

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Die Praxis der Surfactant-Applikation bei
Frühgeborenen an der Universitätskinderklinik in
Köln im Jahr 2018**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Laura Jennifer Fastnacht
aus Köln

promoviert am 11. April 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. H. Goldbrunner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs
Dr. H. Christ

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende retrospektive Datensatz wurde nach entsprechender Anleitung durch Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs von mir eigenständig mit den Programmen Neodat und Orbis erhoben. Die Auswertung des Datensatzes erfolgte ebenfalls eigenständig mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics (SPSS, Chicago, Illinois, USA)*. Die statistische Anleitung und Begleitung erfolgte am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln durch Dr. H. Christ.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.



Laura Fastnacht

Köln, 21.07.2022

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs, die mir das neonatologische Forschungsthema überlassen hat und mich bei der Durchführung meiner Dissertation in der Neonatologie an der Universitätskinderklinik Köln begleitet hat.

Bei Frau Dr. Hildegard Christ aus dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln bedanke ich mich für die Zusammenarbeit und die freundliche Begleitung durch die statistische Auswertung.

Frau Anette Pögerl möchte ich danken für ihre Hilfsbereitschaft während des gesamten Zeitraumes.

Meinem Vater möchte ich sehr herzlich für sein besonderes Interesse an der Dissertation und an dem Forschungsthema danken.

Meinem Freund Jonas Wernz möchte ich für seine Unterstützung während des Studiums und der Dissertation als auch darüber hinaus aus ganzem Herzen danken.

Für Carlotta und Maximilian

*„La memoria del corazón elimina los malos recuerdos
y magnifica los buenos, y gracias a ese artificio,
logramos sobrellevar el pasado.”
(Gabriel García Márquez)*

4.6	Surfactant Therapie.....	38
4.6.1.	Surfactant Erstgabe	38
4.6.1.1.	Überblick	38
4.6.1.2.	Erstgabe in Abhängigkeit vom Gestationsalter	38
4.6.2.	Indikation für eine Surfactant-Therapie.....	39
4.6.3.	Surfactant Applikationsweg	39
4.6.3.1.	Überblick	39
4.6.3.2.	Applikationsweg in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	40
4.6.4.	Surfactant Präparate.....	41
4.6.5.	Surfactant Dosis	41
4.6.6.	Respiratorische Therapie unter Applikation.....	41
4.6.7.	Komplikationen unter Applikation	42
4.6.7.1.	Überblick.....	42
4.6.7.2.	Komplikationen unter Applikation in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	42
4.6.7.3.	Komplikationen unter Applikation in Abhängigkeit vom Applikationsweg.....	43
4.6.8.	Behandlung der Komplikationen unter Applikation	44
4.6.9.	Beatmungstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe	44
4.6.10.	Surfactant Folgeapplikationen	45
4.6.11.	Therapieerfolg bei der Surfactant-Applikation über LISA	46
4.6.11.1.	Überblick.....	46
4.6.11.2.	Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Gestationsalter	46
4.6.11.3.	Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie	47
4.6.11.4.	Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Geschlecht	48
4.7	Frühgeburtsassoziierte Komplikationen	49
4.7.1.	Überblick.....	49
4.7.2.	Frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	50
4.7.3.	Frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Applikationsweg	50
4.7.4.	Häufigkeiten der einzelnen frühgeburtsassoziierten Komplikationen	51
4.7.5.	Einzelne frühgeburtsassoziierte Komplikationen.....	53
4.7.5.1.	Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA).....	53
4.7.5.2.	Retinopathia praematurorum (ROP).....	54
4.7.5.3.	Intraventrikuläre Haemorrhagie (IVH).....	55
4.7.5.4.	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	56
4.7.5.5.	Parenchymlutung.....	58
4.7.5.6.	Pneumothorax	59
4.7.5.7.	Fokale intestinale Perforation (FIP)	60
4.7.5.8.	Nekrotisierende Enterocolitis (NEC).....	61
4.7.5.9.	Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	62
4.7.5.10.	Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung.....	63
4.7.5.11.	Posthämorrhagischer Hydrozephalus.....	64
4.8	Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen	65
4.8.1.	Überblick.....	65
4.8.2.	Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	66

4.8.3.	Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Applikationsweg	67
4.8.4.	Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie	68
4.8.5.	Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Applikationsweg und der Prämedikationstherapie	69
4.9	Score: Zustand des Kindes bei Entlassung	69
4.9.1.	Überblick	69
4.9.2.	Score in Abhängigkeit vom Gestationsalter	70
4.9.3.	Score in Abhängigkeit vom Geschlecht	70
4.9.4.	Score in Abhängigkeit vom Applikationsweg	71
4.9.5.	Score in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie	74
5.	Diskussion	77
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	77
5.1.1.	Praxis	77
5.1.2.	Therapieerfolg	77
5.1.3.	Outcome	78
5.2	Diskussion der Methoden.....	78
5.2.1.	Stärken der Methoden	78
5.2.2.	Limitationen der Methoden	79
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	80
5.3.1.	Interpretation der Ergebnisse und Vergleich zu anderen Befunden	80
5.3.1.1.	Praxis	80
5.3.1.1.1.	Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter	81
5.3.1.1.2.	Die konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter	82
5.3.1.1.2.1.	Die Vagolyse.....	82
5.3.1.1.2.2.	Die Analgosedierung	82
5.3.1.1.3.	Prämedikation nach Surfactant-Applikationsweg	84
5.3.1.2.	Therapieerfolg.....	85
5.3.1.3.	Outcome	87
5.3.2.	Bedeutung der Studie	89
5.3.3.	Ausblick und offene Fragen	90
6.	Literaturverzeichnis	91
7.	Anhang	101
7.1	Abbildungsverzeichnis	101
7.2	Tabellenverzeichnis	103
8.	Lebenslauf	105

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANS	Atemnotsyndrom
APGAR	Aussehen, Puls, Gesichtsbewegungen, Aktivität, Respiration
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
cm	Zentimeter
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, <i>continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktives Protein
et al.	et alii = und weitere
FG	Frühgeborene
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion, <i>fraction of inspired oxygen</i>
FIP	Fokale intestinale Perforation
g	Gramm
h	Stunden
HