77/110 (70%)	0,28
Beatmungstage	2 (0 - 15)	3 (0 - 16)	4 (0 - 20)	1 (0 - 8)	0,002
Postnatale Steroide*	62/412 (15%)	17/117 (15%)	31/185 (17%)	14/110 (13%)	0,63
CPAP-Tage	12 (4 - 32)	11 (4 - 31)	20 (4 - 34)	8 (3 - 27)	0,03
O ₂ -Tage	13 (2 - 48)	15 (3 - 52)	16,5 (3 - 52)	5 (1 - 34)	0,01
Krankenhaustage	64 (44 - 89)	63 (42 - 88)	67 (49 - 93)	57 (41 - 77)	0,01

* nicht alle Patientenakten enthielten diese Angabe, daher: absolute Häufigkeit/vorhandenen Daten

Über die Jahre gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Surfactant- und postnataler Steroidgabe.

2008 - 2009 sind die Frühgeborenen im Vergleich mit den vorhergehenden Jahren signifikant kürzer beatmet worden (1 (0 - 8) d vs. 3 (0 - 16) d 2003 - 2004 bzw. 4 (0 - 20) d 2005 - 2007), sie hatten kürzer CPAP erhalten (8 (3 - 27) d vs. 11 (4 - 31) d bzw. 20 (4 - 34) d) und waren weniger lang auf eine zusätzliche O₂-Gabe angewiesen (5 (1 - 34) d vs. 15 (3 - 52) d bzw. 16,5 (3 - 52) d). Insgesamt verbrachten die Kinder 2008 - 2009 weniger Tage im Krankenhaus als in den vorhergehenden Jahren (57 (41 - 77) d vs. 63 (42 - 88) d bzw. 67 (49 - 93) d).

3.1.2 Übersicht der Patienten nach System

Tabelle 4 Anamnestische Charakteristik in Median (IQR) bzw. Anzahl (Prozent)

	Total n = 413	mononasal n = 142	binasal n = 50	kombiniert n = 221	p-Wert
Gestationsalter (SSW)	28,56 (26,71–30,36)	30 (28,29 – 31,43)	30 (28 – 31,29)	27,29 (25,86 - 29)	<0,001
Geburtsgewicht (g)	990 (780 - 1280)	1222,5 (950 - 1380)	1145 (940 - 1320)	935 (714 - 1150)	<0,001
Geburtslänge (cm)	36 (33 - 39)	38 (35 - 40)	37 (35 - 40)	35 (32 - 38)	<0,001
Kopfumfang (cm)	26 (24 – 27,75)	27 (25 - 28)	26,5 (25 – 28,5)	25 (23 - 27)	<0,001
Apgar 5 min	8 (6 - 8)	8 (7 - 8)	7 (6 - 8)	7 (6 - 8)	<0,005
Pränatale Steroide*	305/385 (79%)	93/125 (74%)	37/49 (76%)	175/211 (83%)	0,14

* nicht alle Patientenakten enthielten diese Angabe, daher: absolute Häufigkeit/vorhandenen Daten

Wenn man die VLBWIs, die CPAP nur mono- oder binasal erhielten, mit den VLBWIs vergleicht, bei denen beide Applikationsarten kombiniert wurden, ergeben sich folgende Daten: Gestationsalter (mono- oder binasal 30,0 (28,14 – 31,43) SSW vs. kombiniert 27,29 (25,86 – 29) SSW), Geburtsgewicht (1197,5 (950 – 1367,5) g vs. 935 (714 – 1150) g), Körperlänge bei Geburt (38 (35 – 40) cm vs. 35 (32 – 38) cm), Kopfumfang (27 (25 – 28) cm vs. 25 (23 – 27) cm) und Apgar-Wert bei 5 Minuten (8 (6 - 8) vs. 7 (6 - 8)).

Die Unterschiede zwischen alleiniger mono- und binasaler CPAP-Gabe im direkten Vergleich ergaben keine statistische Signifikanz.

Die drei Applikationsarten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate an durchgeführten Lungenreifeinduktionen. Bei alleiniger mono- bzw binasaler CPAP-Gabe erhielten 75 % pränatale Steroide, bei Kindern mit kombinierter CPAP-Gabe waren es 83 %.

Tabelle 5 Patientendaten zur Therapie

	Total n = 413	mononasal n = 142	binasal n = 50	kombiniert n = 221	p-Wert
Surfactantgabe*	278/411 (68%)	66/140 (47%)	30 (60%)	182 (82%)	<0,001
Beatmungstage	2 (0 - 15)	1 (0 - 5)	0 (0 - 5)	7 (1 - 23)	<0,001
Postnatale Steroide*	62/412 (15%)	14 (10%)	2 (4%)	46/220 (21%)	<0,005
CPAP-Tage	12 (4 - 32)	4 (2 - 13)	4,5 (2 - 12)	27 (10 - 37)	<0,001
O ₂ -Tage	13 (2 - 48)	3 (1 - 17)	6 (1 - 26)	34 (8 - 57)	<0,001
Krankenhaustage	64 (44 - 89)	48 (38 - 68)	49,5 (35 - 70)	77 (59 - 99)	<0,001

* nicht alle Patientenakten enthielten diese Angabe, daher: absolute Häufigkeit/vorhandenen Daten

Eine Surfactant-Therapie wurde bei Kindern, die entweder mono- oder binasal CPAP erhielten, in 51 % der Fälle durchgeführt, in der Gruppe der kombinierten CPAP-Gabe waren es über 80 %. Von den Frühgeborenen, die CPAP mono- bzw. binasal bekamen, erhielten 8 % nach der Geburt postnatal Steroide, bei Kombination waren es 21 %.

Die Frühgeborenen mit nur einem CPAP-System wurden signifikant kürzer beatmet (0,5 (0 – 5) d vs. 7 (1 - 23) d), sie erhielten kürzer CPAP (4 (2 – 10,5) d vs. 27 (10 - 37) d) und waren weniger lang auf eine zusätzliche O₂-Gabe angewiesen (3 (1 - 17) d vs. 34 (8 -57) d). Insgesamt verbrachten diese Kinder weniger Tage im Krankenhaus als die Kinder aus Gruppe 3 (49 (38 - 68) d vs. 77 (59 - 99) d).

Die Unterschiede zwischen alleiniger mononasaler und binasaler CPAP-Applikation ergaben bei den oben genannten Parametern keine statistische Signifikanz.

3.2 CPAP 2003 bis 2009

3.2.1 CPAP-Systeme

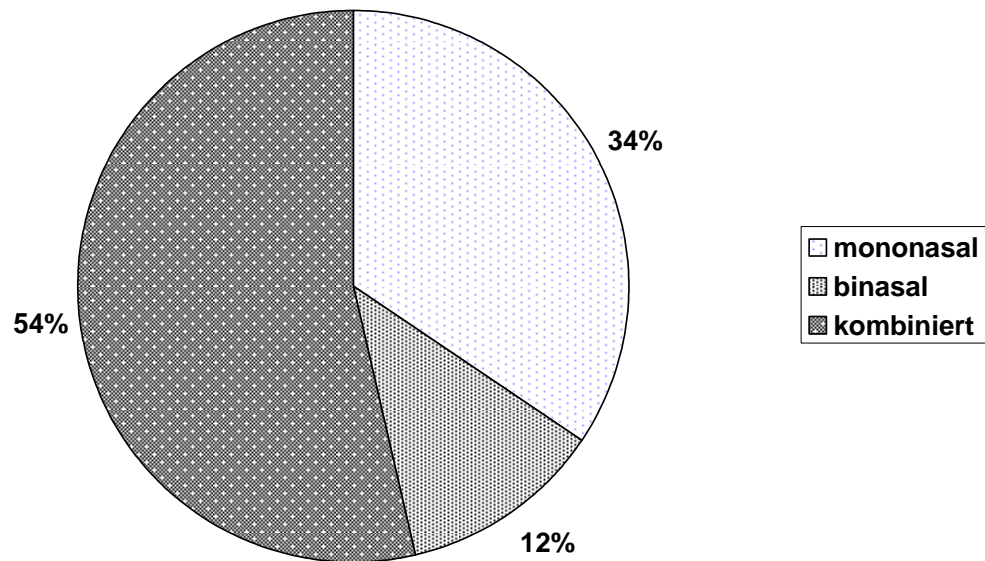


Abbildung 2 Verteilung der unterschiedlichen CPAP-Systeme

Über den Beobachtungszeitraum erfolgte der Einsatz von CPAP zu knapp der Hälfte mono-systemisch (46 %) - davon 74 % mononasal bzw. 26 % binasal. Zur anderen Hälfte erfolgte die Gabe kombiniert (54 %).

Auf die einzelnen Zeiträume aufgeschlüsselt, zeigt sich folgende Verteilung:

Tabelle 6 CPAP-Therapie im Beobachtungszeitraum

	Total n = 413	2003 – 2004 n = 117	2005 – 2007 n = 186	2008 – 2009 n = 110
mononasal	142	66 (56%)	44 (24%)	32 (29%)
binasal	50	9 (8%)	31 (17%)	10 (9%)
kombiniert	221	42 (36%)	111 (60%)	68 (62%)

p < 0,001

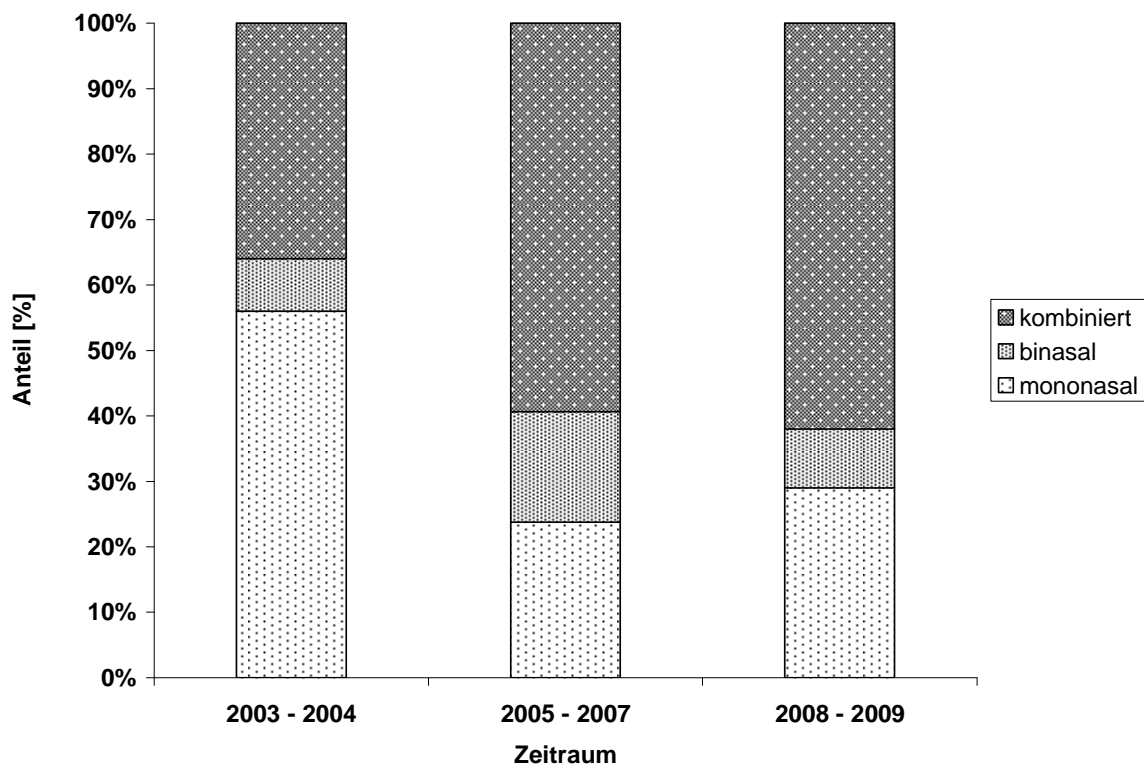


Abbildung 3 Verteilung der CPAP-Systeme über die Zeiträume in Prozent

3.2.2 Nebenwirkungen allgemein im Überblick

Hinsichtlich der Auszählung der Anzahl an Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie ergab sich für die Jahre 2003 – 2009 sich folgende Verteilung:

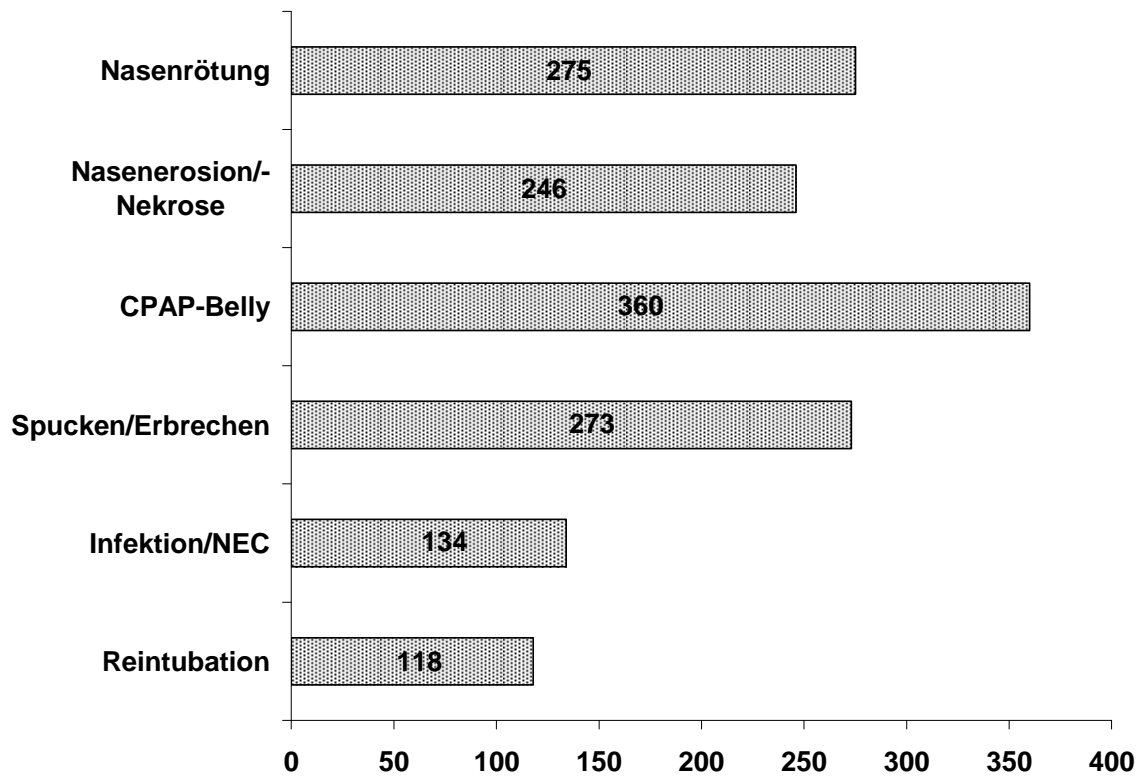


Abbildung 4 Gesamtanzahl der einzelnen Nebenwirkungen (n)

Der CPAP-Bauch stellt mit 87 % die häufigste Nebenwirkung bei Kindern unter CPAP-Therapie dar. Annähernd zwei Drittel der Frühgeborenen entwickelten Nebenwirkungen im Bereich der Nase (Nasenrötung 67 %, Nasenerosion/-nekrose 60 %), wobei 48 % aller Kinder sowohl Rötungen als auch Erosionen aufwiesen. Knapp zwei Drittel der untersuchten Frühgeborenen (66 %) zeigten Spucken und/oder Erbrechen. 33 % der VLBWI entwickelten unter CPAP-Therapie eine Infektion/NEC und 28 % mussten innerhalb der ersten 5 Tage nach Extubation in CPAP reintubiert werden.

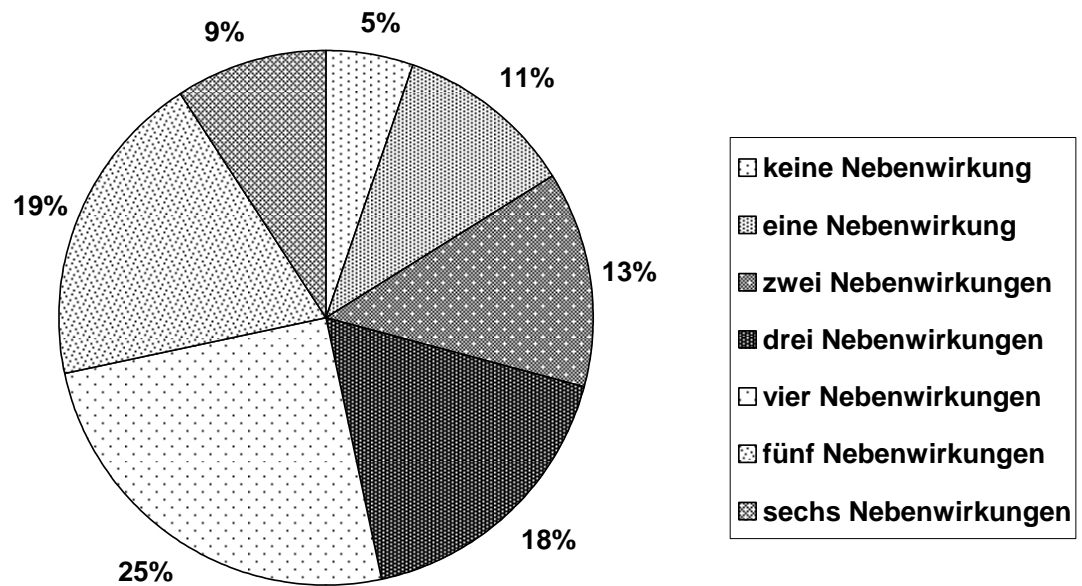


Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der Nebenwirkungsanzahl pro Kind

22 VLBWIs zeigten keinerlei Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie. Doppelt so viele Kinder ($n = 44$) wiesen eine einzelne Nebenwirkung auf. Jedes neunte Frühgeborene ($n = 54$) bot zwei Nebenwirkungen. Bei fast jedem fünften Kind ($n = 73$) zeigten sich drei Nebenwirkungen. Ein Viertel der Frühgeborenen entwickelte vier Nebenwirkungen ($n = 103$), ca. ein Fünftel wies fünf Nebenwirkungen auf ($n = 79$). 38 Babys bildeten alle untersuchten Nebenwirkungen aus, was weniger als einem Zehntel der mit CPAP behandelten VLBWIs entspricht.

3.3 Einzelne Nebenwirkung bezogen auf die Zeiträume

Tabelle 7 Durchschnittliche Anzahl der erfassten Nebenwirkungen pro Kind

	2003 - 2004	2005 - 2007	2008 - 2009	gesamt
n gesamt	117	186	110	413
Median	4	4	3	4
(IQR)	(3 – 5)	(2 – 5)	(2 – 4)	(2 – 5)
				p = 0.001*

* Kruskal-Wallis-Test

Im Vergleich zu den Jahren 2003 – 2007 ist im Zeitraum 2008 – 2009 ein statistisch signifikanter Rückgang von vier auf drei Nebenwirkungen pro Kind zu verzeichnen.

Tabelle 8 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Total n = 413	2003 – 2004 n = 117	2005 – 2007 n = 186	2008 – 2009 n = 110	p-Wert*
Nasenrötung	275	71	137	67	0,02
Nasenerosion/- nekrose	246	84	104	58	< 0,01
CPAP-Belly	360	102	167	91	0,22
Spucken/Erbrechen	273	79	121	73	0,91
Infektion/NEC	134	43	72	19	< 0,001
Reintubation	180	43	63	12	< 0,001

*Chi-Quadrat-Test

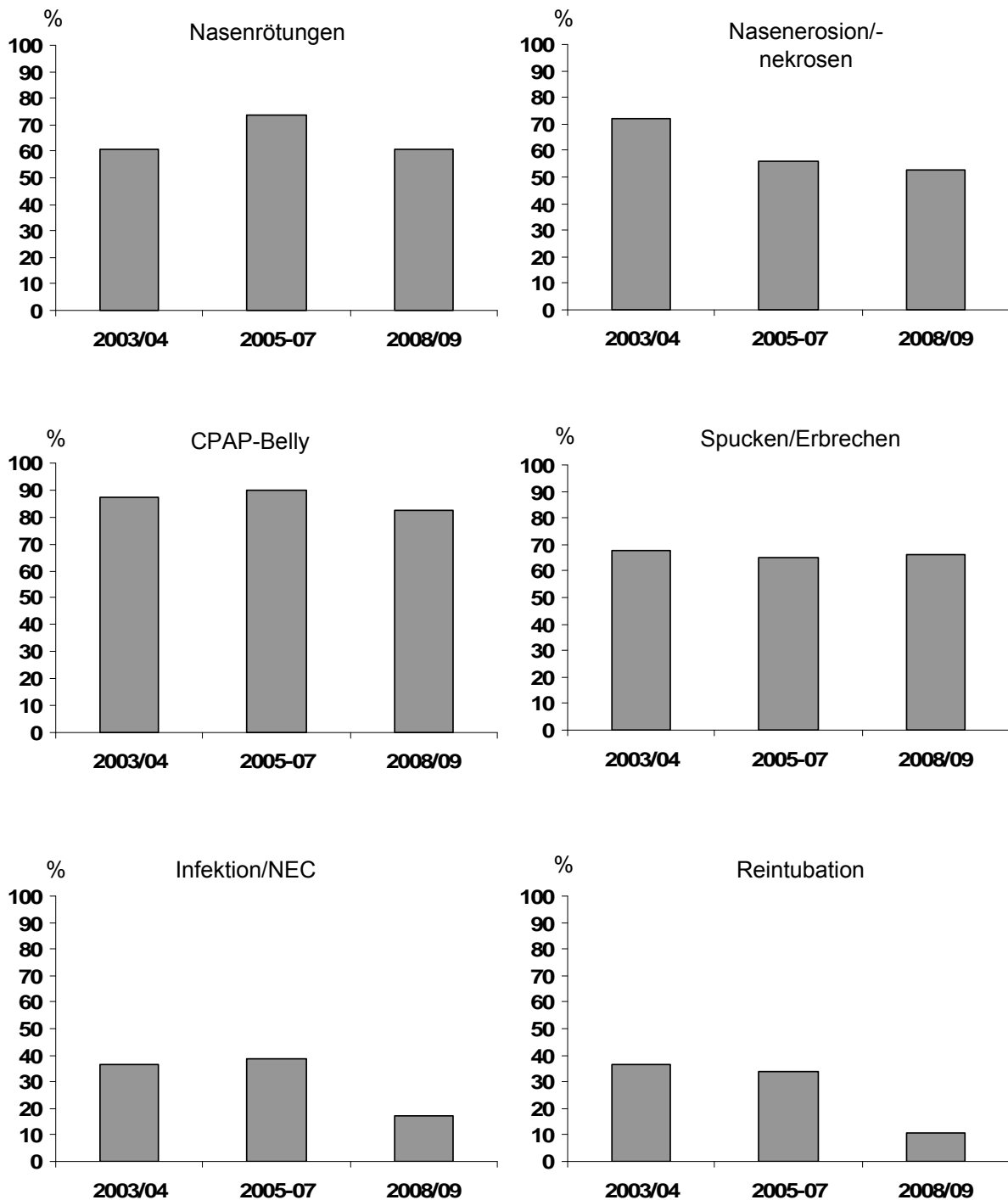


Abbildung 6 Die einzelnen Nebenwirkungen über die unterschiedlichen Zeiträume

Der Anteil an Nebenwirkungen an der Nase weist im zeitlichen Verlauf statistisch signifikante Unterschiede auf. Im Zeitraum 2005 – 2007 zeigten knapp dreiviertel der Kinder Nasenrötungen, in den Jahren zuvor und danach waren jeweils 61 % ($p = 0,02$). Nasenerosionen/-nekrosen nahmen über die Jahre kontinuierlich ab. 2003 - 2004 kam diese Nebenwirkung bei 71 % der VLBWIs vor, 2008 - 2009 waren es 53 % ($p = 0,005$).

Die Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts zeigten prozentual über den gesamten Zeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Prozentsatz des CPAP-Bellys betrug durchschnittlich 87 %, mit einem Maximum 2005 - 2007 von 90 % und einem Minimum von 83 % in den Jahren 2008 - 2009 ($p = 0,22$). 65 % - 68 % der Frühchen zeigten Spucken und/oder Erbrechen ($p = 0,91$).

Die Unterschiede von Infektionen bzw. NEC im Verlauf erreichten statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Während 2003 - 2007 der Prozentsatz nahezu konstant blieb (37 % - 39 %), nahm er 2008 - 2009 um mehr als die Hälfte ab.

Bei den Reintubationen verringerte sich 2008 - 2009 der Prozentsatz auf weniger als ein Drittel. Mussten 2003 - 2004 37 % sowie 2005 - 2007 34 % der VLBWIs unter CPAP reintubiert werden, lag der Prozentsatz 2008 - 2009 bei 11 % und damit um Faktor 3 unter dem der Vorjahre.

3.4 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die Applikationsformen

3.4.1 Übersicht

Tabelle 9 Durchschnittliche Anzahl der erfassten Nebenwirkungen pro Kind

	gesamt	mononasal	binasal	kombiniert
n gesamt	413	142	50	221
Median	4	2	3	4
(IQR)	(2 - 5)	(1 - 4)	(2 - 4)	(3 - 5)
	p = 0,001*			

*Kruskal-Wallis-Test

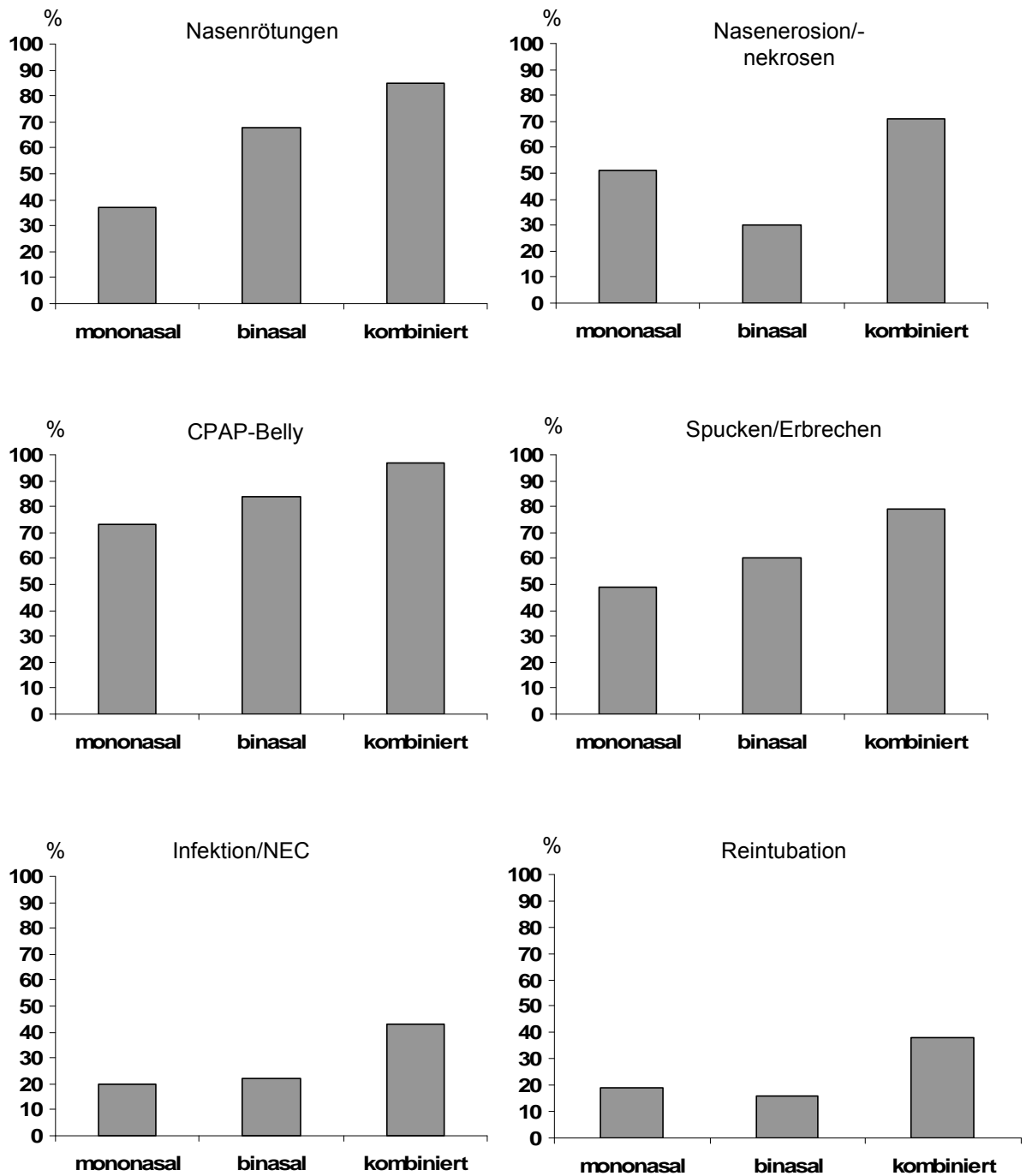


Abbildung 7 Die einzelnen Nebenwirkungen unter den verschiedenen CPAP-Systemen

3.4.2 Direkter Vergleich von mono- und binasalem CPAP

Beim direkten Vergleich der mono- und binasalen CPAP-Applikationsformen bezüglich ihrer durchschnittlichen Nebenwirkungsanzahl je Kind ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,26$).

Aufgeteilt nach einzelnen Nebenwirkungen zeigen sich dagegen statistisch signifikante Unterschiede bei den Nebenwirkungen an der Nase: bei der binasalen Gabe von CPAP entstehen öfter Nasenrötungen als bei der mononasalen Gabe (68 % vs. 37 %, $p < 0,01$). Bei den Nasenerosionen/-nekrosen verhält es sich umgekehrt, hier sind die Frühgeborenen mit mononasaler CPAP-Gabe häufiger betroffen (30 % vs. 51 %, $p = 0,01$).

Für die weiteren Nebenwirkungen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Tabelle 10 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) mono- vs. binasal

Nebenwirkungen	mononasal	binasal	p-Wert*
	n = 142	n = 50	
Nasenrötung	53 (37%)	34 (68%)	< 0,001
Nasenerosion/-nekrose	73 (51%)	15 (30%)	0,01
CPAP-Belly	104 (73%)	42 (84%)	0,13
Spucken/Erbrechen	69 (49%)	30 (60%)	0,17
Infektion/NEC	28 (20%)	11 (22%)	0,73
Reintubation	27 (19%)	8 (16%)	0,64

*Chi-Quadrat-Test

3.4.3 Vergleich der Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Geburtsgewichten unter mono- oder binasalem CPAP

Neugeborene < 1000 g Geburtsgewicht

Insgesamt 70 der 192 Kinder (36,5 %) mit reiner mono- oder binasalen CPAP-Gabe wurden mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g geboren und gelten damit als Extremely low birth weight infants (ELBWI). Von diesen ELBWI bekamen 51

mononasalen CPAP, 19 erhielten CPAP binasal. Die Kinder entwickelten durchschnittlich 3,2 Nebenwirkungen.

Insgesamt 56 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g wiesen Nasenrötungen bzw. -reizungen auf. Knapp die Hälfte aller ELBWIs entwickelte Nasenerosionen/-nekrosen (49 %).

Fast alle Frühgeborenen dieser Gewichtsklasse bildeten unter CPAP-Therapie einen CPAP-Belly aus (89 %), 61 % der Kinder zeigten Spucken und/oder Erbrechen. Knapp ein Drittel der Neugeborenen entwickelte eine Infektion oder NEC unter der CPAP-Therapie (32 %), 34 % mussten reintubiert werden.

Die Gesamtzahl an Nebenwirkungen pro ELBWI lag beim binasalen CPAP-System höher als beim mononasalem, jedoch außerhalb statistisch relevanter Signifikanz (3,7 Nebenwirkungen vs. 3,0 Nebenwirkungen; $p = 0,12$).

Tabelle 11 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) bei Neugeborenen < 1000g Geburtsgewicht

Nebenwirkungen	mononasal	binasal	p-Wert *
	n = 51	n = 19	
Nasenrötung	22 (43%)	17 (90%)	0,0005
Nasenerosion	26 (51%)	8 (42%)	0,5
CPAP-Belly	44 (86%)	18 (95%)	0,32
Spucken/Erbrechen	30 (59%)	13 (68%)	0,5
Infektion/NEC	14 (28%)	8 (42%)	0,3
Reintubation	18 (35%)	6 (32%)	0,8

* Chi-Quadrat-Test

Unter der Gabe von binasalem CPAP konnten statistisch signifikant mehr Nasenrötungen beobachtet werden als unter mononasalem CPAP (43 % vs. 90 %). Bezüglich der anderen Nebenwirkungen zeigte sich zwischen den einzelnen CPAP-Applikationsarten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Neugeborene > 1000 g Geburtsgewicht

122 der 192 Kinder mit reiner mono- oder binasaler CPAP-Gabe wogen bei ihrer Geburt mehr als 1000 g. 91 von ihnen erhielten mononasalen CPAP, 31 CPAP binasal. Im Median entwickelten die Frühgeborenen in dieser Geburtsgewichtsklasse zwei Nebenwirkungen (IQR 3). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der mono- und der binasalen CPAP-Gabe (2 (3) n = 91 vs. 2 (2) n = 31; p = 0,77).

Bei 39 % aller Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 1500 g traten Nasenrötungen auf, wobei die Inzidenzrate beim binasalem CPAP höher lag als beim mononasalen (p = 0,04). Im Gegensatz dazu wiesen die Kinder dieser Gewichtsklasse einen statistisch signifikant höheren Prozentsatz an Nasenerosionen/-nekrosen während der mononasalen Applikation von CPAP auf (p < 0,01). So zeigte gut die Hälfte der Kinder unter mononasalem CPAP diese Nebenwirkung (52 %), beim binasalen CPAP waren es nur 23 %. Die Gesamtinzidenz an Nasenerosionen/-nekrosen bei den VLBWIs > 1000 g betrug 44 %.

Die Rate an CPAP-Bäuchen betrug 69 %, Spucken und/oder Erbrechen trat bei 46 % der Frühgeborenen dieser Gewichtsklasse auf. Jedes siebente Kind entwickelte unter der CPAP-Therapie eine Infektion (14 %), jedes elfte musste reintubiert werden (9 %). Es zeigten sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mono- und binasaler CPAP-Gabe.

Tabelle 12 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) bei Neugeborenen > 1000g Geburtsgewicht

Nebenwirkung	mononasal	binasal	p-Wert*
	n = 91	n = 31	
Nasenrötung	31 (34%)	17 (55%)	0,04
Nasenerosion	47 (52%)	7 (23%)	0,005
CPAP-Belly	60 (66%)	24 (77%)	0,23
Spucken/Erbrechen	39 (43%)	17 (55%)	0,25
Infektion/NEC	14 (15%)	3 (10%)	0,43
Reintubation	9 (10%)	2 (7%)	0,56

* Chi-Quadrat-Test

3.4.4 Kombinierte CPAP-Gabe - Übersicht

Tabelle 13 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre

	2003 - 2004	2005 - 2007	2008 - 2009	gesamt
n gesamt	42	111	68	221
Median	6	5	4	5
(IQR)	(4 - 6)	(4 - 6)	(3 - 5)	(4 - 6)
				p < 0,001*

*Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 14 CPAP kombiniert - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Nebenwirkungen	Total	2003 – 2004	2005 – 2007	2008 – 2009	p-Wert*
	n = 221	n = 42	n = 111	n = 68	
Nasenrötung	188 (85%)	39 (93%)	99 (89%)	50 (74%)	0,005
Nasenerosion/- Nekrose	158 (71%)	37 (88%)	78 (70%)	43 (63%)	0,02
CPAP-Belly	214 (97%)	42 (100%)	107 (96%)	65 (96%)	0,41
Spucken/Erbrechen	174 (79%)	38 (90%)	86 (77%)	50 (74%)	0,1
Infektion/NEC	95 (43%)	24 (57%)	54 (49%)	17 (25%)	0,001
Reintubation	83 (38%)	23 (55%)	48 (43%)	12 (18%)	0,0001

*Chi-Quadrat-Test

In allen Nebenwirkungsbereichen ist über die Jahre eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenzrate zu beobachten. Bis auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse statistische Relevanz.

3.4.5 Vergleich der Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Geburtsgewichten unter kombinierter CPAP - Gabe

Neugeborene < 1000 g Geburtsgewicht

Tabelle 15 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre bei einem Geburtsgewicht < 1000 g

	Total	2003 - 2004	2005 - 2007	2008 - 2009	
n gesamt	142	33	67	42	
Median	5	6	5	5	
(IQR)	(4 – 6)	(5 – 6)	(5 – 6)	(3 – 5)	
					p = 0,002*

*Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 16 CPAP kombiniert bei einem Geburtsgewicht < 1000 g - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Nebenwirkungen	Total n = 142	2003 – 2004 n = 33	2005 – 2007 n = 67	2008 – 2009 n = 42	p-Wert*
Naserrötung	129 (91%)	30 (91%)	63 (94%)	36 (86%)	0,34
Nasenerosion/-nekrose	106 (75%)	28 (85%)	50 (75%)	22 (67%)	0,20
CPAP-Belly	141 (99%)	33 (100%)	67 (100%)	41 (98%)	0,30
Spucken/Erbrechen	114 (80%)	30 (91%)	53 (79%)	31 (74%)	0,17
Infektion/NEC	72 (51%)	21 (64%)	38 (57%)	13 (31%)	0,008
Reintubation	65 (46%)	19 (58%)	35 (52%)	11 (26%)	0,009

*Chi-Quadrat-Test

Bei den ELBWIs ist eine statistisch signifikante Abnahme der durchschnittlichen Nebenwirkungsanzahl über die Jahre zu beobachten. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Nebenwirkungen zeigen sowohl das Auftreten von Infektionen bzw. NEC als auch die Reintubationsrate statistisch signifikante Unterschiede.

Neugeborene > 1000 g Geburtsgewicht

Tabelle 17 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre bei einem Geburtsgewicht > 1000 g

	Total	2003 - 2004	2005 - 2007	2008 - 2009
n gesamt	79	9	44	26
Median	4	5	4	3
(IQR)	(3 - 5)	(4 - 6)	(4 - 5)	(3 - 4)
				p = 0.002*

*Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 18 CPAP kombiniert bei einem Geburtsgewicht > 1000 g - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Nebenwirkungen	Total	2003 – 2004	2005 – 2007	2008 – 2009	p-Wert*
	n = 79	n = 9	n = 44	n = 26	
Nasenrötung	59 (75%)	9 (100%)	36 (82%)	14 (54%)	0,006
Nasenerosion/- Nekrose	52 (66%)	9 (100%)	28 (64%)	15 (58%)	0,06
CPAP-Belly	73 (92%)	9 (100%)	40 (91%)	24 (92%)	0,64
Spucken/Erbrechen	60 (76%)	8 (89%)	33 (75%)	19 (73%)	0,62
Infektion/NEC	23 (29%)	3 (33%)	16 (36%)	4 (15%)	0,17
Reintubation	18 (23%)	4 (44%)	13 (30%)	1 (4%)	0,01

*Chi-Quadrat-Test

Auch in dieser Gewichtsklasse nimmt die Nebenwirkungsanzahl kontinuierlich über die Jahre statistisch signifikant ab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in der Häufigkeit des Auftretens von Nasenrötungen sowie der Reintubationsrate. Erstere sank in den 6 Jahren fast um 50 %, die Reintubationsrate sogar auf ein Elftel des Wertes von 2003 - 2004.

3.5 Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Nasenverletzungen

Bei der Untersuchung von möglichen Risikofaktoren, die das Entstehen von Nasenverletzungen begünstigen können, zeigen sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 19 Risiken für Nasenrötungen – Median (IQR)

	Total	nein	ja	p-Wert*
Gestationsalter [SSW]	28,56 (26,71-30,36)	30,0 (28,29-31,29)	27,86 (26,29-29,71)	<0,001
Geburtsgewicht [g]	990 (780-1280)	1230 (980-1380)	955 (730-1200)	<0,001
Geburtslänge [cm]	36 (33-39)	38 (35-40)	35 (32-38)	<0,001
Apgar 5 min	8 (6-8)	8 (7-8)	7 (6-8)	<0,001
CPAP-Dauer [d]	12 (4-32)	3 (2-9)	25 (8-36)	<0,001

*Kruskal-Wallis-Test

Tabelle 20 Risiken für Nasenerosionen/-nekrosen – Median (IQR)

	Total	nein	ja	p-Wert*
Gestationsalter [SSW]	28,56 (26,71-30,36)	29,14 (27,43-30,86)	28 (26,57-30)	<0,001
Geburtsgewicht [g]	990 (780-1280)	1120 (830-1330)	980 (740-1240)	0,01
Geburtslänge [cm]	36 (33-39)	37 (34-39)	36 (33-38)	0,03
Apgar 5 min	8 (6-8)	8 (6-8)	7 (6-8)	0,04
CPAP-Dauer [d]	12 (4-32)	4 (2-16)	23 (8-36)	<0,001

*Kruskal-Wallis-Test

Für alle Arten von Nasenverletzungen d.h. von der Nasenrötung bis hin zur Nekrose zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Apgar-Wert nach 5 Minuten und Dauer der CPAP-Therapie unabhängig davon, welches System benutzt wurde: die Kinder mit Nasenverletzungen zeigten ein geringeres Gestationsalter, waren zur Geburt durchschnittlich leichter und kleiner. Außerdem wiesen Frühgeborene mit Nasenverletzungen eine längere Dauer der CPAP-Therapie in Tagen auf.

4. Diskussion

4.1 Überblick

In dieser Arbeit wurden die unterschiedlichen Nebenwirkungen von mono- und binasaler CPAP-Therapie in der Hochrisikogruppe von Kindern unter 1500 g Geburtsgewicht retrospektiv verglichen. Ziel war es, Zusammenhänge zwischen den einzelnen Applikationsmöglichkeiten und der Verteilung möglicher Nebenwirkungen herzustellen. Außerdem wurden die nasalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen, die Anzahl an Infektionen sowie die Reintubationsrate nach möglichen Risikofaktoren für deren Auftreten hin untersucht. Eine weitere wichtige Frage bezog sich auf den Zusammenhang zwischen Inzidenz und zunehmender Erfahrung mit den Applikationsformen über die Jahre.

Es existieren noch wenige klinische Studien zu den Nebenwirkungen der CPAP-Therapie bei Frühgeborenen. Häufig wird in diesen Studien nur auf die nasalen Nebenwirkungen eingegangen. Bezüglich der Applikationsart nimmt allein die Arbeit von Buettiker et al. 2004 einen direkten Vergleich von mono- und binasaler CPAP-Gabe vor. In anderen Studien werden die nasalen Nebenwirkungen für Prongsysteme im Vergleich zu Gesichtsmasken beschrieben (Yong et al. 2005). Dass sich ein regelmäßiger Wechsel der Applikationsart lohnt, um nasale Nebenwirkungen zu verringern, beschrieben Fischer et al. 2010. In ihrer Arbeit bezog sich das allerdings nur auf den Wechsel zwischen Prongs und Gesichtsmasken (Fischer et al. 2010).

Weiterhin existieren einige Fallbeschreibungen nasaler Nebenwirkungen (Robertson et al. 1996, Shanmugananda et al. 2007, Smith et al. 2006). Als Arbeiten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen sind die Studien von Jaile und Aly zu nennen, die sich mit dem CPAP-Belly (Jaile et al. 1992) und der NEC (Aly et al. 2009) beschäftigen. Als großer Vorteil unserer Arbeit sind die hohe Fallzahl, der große Beobachtungszeitraum und die Anzahl an untersuchten Nebenwirkungen zu nennen. Außerdem ist die Studie fokussiert auf die Hochrisikogruppe der VLBWI, was konkrete, praxisorientierte Aussagen zu dieser speziellen Patientenpopulation macht.

Eine Limitation gegenüber den meisten Arbeiten, die Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie untersucht haben, ist das retrospektive Studiendesign der hier vorliegenden Arbeit, das mit einem niedrigeren Evidenzlevel einhergeht.

4.2 Patientenkollektiv

Über die Jahre von 2003 und 2009 sowie in den einzelnen verglichenen Zeiträumen (2003 - 2004, 2005 - 2007, 2008 - 2009) zeigte sich das Patientenkollektiv bezüglich der Patientencharakteristika insgesamt homogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geburtsdaten (SSW, Gewicht, Größe, Kopfumfang, Apgar). Einzig der Einsatz pränataler Steroide unterschied sich: Im Laufe der Jahre stieg die Zahl der durchgeführten Lungenreife-Induktionen stetig an (von 72 % auf 91 % im Zeitraum 2003 bis 2009) - ein Trend von dem schon in anderen Arbeiten berichtet wurde (z. B. Fanaroff et al. 2007).

Die Patientendaten hinsichtlich der Therapie zeigten statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Dauer von Beatmung, CPAP- und Sauerstoffgabe. Die Zahl der Tage, an denen die Kinder beatmet wurden bzw. an denen sie Sauerstoff erhielten, nahmen in den Jahren 2008 - 2009 im Vergleich mit den Vorjahren deutlich ab.

Auch hinsichtlich der Applikationsart zeigten sich beim Vergleich der Patientendaten sowohl bei den anamnestischen als auch den therapeutischen Daten signifikante Unterschiede. Wie kamen die heterogenen Daten zustande und woher stammte der Unterschied? Beim direkten Vergleich von mono- und binasaler Applikation zeigte sich wieder eine homogene Verteilung. D.h. die signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den Patienten, die CPAP kombiniert erhalten hatten und denen, die entweder mono- oder binasal CPAP erhalten haben. Die Kinder, bei denen CPAP kombiniert angewandt wurde, waren leichter, kleiner, besaßen ein geringeres Gestationsalter; sie mussten länger beatmet werden und sie hatten über einen längeren Zeitraum einen erhöhten Sauerstoffbedarf. Weiterhin bedurften die Kinder einer längeren CPAP-Therapie.

4.3 CPAP 2003 - 2009

2003 wurde die binasale CPAP-Therapie zur Atemunterstützung von Frühgeborenen in der Neonatologie am CCM eingeführt. Die Therapierichtlinie gab vor, so häufig wie möglich CPAP binasal zu verwenden oder ggf. mit der mononasalen Applikation zu kombinieren. So stieg die Anzahl der binasalen CPAP-Gabe ab 2003 an, die Anzahl der alleinigen mononasalen CPAP-Gabe zu Gunsten der binasalen Gabe sank. Das regelmäßige Angebot von Schulungen zum Umgang mit binasalem CPAP sollte die Akzeptanz gegenüber diesem System beim medizinischen Personal erhöhen. Die alleinige binasale CPAP-Applikation hatte ihren Höhepunkt in den Jahren 2005 - 2007 erreicht. Die kombinierte CPAP-Gabe wurde zunächst als Eingeständnis des Misserfolgs von binasalem CPAP und nicht als eigenständige Form der CPAP-Therapie verstanden. Erst langsam veränderte sich diese Sichtweise dahingehend, die Möglichkeit der kombinierten CPAP-Gabe als eine probate Therapie zur Vermeidung von Nebenwirkungen anzusehen. So stieg die Zahl der kombinierten CPAP-Anwendungen bis Mitte 2009 stetig an.

In Deutschland wurden 2007 beide Systeme gemeinsam in ca. 40 % der Einrichtungen genutzt (Roehr et al. 2007). Wie und nach welchen Kriterien der Einsatz der unterschiedlichen Systeme in den Häusern gehandhabt wird, dazu sind allerdings keine weiteren Angaben bekannt.

Nebenwirkungen traten in unserer Studie bei der Mehrzahl der Kinder auf. Lediglich 22 Frühgeborene (5 %) zeigten unter CPAP-Therapie keine Nebenwirkungen. Im der Rahmen der Befragung aller neonatologischen Einrichtungen in Deutschland gaben 99,5 % der 235 teilnehmenden Einrichtungen an unter CPAP-Therapie schon einmal Nebenwirkungen beobachtet zu haben (Roehr et al. 2007).

Als häufigste Nebenwirkungen in unserer Untersuchung traten gastrointestinale Probleme auf. Fast jedes Kind entwickelte unter seiner CPAP-Therapie ein CPAP-Belly, zwei Drittel zeigten Spucken und/oder Erbrechen. Weitere wichtige Nebenwirkungen mit potentiell langfristigen funktionellen und kosmetischen Folgen waren die Erosionen an den Nasen der Frühgeborenen. So traten bei einem Großteil der Kinder Irritationen oder Verletzungen im Äußeren und Innerem der Nase und des Nasenstegs auf. Allgemeine Infektionen und Reintubationen wurden regelmäßig beobachtet, aber nicht in dem Ausmaß wie die davor genannten Nebenwirkungen. Isolierte Nebenwirkungen waren selten. Jedes 10. Kind zeigte sogar das gesamte Spektrum der erfassten

Nebenwirkungen, also nasale und gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektionen und mussten reintubiert werden.

4.4 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die Zeiträume

Es ließ sich eine statistisch signifikante Abnahme der Nebenwirkungsanzahl pro Kind in im Zeitraum 2008 - 2009 nachweisen. Während in den Zeiträumen zuvor (2003 - 2004 bzw. 2005 - 2007) die mittlere Anzahl an Nebenwirkungen vier pro Kind unter CPAP-Therapie betrug, fanden wir ab 2008 im Mittel nur noch drei Nebenwirkungen pro Frühgeborenen. Im Zeitraum 2008 - 2009 lässt sich der geringste Prozentsatz sowohl an nasalen Nebenwirkungen, Infektionen und Reintubation verzeichnen. Kein signifikanter Unterschied über die Jahre lässt sich bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen nachweisen. Diese Daten lassen darauf schließen, dass die Erfahrung über die Jahre mit beiden Systemen einzeln bzw. mit der richtig gewählten Kombination aus beiden dank häufiger Anwendung und gezielter Schulungen immer weiter anstieg und sich so das Auftreten von Nebenwirkungen reduzieren ließ. Auch das Umdenken bzgl. der Rolle der kombinierten CPAP-Gabe kann zu der beschriebenen Reduktion der Nebenwirkungen geführt haben. Vergleichende Studien zum Verlauf von Nebenwirkungen über unterschiedliche Zeiträume liegen bisher nicht vor.

4.5 Einzelne Nebenwirkungen bezogen auf die CPAP-Applikationsformen

Beim Vergleich der Nebenwirkungsanzahl und der prozentualen Verteilung der einzelnen Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der alleinigen Applikation von mono- oder binasalem CPAP bzw. in der kombinierten Gabe schneidet die kombinierte CPAP-Gabe deutlich schlechter ab. Sowohl nasale und gastrointestinale Nebenwirkungen als auch Infektionen oder Reintubationen traten unter kombinierter CPAP-Gabe signifikant häufiger auf. So betragen die Unterschiede zwischen 13 % und 21 % im Vergleich mit den Höchstwerten an Nebenwirkungen bei mono- oder binasaler Applikation bzw. 9 % bis 18 % im Vergleich zum Durchschnittswert aller Applikationsformen. Hinsichtlich der Patientencharakteristika erscheint dies allerdings plausibel, da sich diese statistisch signifikant von derer der mono- bzw. binasaler Applikation unterschieden. Die Kinder

waren insgesamt unreifer und benötigten insgesamt mehr Therapie, was die Wahrscheinlichkeit erhöht Nebenwirkungen, zu entwickeln. Zusätzlich ist zu bedenken, dass Kinder, die Nebenwirkungen unter einer CPAP-Applikationsart zeigten, häufig auf die andere Applikationsart umgestellt wurden, so dass sie dann in die Patientengruppe mit kombinierter CPAP-Gabe fielen.

Die Patientenkollektive von alleiniger mono- und binasaler CPAP-Applikation hingegen unterschieden sich statistisch gesehen nicht voneinander, so dass hier ein direkter Vergleich möglich war. Es zeigte sich, dass es bei den Prozentzahlen des Auftretens von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Infektion und Reintubationen keine statistisch signifikanten Unterschiede gab. Anders verhielt es sich mit Verletzungen an den Nasen der Frühgeborenen. So traten bei binasaler CPAP-Gabe deutlich mehr Nasenrötungen auf (37 % mononasal vs. 68 % binasal, $p < 0,001$). Schwere Verletzungen der Nase, die mit Nasenbluten, Erosionen und Nekrosen verbunden waren, konnten signifikant häufiger bei mononasaler CPAP-Applikation beobachtet werden (51 % vs. 30 %, $p = 0,01$). Eine mögliche Ursache könnte darin liegen, dass die Verletzungen, die durch den Tubus entstehen, von außen häufig nicht sichtbar sind und daher nicht rechtzeitig reagiert werden kann. Es ist bekannt, dass die Tuben zu einer Verdrängung des Nasenseptums und dortigen Druckstellen führen können. Bei binasalem CPAP wird eher der Nasensteg gereizt, was sich nach außen hin als Nasenrötung zeigt. Natürlich kann es auch am Nasensteg zu Drucknekrosen kommen. Da aber Nasenrötungen außen an den Prongs leichter einsehbar sind, kann einer Verschlechterung besser vorgebeugt werden.

Interessanterweise wurden in der deutschlandweiten Befragung (Roehr et al. 2007) Erosionen in Häusern mit alleiniger Verwendung von binasalen CPAP-Systemen signifikant häufiger genannt als in Einrichtungen, die CPAP ausschließlich mononasal applizierten (66,9 % vs. 38,1 %, $p = 0,01$). Die Aussage deckt sich demnach nicht mit den Beobachtungen in dieser Arbeit. Das liegt einerseits im Studiendesign, da in unserer Arbeit konkret für 413 Kinder qualitative und quantitative nasale Nebenwirkungen dokumentiert wurden. Weiterhin liegen die Unterschiede sicherlich auch in der hier sehr speziell ausgewählten Patientenpopulation. Bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen, Infektions- und Reintubationsrate gab es wie in unserer Arbeit beim Vergleich beider Systeme keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In Anlehnung an die Studie von Buettiker et al., in der CPAP-Nebenwirkungen abhängig vom Geburtsgewicht verglichen wurden, haben wir die aktuell vorliegenden Daten noch einmal auf eventuell auftretende Unterschiede bzgl. des Geburtsgewichts untersucht. Anders als Buettiker et al. wurden hierbei Frühgeborene über bzw. unter 1000 g Geburtsgewicht miteinander verglichen. Bei den ELBWIs konnten unter der Gabe von binasalem CPAP auch signifikant mehr Nasenrötungen beobachtet werden als unter der mononasalen Applikation. Dieser Unterschied fiel deutlich stärker aus als beim Vergleich der Gesamtpopulation: 43 % der Kinder zeigten gerötete Nasen unter mononasaler Therapie, bei der binasalen CPAP-Gabe waren es 90 % ($p = 0,0005$). Eine mögliche Erklärung könnte in der bei ELBWIs sehr unreifen Haut liegen, die besonders für Manipulationen anfällig ist und damit z. B. bei Nasenrötungen die Unterschiede im Vergleich zur mononasalen Applikation größer ausfallen. Bezüglich der anderen Nebenwirkungen zeigten sich in dieser Gewichtsklasse keine statistisch signifikanten Unterschiede, auch nicht was nasale Erosionen betraf. Bei den Frühgeborenen, die zur Geburt mehr als 1000 g wogen, zeigten abermals mehr Kinder nasale Rötungen unter binasalem CPAP. Nasenerosionen traten hingegen - wie in der Gesamtpopulation auch - signifikant häufiger bei der mononasalen CPAP-Applikation auf. Für die sonstigen Nebenwirkungen fanden wir keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Da die Kombination von mono- und binasaler CPAP-Gabe sich hinsichtlich der Patientencharakteristika statistisch signifikant von der alleinigen Gabe von bi- oder mononasalem CPAP unterschied, wurden die Daten der Kinder, die CPAP kombiniert erhielten, noch einmal einzeln untersucht. Es zeigte sich, dass die mittlere Anzahl an Nebenwirkungen über die Jahre kontinuierlich von anfänglich sechs auf vier Nebenwirkungen absank. Dieses Ergebnis erreichte statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Betrachtete man die Nebenwirkungen einzeln, betraf diese Abnahme statistisch signifikant alle Nebenwirkungen mit Ausnahme der gastrointestinalen. Die Rate an Nasenrötungen sank um knapp 20 Prozentpunkte von 93 % auf 74 %, bei den Nasenerosionen betrug die Abnahme 15 Prozentpunkte ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,02$). Es traten im Vergleich zu den Anfangsjahren im Zeitraum 2008/09 über die Hälfte weniger Infektionen auf. Dies lag vielleicht am häufigeren Wechsel der Systeme im Rahmen der Umstellung von mono- auf binasale CPAP-Gabe (bzw. andersherum), so dass Infektionen durch zu lange liegende Tuben etc. vorgebeugt werden konnte. Die Reintubationsrate konnte von 55 % (2003 - 04) kontinuierlich auf 18 % gesenkt werden.

Der gezielte Wechsel von mono- und binasaler CPAP-Gabe schien also über die Jahre immer erfolgreicher zur Verringerung von Nebenwirkungen eingesetzt werden zu können. Dies galt sowohl für die Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1000 g als auch für die ELBWIs. Interessanterweise waren die Unterschiede bei den schwereren Kindern deutlicher als bei den ELBWIs. blieb die Anzahl an Nasenrötungen bei den ELBWIs über die Jahre relativ konstant, konnte bei den Kindern mit höherem Geburtsgewicht eine starke Reduktion der Inzidenz an Rötungen erreicht werden.

4.6 Risikofaktoren für das Auftreten nasaler Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nasenverletzungen ist neben den gastrointestinalen Folgen die häufigste Nebenwirkung, die unter CPAP-Therapie auftritt. So stellen nasale Nebenwirkungen die meist untersuchten Nebenwirkungen der CPAP-Therapie dar (Yong et al. 2005, Musialik-Swietlínska et al. 2007, Squires & Hyndman et al. 2009, Fischer et al. 2010, Jatana et al. 2010).

In ihrer Studie von 2010 versuchten Fischer et al. eine standardisierte Dokumentationsmöglichkeit für Nasenverletzungen unter CPAP auf Grundlage bestehender Dokumentationsformen bei Dekubituspatienten zu entwickeln. Ziel sollte es sein Nasenverletzungen sowohl in deren Anzahl als auch in der Ausprägung besser beschreiben zu können. Die Daten für die Arbeit wurden über einen langen Zeitraum erhoben. Die Arbeit weist eine hohe Fallzahl auf und ist damit eine der größten prospektiven Kohorten-Studien, die sich mit dem Thema nasale Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie und deren Inzidenz befasst. Interessant wäre es nun zu erfahren, ob die entwickelte und in dieser Arbeit getestete Dokumentation im weiteren Verlauf zu einer Abnahme schwerer Nasenverletzungen führt.

In verschiedenen Publikationen wurden unterschiedliche Risikofaktoren diskutiert, die ein Auftreten von nasalen Verletzungen begünstigen. Es wurden das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und die Dauer der CPAP-Therapie genannt (Yong et al. 2005, Musialik-Swietlínska et al. 2007, Squires & Hyndman et al. 2009, do Nascimento et al. 2009, Fischer et al. 2010). Jatana et al. nennen als zusätzlichen Risikofaktor noch den Apgar-Wert.

In der Überprüfung unserer Daten nach möglichen Risikofaktoren für nasale Nebenwirkungen untersuchten wir die oben genannten Parameter (Gestationsalter, Geburtsgewicht, CPAP-Dauer, 5-Minuten-Apgar-Wert). Anlehnend ans GA und BW als

Zeichen der Unreife werteten wir unsere Daten zusätzlich für die Körperlänge bei Geburt aus. Für alle Parameter ließen sich statistisch signifikante Ergebnisse nachweisen: Sowohl die Kinder mit Nasenrötungen als auch die Frühgeborenen mit Erosionen oder Nekrosen an der Nase wiesen ein geringeres Gestationsalter, ein geringeres Geburtsgewicht, eine geringere Geburtslänge sowie einen niedrigeren 5-Minuten-Apgar-Wert auf. Außerdem kamen nasale Nebenwirkungen häufiger bei Frühgeborenen vor, die CPAP über einen längeren Zeitraum erhielten. Die Unterschiede fielen beim Auftreten von Nasenrötungen größer aus als bei den anderen nasalen Nebenwirkungen. Dies mag daran liegen, dass die Haut der VLBWI sehr unreif ist und sich Reizungen auch bei geringer Belastung schnell manifestieren. Schwerere Verletzungen sind seltener, brauchen meist länger zur Entstehung, wobei wiederum die jüngeren, leichteren, kleineren Kinder besonders gefährdet sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bezüglich der diskutierten Risikofaktoren, wie Dauer der CPAP-Therapie (Yong et al. 2005, do Nascimento et al. 2009), Gestationsalter, Geburtsgewicht und Apgar-Wert (Jatana et al. 2010) auch in unserer Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen geringem Gestationsalter, geringem Geburtsgewicht, niedrigem Apgar-Wert, einer länger dauernden CPAP-Therapie und einem vermehrten Auftreten nasaler Nebenwirkungen gefunden werden konnte. Als zusätzlicher Risikofaktor ist die Geburtslänge zu nennen. Dass die Applikationsart einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, konnte durch unsere Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Yong et al. empfehlen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2005 beim Auftreten von nasalen Nebenwirkungen die CPAP-Therapie schnellstmöglich zu beenden. Aufgrund unserer Daten zur kombinierten CPAP-Anwendung empfehlen wir darüber hinaus, CPAP sofern möglich auf eine andere Applikationsform umzustellen. Die Druckstellen an der Nase können z. B. durch Wechsel der binasalen Prongs auf den mononasalen Tubus entlastet und auf diese Art nasale Nebenwirkungen minimiert werden. Ebenso wie Yong et al. konnten wir in der vorliegenden Untersuchung im direkten Vergleich von mono- und binasaler CPAP-Applikation keine Unterschiede in der Anzahl der Nebenwirkungen feststellen.

4.7 Limitationen

Die bisher diskutierten Ergebnisse unterliegen gewissen Einschränkungen, die im Folgenden diskutiert werden. Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser Arbeit ist deren retrospektives Studiendesign. Positiv ist jedoch hervorzuheben, dass auf diese Weise die Möglichkeit besteht, die Entwicklung von Nebenwirkungen über einen besonders langen Zeitraum zu verfolgen, zugleich aber in einer relativ kurzen Zeit zu Ergebnissen zu gelangen. Mit dieser Arbeit wird ein Überblick über 6 ½ Jahre CPAP-Erfahrung in unserer Einrichtung gegeben - ein Zeitraum, der aufgrund der CPAP-Umstellung, so nicht reproduzierbar sein wird.

Eine andere Schwierigkeit stellt bei der komplexen Situation der Neugeborenen-Intensivmedizin die Erfassung von objektiven Daten aus dem Bereich der Pflege dar. Wie bereits im Methodikteil beschrieben, sind die Pflegekurven aller in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten an Hand eines detaillierten Protokolls analysiert worden. Darunter fielen auch alle Pflegeberichte, die allerdings anders als die Kurvenführung nicht standardisiert sind. Es gab viele Formulierungen, die zwar häufig angewandt wurden, die aber keinen offiziellen Charakter hatten bzw. nicht im Sinne einer standardisierten Empfehlung vorgegeben waren. Naturgemäß werden die Pflegeberichte pro Patient und über die Dauer der Behandlung von vielen unterschiedlichen Personen verfasst. So besteht z. B. das Pflegeteam auf den zwei Intensivstationen der Klinik für Neonatologie am Charité Campus Mitte aus ca. 40 Schwestern. Auf Grund des Schichtsystems ist es nicht möglich, einem Kind über einen längeren Zeitraum eine konstante Bezugspflegekraft zuzuordnen. Daraus ist zu vermuten, dass sich die Beurteilungen von Haut, Bauch etc. auch individuell unterscheiden. Außerdem kann die Dokumentation der Nebenwirkungen individuell verschieden und selbst bei ein und derselben Pflegekraft durch unwillkürliche Schwankungen der persönlichen Wahrnehmung verändert sein. Als Beispielsannahme: Je geringer die Akzeptanz und Überzeugung gegenüber dem binasalen System war, umso deutlicher wurden Nebenwirkungen unter der binasalen CPAP-Therapie wahrgenommen - oder auch genau andersherum.

Umgekehrt können auch bei der Auswertung der Pflegeberichte gewisse Einstellungen oder Annahmen beim Auswertenden Einfluss auf die Interpretation der Berichte genommen haben, so wie es bei jeder nicht verblindeten Studie möglich ist.

Die Aussagen der Arbeit beschränken sich auf eine spezifische Hochrisikopatientengruppe. So können nur klinische Schlussfolgerungen für Frühgeborene unter 1500 g gemacht werden. Für die schwereren Kinder wurden keine Daten erfasst, da wir davon ausgingen, dass Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht eine starke Risikogruppe für das Auftreten von Nebenwirkungen darstellen. Die beschriebenen Nebenwirkungen kommen natürlich auch bei Kindern mit einem höheren Geburtsgewicht vor. Doch es ist spekulativ, zu sagen, dass „hochgerechnet“ auf den Vergleich unterschiedlicher Geburtsgewichte, wie sie schon in dieser Arbeit erfolgte (ELBWI vs. > 1000 g BW), die Daten proportional auf andere Geburtsklassen übertragen werden können. Deshalb wäre es interessant und wichtig, eine ähnliche Auswertung auch für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht > 1500 g durchzuführen.

Der direkte Vergleich von mono- und binasalem CPAP war schwierig, da die Zahl von Patienten, die CPAP entweder mono- ODER binasal appliziert bekommen hatten, nicht gleich groß war wie die Zahl an Fällen, in denen zwischen den einzelnen CPAP-Applikationsformen gewechselt wurde. Das wird einerseits daran gelegen haben, dass häufig direkt in mononasales CPAP extubiert wurde, um dann schnell auf die binasale Applikation zu wechseln, was aber zur Folge hatte, dass eventuell früh auftretende Nebenwirkungen nicht mehr konkret einer Applikationsform zuzuordnen waren. Andererseits wurde beim Auftreten von Nebenwirkungen oder bei Verschlechterung des Gesundheitszustands des Kindes zügig auf die andere Applikationsform gewechselt, um eine Zunahme der Symptomatik zu vermeiden. Die anfängliche Skepsis sowohl des Pflegepersonals als auch der Ärzte gegenüber der binasalen Applikation, könnte dazu geführt haben, dass das binasale CPAP-System schnell gegen die mononasale Applikation ausgetauscht wurde. Besonders die Anzahl an Kindern, die CPAP nur binasal verabreicht bekommen haben, ist also im Vergleich mit der kombinierten CPAP-Gabe relativ gering. Eine größere Anzahl an Fällen wäre sicher aussagekräftiger.

Abschließend ist zu sagen, dass in den verschiedenen Publikationen viele weitere Nebenwirkungen von CPAP beschrieben werden, die in dieser Arbeit nicht alle untersucht werden konnten: Pneumothoraces (z. B. Morley et al. 2008, Hall et al. 1975), Pneumomediastinum (Hall et al. 1975), Pneumopericardium (Alpan et al. 1984), interstiellies Lungenemphysem (Gürakan et al. 2002, Staden et al. 2004) etc. Hierzu sollten weitere Studien durchgeführt werden.

4.8 Stellenwert für die Klinik

Beim Vergleich von alleiniger mono- bzw. binasaler CPAP-Gabe bezüglich der Nebenwirkungen ergibt sich in unserer Arbeit insgesamt zwar kein statistisch signifikanter Unterschied, es liegen allerdings mehrere Studien vor, die signifikant bessere Effekte bei binasalen Prong-Systemen nachgewiesen haben, vor allem bei Kindern mit einem geringen Geburtsgewicht (z. B. Davis et al. 2001, De Paoli et al. 2002, Buettiker et al. 2004, De Paoli et al. 2008). Dazu gehören die effektivere Verabreichung eines definierten Drucks durch Reduktion des Luft-Strom-Widerstandes sowie eine geringere Inzidenz an respiratorischer Erschöpfung und eine damit einhergehende geringere Intubationsrate. Daher spricht bei vergleichbarer Anzahl an Nebenwirkungen die höhere Effektivität beim binasalen CPAP für die Anwendung dieser Applikationsart.

Bezüglich der nasalen Nebenwirkungen wird bei der Anwendung von CPAP binasal eher der Nasensteg gereizt, was nach außen leicht sichtbar ist. Sicherlich liegt ein Vorteil der Tuben bei mononasaler CPAP-Applikation darin, dass bei einer Reizung des Nasenloches auf das andere Nasenloch ausgewichen werden kann, allerdings haben Beobachtungen bei uns gezeigt, dass beim binasalem CPAP die Reaktionen der Nase auf Veränderungen viel sensibler ausfallen, d.h. dass der richtige Prongwechsel auch schnell eine Besserung erzielt.

Ausblick: Sofern man also die Möglichkeit hat, beide Applikationsarten zu nutzen, sollte dies als Vorteil gesehen werden. Die Idee der kombinierten CPAP-Therapie als Versagen einer Applikationsart sollte sich zu Gunsten der Sichtweise einer Zunahme an therapeutischen Alternativen verändern. Die Zahlen unserer Arbeit bezüglich der Abnahme an Nebenwirkungen bei gekonnter Anwendung der kombinierten CPAP-Gabe belegen dies deutlich. Nebenwirkungen werden häufig nicht ganz zu vermeiden sein, aber mit dem gekonnten Wechsel der Systeme ist es möglich, der Entstehung von Nebenwirkungen deutlich entgegen zu wirken und Verschlechterungen zu minimieren. Gleichzeitig bekommt das Kind die Chance, dass schon entstandene Nebenwirkungen unter einer Applikationsform durch den Wechsel auf eine andere besser heilen können. Über die Jahre hinweg fanden kontinuierlich Schulungen für das Pflegepersonal zum Umgang mit dem handling der binasalen CPAP-Gabe statt. Wir gehen davon aus, dass ihre Anzahl über die Jahre zugenommen hat, besonders nach der Bildung der AG „Binasaler CPAP“. Die Schulungen erreichen einen synergetischen Effekt. Mit dem

richtigen und sicherer werdenden handling kann die Anzahl an Nebenwirkungen reduziert werden. Gleichzeitig steigt mit den dadurch erzielten Erfolgen die Akzeptanz des CPAP-Systems. Das Interesse wächst und die Motivation sich fortzubilden steigt. Wir sind daher davon überzeugt, dass das Einüben von nursing care strategies nicht nur einen supportiven Charakter hat, anders als in der Arbeit von Newnam et al. aus dem Jahr 2013 angenommen. In der Zukunft sollten die Schulungen nicht allein darauf spezialisiert bleiben, den Umgang mit binasalem CPAP zu üben, sondern die Anwendung der kombinierten CPAP-Gabe zu trainieren und selbstverständlicher in den klinischen Alltag zu integrieren. So kann eine weitere Verbesserung des Out-Comes erreicht werden.

Anlehnend an die Studie von Fischer et al. ist zu überlegen, ein Klassifikationssystem einzuführen, das die Nebenwirkungen in ihrer Schwere objektiver erfasst, als es jetzt aus den Pflegeberichten erkennbar ist (Fischer et al. 2010). In dem konkreten Beispiel wurde eine Möglichkeit zur Beschreibung nasaler Nebenwirkungen vorgestellt. Eine solche Kategorisierung kann dabei helfen, die weiterführende Therapie besser zu planen, z. B. rechtzeitig auf ein anderes CPAP-System umzustellen, Veränderungen zu dokumentieren und letztendlich auch objektivere Daten für prospektive und retrospektive Analysen zu liefern.

4.9 Schlussfolgerungen

Die Einführung des binasalen CPAP-Systems in der neonatologischen Einrichtung der Charité Berlin am Campus Mitte 2003 erfolgte ohne eine erhöhte Inzidenz an Nebenwirkungen unter CPAP-Therapie. Beide Systeme wurden je nach den Anforderungen des Patienten kombiniert genutzt. Mit Erfahrung und Schulung über die Jahre war es möglich, die für das Kind individuell am beste, nebenwirkungsärmste Methode zu wählen, so dass die Nebenwirkungsrate bei der kombinierten CPAP-Gabe deutlich sank. Durch weitere Schulungen des medizinischen Personals können die Nebenwirkungen mit Sicherheit noch weiter reduziert werden. Dazu gehört neben dem handling der einzelnen Systeme auch die Schulung zur genauen Beobachtung eventuell entstehender Nebenwirkungen.

Der richtige Umgang mit der CPAP-Applikation stellt eine schwierige Aufgabe dar, besonders bei einer so risikogefährdeten Patientenpopulation wie den VLBWIs. Das

Versagen einer CPAP-Therapie ist multifaktoriell. Unsere Aufgabe muss es sein, die Entstehung von Nebenwirkung ausreichend zu studieren und unsere Erkenntnisse zu nutzen die Nebenwirkungen zu reduzieren, indem wir sie erkennen und ihnen erfolgreich entgegen wirken. Dazu sind regelmäßige ausführliche Schulungen vom gesamten medizinischen Personal notwendig. Kenntnisse der richtigen Strategien zur Vorbeugung von Nebenwirkungen unterstützen nicht nur den nicht-invasiven Behandlungserfolg, reduzieren die Anzahl an Reintubationen und Infektionen, sondern sorgen auch dafür, dass die Kinder sich weniger unwohl fühlen und ihre spätere Entwicklung verbessert wird (Newnam et al. 2013).

5. Zusammenfassung

Continuous positive airway pressure ist eine in der Neonatologie häufig genutzte Form der nicht-invasiven Atemunterstützung und stellt eine wichtige Alternative zur invasiven Methode der Ventilatorbeatmung dar. Es existieren verschiedene Möglichkeiten CPAP zu applizieren u.a. mononasal über einen Tubus oberhalb der Stimmritze; binasal über Prongs oder über kleine Gesichtsmasken. Bezüglich der Effektivität zeigt die binasale Applikation nach den aktuell vorliegenden Studien die besten Kurzzeitergebnisse.

Es sind eine Reihe verschiedener Nebenwirkungen bekannt, die unter dem Einsatz von CPAP auftreten können z. B. Nasenverletzungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Pneumothoraces und Infektionen. Als indirekte Nebenwirkung ist die Reintubation zu nennen, wenn die CPAP-Therapie versagt.

2003 wurde auf der neonatologischen Station der Charité Berlin am Campus Mitte binasaler CPAP zusätzlich zur mononasalen Applikation eingeführt. Auf Grund des Aufwands beim Umgang mit dem binasalen System und dem daraus resultierenden Mangel an Akzeptanz formierte sich eine Arbeitsgruppe, die es sich zum Ziel gemacht hatte, regelmäßige Schulungen durchzuführen, um die Akzeptanz des binasalen System zu verbessern und Nebenwirkungen unter der CPAP-Therapie zu minimieren.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, zu untersuchen, ob sich die Inzidenz an Nebenwirkungen bei bi- und mononasaler Applikation unterscheidet und ob sich die Anzahl an Nebenwirkungen mit zunehmender Erfahrung über die Jahre verändert.

Eingeschlossen in die Studie waren 413 VLBWIs, die vom 01.01.2003 bis 30.06.2009 in der Charité Berlin Mitte geboren wurden und zur Atemunterstützung stationär CPAP erhielten. Mit Hilfe eines standardisierten Protokolls wurden Epikrisen, Tageskurven und Pflegeberichte auf Nebenwirkungen hin untersucht. Zu den erfassten Nebenwirkungen gehörten: Nasenrötungen, Nasenerosionen/-nekrosen, CPAP-Belly, Spucken/Erbrechen, Auftreten von Infektion unter CPAP-Therapie sowie die Reintubationsrate.

Die Ergebnisse zeigen, dass in den Jahren 2008 - 2009 die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den Jahren davor sank (2003 - 2007 vier Nebenwirkungen im Median, 2008 - 2009 drei Nebenwirkungen), dies betraf v. a. die nasalen Nebenwirkungen, die Infektions- und Reintubationsraten.

Der direkte Vergleich von alleiniger mono- bzw. binasaler CPAP-Applikation zeigte bezüglich der durchschnittlichen Nebenwirkungsanzahl je Kind keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,26$).

Anstatt der geplanten Umstellung von mono- und binasalem CPAP fand über die Jahre zunehmend eine kombinierte CPAP-Gabe statt. Zunächst als Versagen der einzelnen CPAP-Applikationsarten gesehen, zeigte sich, dass die mittlere Anzahl an Nebenwirkungen kontinuierlich von anfänglich sechs auf vier Nebenwirkungen sank ($p < 0,001$). Die Abnahme der Auftretensrate über die Jahre war in allen Nebenwirkungsbereichen zu beobachten. Bis auf die gastrointestinales Nebenwirkungen zeigten die Ergebnisse der einzelnen Nebenwirkungen statistische Signifikanz. Dies galt sowohl für die Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1000 g als auch für die ELBWIs.

Nasale Nebenwirkungen sind die am häufigsten untersuchten Nebenwirkungen der CPAP-Therapie. Bezug nehmend auf andere Studien (Yong et al. 2005, Musialik-Swietlínska et al. 2007, Squires & Hyndman 2009, Fischer et al. 2010, Jatana et al. 2010) wurden mögliche Risiken für die Entstehung von Nasenverletzungen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass ein geringes Gestationsalter, ein geringeres Geburtsgewicht, eine geringe Geburtslänge, ein niedriger Apgar-5-Minuten-Wert und eine längere Anwendung von CPAP mit einer höheren Rate nasaler Nebenwirkungen statistisch signifikant korrelieren, das gilt sowohl für Nasenrötungen als auch für Nasenerosionen/-nekrosen.

Aus den gewonnenen Daten kann man schließen, dass die Möglichkeit der Kombination von mono- und binasalem CPAP als Vorteil angesehen werden sollte. Mit dem gekonnten Wechsel der Systeme ist es möglich, der Entstehung von Nebenwirkungen entgegen zu wirken und Verschlechterungen zu minimieren. Mit der Erfahrung und Schulung über die Jahre war es in unserer Abteilung möglich, die für das Kind individuell beste und nebenwirkungsärmste Methode zu wählen, so dass die Nebenwirkungsrate bei der kombinierten CPAP-Gabe deutlich sank.

Darüber hinaus bleiben weitere Fragen offen, z. B.: Wie fallen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen bei Kindern > 1500 g BW aus? Dies sollte durch weitere Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

J. S. Ahluwalia, D. K. White, and C. J. Morley. Infant Flow Driver or single prong nasal continuous positive airway pressure: short-term physiological effects. *Acta Paediatr.* 87 (3):325-327, 1998.

G. Alpan, K. Goder, B. Glick, O. Peleg, A. Avital, and F. Eyal. Pneumopericardium during continuous positive airway pressure in respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 12 (12):1080-1081, 1984.

H. Aly, A. N. Massaro, T. A. Hammad, S. Narang, and J. Essers. Early nasal continuous positive airway pressure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 124 (1):205-210, 2009.

M. E. Avery, W. H. Tooley, J. B. Keller, S. S. Hurd, M. H. Bryan, R. B. Cotton, M. F. Epstein, P. M. Fitzhardinge, C. B. Hansen, T. N. Hansen. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79 (1): 26-30, 1987.

V. Buettiker, M. I. Hug, O. Baenziger, C. Meyer, and B. Frey. Advantages and disadvantages of different nasal CPAP systems in newborns. *Intensive Care Med.* 30 (5):926-930, 2004.

G. Chidini, E. Caldereni, B.M. Cesana, C. Gandini, E. Prandi, P. Pelosi. Noninvasive continuous positive airway pressure in acute respiratory failure: helmet versus facial mask. *Pediatrics* 126 (2):e330-e336, 2010.

P. A. Crowley. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173 (1):322-335, 1995.

C. Dani, G. Bertini, M. Pezzati, A. Cecchi, C. Caviglioli, and F. F. Rubaltelli. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants < 30 weeks gestation. *Pediatrics* 113 (6):e560-e563, 2004.

P. Davis, R. Jankov, L. Doyle, and P. Henschke. Randomised, controlled trial of nasal continuous positive airway pressure in the extubation of infants weighing 600 to 1250 g. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 79 (1):F54-F57, 1998.

P. Davis, M. Davies, and B. Faber. A randomised controlled trial of two methods of delivering nasal continuous positive airway pressure after extubation to infants weighing less than 1000 g: binasal (Hudson) versus single nasal prongs. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 85 (2):F82-F85, 2001.

H. M. De Bie, L. Toledo-Eppinga, J. I. Verbeke, and R. M. van Elburg. Neonatal pneumatocele as a complication of nasal continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 86 (3):F202-F203, 2002.

A. G. De Paoli, C. J. Morley, P. G. Davis, R. Lau, and E. Hingeley. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 87 (1):F42-F45, 2002.

A. G. De Paoli, C. Morley, and P. G. Davis. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 88 (3):F168-F172, 2003.

A. G. De Paoli, P. G. Davis, B. Faber, and C. J. Morley. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* (1):CD002977, 2008.

R. M. do Nascimento, A. L. Ferreira, A. C. Coutinho, and R. C. Santos Verissimo. The frequency of nasal injury in newborns due to the use of continuous positive airway pressure with prongs. *Rev.Lat.Am.Enfermagem.* 17 (4):489-494, 2009.

N. Doglioni, M. Micaglio, V. Zanardo, D. Trevisanuto. Long-term use of a neonatal helmet-CPAP: a case report. *Minerva Anesthesiol.* 75 (12): 750-3, 2009.

E. C. Eichenwald and A. R. Stark. Management and outcomes of very low birth weight. *N. Engl. J. Med.* 358 (16):1700-1711, 2008.

- A. A. Fanaroff, B. J. Stoll, L. L. Wright, W. A. Carlo, R. A. Ehrenkranz, A. R. Stark, C. R. Bauer, E. F. Donovan, S. B. Korones, A. R. Laptook, J. A. Lemons, W. Oh, L. A. Papile, S. Shankaran, D. K. Stevenson, J. E. Tyson, and W. K. Poole. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196 (2):147-148, 2007.
- C. Fischer, V. Bertelle, J. Hohlfeld, et al. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 95: F447-F451, 2010.
- M. K. Gittermann, C. Fusch, A. R. Gittermann, B. M. Regazzoni, and A. C. Moessinger. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur. J. Pediatr.* 156 (5):384-388, 1997.
- G. A. Gregory, J. A. Kitterman, R. H. Phibbs, W. H. Tooley, and W. K. Hamilton. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N. Engl. J. Med.* 284 (24):1333-1340, 1971.
- A. Günlemez, T. Isken, A.S. Gökalp, G. Türker, E. A. Arisory. Effect of silicon gel sheeting in nasal injury associated with nasal CPAP in preterm Infants. *Indian Pediatrics* 34 (3):265-267, 2010.
- S. Gupta, S.K. Sinha, W. Tin, S.M. Donn. A randomized controlled trail of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 154 (5):645-50, 2009.
- B. Gürakan, A. Tarcan, I. S. Arda, and M. Coskun. Persistent pulmonary interstitial emphysema in an unventilated neonate. *Pediatr. Pulmonol.* 34 (5):409-411, 2002.
- R. T. Hall and P. G. Rhodes. Pneumothorax and pneumomediastinum in infants with idiopathic respiratory distress syndrome receiving continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 55 (4):493-496, 1975.
- M. Hogeling, S. R. Fardin, I. J. Frieden, O. Wargon. Forehead pressure necrosis in neonates following continuous positive airway pressure. *Pediatric Dermatology* 29 (1):45-48, 2012.

J. D. Horbar, G. J. Badger, J. H. Carpenter, A. A. Fanaroff, S. Kilpatrick, M. LaCorte, R. Phibbs, and R. F. Soll. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 110 (1 Pt 1):143-151, 2002.

T. Hückstädt, B. Foitzik, R. R. Wauer, and G. Schmalisch. Comparison of two different CPAP systems by tidal breathing parameters. *Intensive Care Med.* 29 (7):1134-1140, 2003.

J. C. Jaile, T. Levin, J. T. Wung, S. J. Abramson, C. Ruzal-Shapiro, and W. E. Berdon. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am. J. Roentgenol.* 158 (1):125-127, 1992.

K. R. Jatana, A. Oplatek, M. Stein, G. Phillips, D. R. Kang, and C. A. Elmaraghy. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 136 (3):287-291, 2010.

A. H. Jobe, E. Bancalari. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163 (7):1723-29, 2001.

S. Junghaenel, N. Screeram, A. Demant, A. Vierzig, A. Kribs, B. Roth. Pneumopericardium as a rare complication of continuous positive airway pressure in spontaneously breathing neonates. *Klin Padiatr* 224:34-35, 2012.

J. Kamper. Early nasal continuous positive airway pressure and minimal handling in the treatment of very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 76 Suppl 1:22-28, 1999.

J. Kattwinkel, D. Fleming, C. C. Cha, A. A. Fanaroff, and M. H. Klaus. A device for administration of continuous positive airway pressure by the nasal route. *Pediatrics* 52 (1):131-134, 1973.

V. Kavvadia, A. Greenough, and G. Dimitriou. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. *Eur. J. Pediatr.* 159 (4):289-292, 2000.

P. Kumar and P. S. Kiran. Changing trends in the management of respiratory distress syndrome (RDS). *Indian J. Pediatr.* 71 (1):49-54, 2004.

M. Kutschmann, S. Bungard, J. Kötting, A. Trümner, C. Fusch, C. Veit. Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g – Risikoadjustierte Qualitätsvergleiche zur Validierung eines fallzahlbasierten Steuerungsmodells. *Deutsches Ärzteblatt*. 109 (31-32):519-526, 2012.

M. Lange. Binasaler CPAP - Pflege und Systemvielfalt. *Kinderkrankenschwester*. 26 (12):504-508, 2007.

K. S. Lee, M. S. Dunn, M. Fenwick, and A. T. Shennan. A comparison of underwater bubble continuous positive airway pressure with ventilator-derived continuous positive airway pressure in premature neonates ready for extubation. *Neonatology* 73 (2):69-75, 1998.

E. Liptsen, Z. H. Aghai, K. H. Pyon, J. G. Saslow, T. Nakhla, J. Long, A. M. Steele, R. H. Habib, and S. E. Courtney. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a comparison of bubble vs variable-flow devices. *J. Perinatol*. 25 (7):453-458, 2005.

B. C. Loftus, J. Ahn, and J. Haddad, Jr. Neonatal nasal deformities secondary to nasal continuous positive airway pressure. *Laryngoscope* 104 (8 Pt 1):1019-1022, 1994.

M. Mazzella, C. Bellini, M. G. Calevo, F. Campone, D. Massocco, P. Mezzano, E. Zullino, F. Scopesi, C. Arioni, W. Bonacci, and G. Serra. A randomised control study comparing the Infant Flow Driver with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 85 (2):F86-F90, 2001.

R. M. Miksch, S. Armbrust, J. Pahnke, and C. Fusch. Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. *Eur. J. Pediatr*. 167 (8):909-916, 2008.

M. J. Miller, W. A. Carlo, and R. J. Martin. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J. Pediatr*. 106 (1):91-94, 1985.

U. Monninger. Mit der Erfahrung wächst die Akzeptanz: Vor- und Nachteile der binasalen CPAP-Beatmung. *Pflegezeitschrift* 55 (1):37-39, 2002.

C. Morley and P. Davis. Continuous positive airway pressure: current controversies. *Curr. Opin. Pediatr.* 16 (2):141-145, 2004.

C. J. Morley, P. G. Davis, L. W. Doyle, L. P. Brion, J. M. Hascoet, and J. B. Carlin. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 358 (7): 700-708, 2008.

A.C. Muntau. Intensivkurs Pädiatrie. 4. Auflage, Urban&Fischer, 2007.

E. Musialik-Swietlinska, J. Swietlinski, E. Zdebska, K. Bober. [Local complications during nasal continuous positive airway pressure method therapy]. *Med. Wieku. Rozwoj.* 11 (1):73-76, 2007.

KM. Newnam, JM. McGrath, T. Estes, N. Jallo, J. Salyer, WT. Bass. An integrative review of skin breakdown in the preterm infant associated with nasal continuous positive airway pressure. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 42 (5):508-16; 2013.

M. Obladen, R. F. Maier. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. Auflage 7: S. 580/81, Springer Verlag, 2006.

P. B. Pandit, S. E. Courtney, K. H. Pyon, J. G. Saslow, and R. H. Habib. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* 108 (3):682-685, 2001.

D. Patel and A. Greenough. Does nasal CPAP reduce bronchopulmonary dysplasia (BPD)? *Acta Paediatr.* 97 (10):1314-1317, 2008.

R. A. Polin and R. Sahni. Newer experience with CPAP. *Semin. Neonatol.* 7 (5):379-389, 2002.

M. A. Rego and F. E. Martinez. [Clinical and laboratorial repercussions of the nasal CPAP in preterm newborns]. *J. Pediatr. (Rio J.)* 76 (5):339-348, 2000.

N. J. Robertson, L. S. McCarthy, P. A. Hamilton, and A. L. Moss. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch. Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 75 (3):F209-F212, 1996.

- N. J. Robertson and P. A. Hamilton. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 79 (1):F58-F60, 1998.
- C. C. Roehr, G. Schmalisch, A. Khakban, H. Proquitte, and R. R. Wauer. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in neonatal units--a survey of current preferences and practice in Germany. *Eur. J. Med. Res.* 12 (4):139-144, 2007.
- A. Ronnestad, T. G. Abrahamsen, S. Medbo, H. Reigstad, K. Lossius, P. I. Kaaresen, I. E. Engelund, L. M. Irgens, and T. Markestad. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 115 (3):e262-e268, 2005.
- R. Roos, O. Genzel-Boroviczeny, H. Proquitté. Checkliste Neonatologie- das Neo-ABC. 3. Auflage, Thieme Verlag, 2008.
- M. J. Sankar, J. Sankar, R. Agarwal, V. K. Paul, and A. K. Deorari. Protocol for administering continuous positive airway pressure in neonates. *Indian J Pediatr.* 75 (5):471-478, 2008.
- B. Schmidt et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 307 (3):275-82, 2012.
- K. Shanmugananda and J. Rawal. Nasal trauma due to nasal continuous positive airway pressure in newborns. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 92 (1):F18, 2007.
- L. P. Smith and S. Roy. Treatment strategy for iatrogenic nasal vestibular stenosis in young children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70 (8):1369-1373, 2006.
- A. J. Squires and M. Hyndman. Prevention of nasal injuries secondary to NCPAP application in the ELBW infant. *Neonatal Netw.* 28 (1):13-27, 2009.
- U. Staden, B. Niggemann, B. Stöver, and C. Bühner. Asymmetric evolution of pulmonary interstitial emphysema in a preterm newborn infant. *Pediatr .Int.* 46 (4):487-489, 2004.

B. M. Stefanescu, W. P. Murphy, B. J. Hansell, M. Fuloria, T. M. Morgan, J. L. Aschner. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 112 (5):1031-1038, 2003.

T. P. Stevens, M. Biennow, E. H. Myers, R. Soll. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risks for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4. Art.No.: CD003063.*
DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3., 2007.

D. Theilade. Nasal CPAP treatment of the respiratory distress syndrome: a prospective investigation of 10 new born infants. *Intensive Care Med.* 4 (3):149-153, 1978.

D. Trevisanuto, N. Grazzina, N. Doglioni, P. Ferrarese, F. Marzari, and V. Zanardo. A new device for administration of continuous positive airway pressure in preterm infants: comparison with a standard nasal CPAP continuous positive airway pressure system. *Intensive Care Med.* 31 (6):859-864, 2005.

D. Trevisanuto, L. Camiletti, D. Doglioni, F. Cavallin, A. Udilano, V. Zanardo. Noise exposure is increased with neonatal helmet CPAP in comparison with conventional nasal CPAP. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:35-38, 2011.

A. Upadhyay and A. K. Deorari. Continuous positive airway pressure - a gentler approach to ventilation. *Indian Pediatr.* 41 (5):459-469, 2004.

H. Verder. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 week's gestation. *Pediatrics.* 103 (2):pp. e24, 1999.

H. Verder. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 96 (4):482-484, 2007.

L.H. Victorin, L.V. Deverajan, T. Curstedt, B. Robertson. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease – a pilot study. *Neonatology* 58 (3):121-6, 1990.

D. Walor, W. Berdon, N. Andersen, P. D. Holt, M. Fox. Gaseous distention of the hypopharynx and cervical esophagus with nasal CPAP: a mimicker of pharyngeal perforation and esophageal atresia. *Pediatr Radiol* 35:1196-1198. 2005

R. R. Wauer. Surfactanttherapie- Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag, 2004.

S. C. Yong, S. J. Chen, and N. Y. Boo. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 90 (6):F480-F483, 2005.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Geburtenzahlen CCM

Tabelle 2 Anamnestische Charakteristik in Median (Interquartile range IQR) bzw. Anzahl (Prozent)

Tabelle 3 Patientendaten zur Therapie

Tabelle 4 Anamnestische Charakteristik in Median (IQR) bzw. Anzahl (Prozent)

Tabelle 5 Patientendaten zur Therapie

Tabelle 6 CPAP-Therapie im Beobachtungszeitraum

Tabelle 7 Durchschnittliche Anzahl der erfassten Nebenwirkungen pro Kind

Tabelle 8 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen

Tabelle 9 Durchschnittliche Anzahl der erfassten Nebenwirkungen pro Kind

Tabelle 10 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) mono- vs. binasal

Tabelle 11 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) bei Neugeborenen < 1000 g Geburtsgewicht

Tabelle 12 Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen (Prozent) bei Neugeborenen > 1000 g Geburtsgewicht

Tabelle 13 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre

Tabelle 14 CPAP kombiniert - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Tabelle 15 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre bei einem Geburtsgewicht < 1000 g

Tabelle 16 CPAP kombiniert bei einem Geburtsgewicht < 1000 g - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Tabelle 17 Anzahl der Gesamtnebenwirkungen über die einzelnen Jahre bei einem Geburtsgewicht > 1000 g

Tabelle 18 CPAP kombiniert bei einem Geburtsgewicht > 1000 g - Nebenwirkungen einzeln im Verlauf der Jahre

Tabelle 19 Risiken für Nasenrötungen – Median (IQR)

Tabelle 20 Risiken für Nasenerosionen/-nekrosen – Median (IQR)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Populationsübersicht

Abbildung 2 Verteilung der unterschiedlichen CPAP-Systeme

Abbildung 3 Verteilung der CPAP-Systeme über die Zeiträume in Prozent

Abbildung 4 Gesamtanzahl der einzelnen Nebenwirkungen

Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der Nebenwirkungsanzahl pro Kind

Abbildung 6 Die einzelnen Nebenwirkungen über die unterschiedlichen Zeiträume

Abbildung 7 Die einzelnen Nebenwirkungen unter den verschiedenen CPAP-Systemen

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AG	Arbeitsgruppe
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BW	Geburtsgewicht
CCM	Charité Campus Mitte
C _L	Lungencompliance
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d	Tag
ELBW(I)	Extremely low birthweight (infant)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
GA	Gestationsalter
H ₂ O	Wasser
IFD	Infant-Flow-driver
INSURE	INTubation-SURfactant-Extubation
IQR	Interquartile Range
i.v.	intravenös
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LT	Lebenstag
MAS	Mekonium-Aspirations-Syndrom
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NapH	Nabelarterien-pH
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborenes
NIPPV	nasal intermittent positive pressure ventilation
O ₂	Sauerstoff
p	Alpha

PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Widerstand
PiPmax	maximaler Spitzendruck
RDS	respiratory distress syndrome
RWOB	Atemwiderstandsarbeit
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
UV	ultraviolett
VF	Variable-Flow
VLBW(I)	Very low birth weight (infant)
V _t	Atemzugvolumen
WOB	Atemarbeit

Dokumentationsbogen zur Erfassung der anamnestischen Patientendaten

Anamnese Patient

Name/Pat.Nr _____

Geburtsdatum _____ Gestationsalter _____ SSW

Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm Kopfumfang _____ cm

Geschlecht ____ Na-pH _____ 1/5/10 min Apgar _____

Intubation ja _ nein _ max PiP _____ mbar Dauer der mech. Beatmung _____ d

Reintubation? Ja _ nein _

Dauer mononasaler CPAP _____ d Dauer binasaler CPAP _____ d

O₂-Bedarf _____ d O₂-Bedarf 28. LT ja _ nein _

O₂-Bedarf 36. SSW korr. Ja _ nein _

Pränatale Steroide ja _ nein _ postnatale Steroide ja _ nein _

Surfactant postnatal ja _ nein _

Antibiotika erste 10 LT? Ja _ nein _

Infektion/NEC? Ja _ nein _ LT? _____

Entlassung am _____. LT Entlassungsgewicht _____ g

Dokumentationsbogen über Atemunterstützung und Nebenwirkungen

Auf der folgenden Seite ist der Dokumentationsbogen abgebildet, mit dessen Hilfe die Formen an Atemunterstützung und die verschiedenen Nebenwirkungen bezogen auf die LT festgehalten wurden.

Dokumentationsbogen über Atemunterstützung und Nebenwirkungen

LT	1		5			10			15			20			25			30			5			40
Ventilation																								
Rachenventilation																								
Mononasaler CPAP																								
Binasaler CPAP																								
Generator																								
O ₂ -Bedarf																								
Nase gereizt																								
Blutiges Sekret																								
Erosion/Nekrose am Septum oder Ostium																								
Spucken/Erbrechen																								
CPAP-Bauch																								
Infektion/NEC																								
O ₂ -Sonde																								

DATUM:

PAT.NR:

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tina Donat, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren für die Entstehung von Nebenwirkungen unter Therapie mit Continuous Positive Airway Pressure - eine Untersuchung bei Very Low Birth Weight Infants“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 27.02.2015

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt...

...**Dr. med. habil. Charles Christoph Röhr**, meinem Betreuer und Doktorvater, für die Bereitstellung des Forschungsthemas, seine stets motivierende Betreuung von der Hausarbeit bis zum Ende der Promotion – egal ob von hier oder dem anderen Ende der Welt.

...**PD Dr. sc. nat. Gerd Schmalisch** für die wertvollen Hinweise bei der statistischen Auswertung und die Bereitstellung des notwendigen Handwerkszeugs.

...dem **Team der Atemfunktionsdiagnostik** insbes. **Jessica Blank, Marcus Kelm** und **Silke Wilitzki** für die freundschaftliche und hilfsbereite Zusammenarbeit.

...**meinem Freund** für seine stete Unterstützung, seine konstruktive Kritik und vor allem seine Geduld in dieser Zeit.

...**meiner Familie**, in erster Linie **meinen Eltern**, die immer an mich geglaubt und mich unterstützt haben. Des Weiteren **meinen Großeltern**, die mich in meinem Interesse an der Wissenschaft immer bestärkt und mir mit Rat und Tat bis in die Endphase der Promotion zur Seite gestanden haben.

...**meinen Freunden**, die mich während der vergangenen Jahre begleitet und mich immer motiviert haben.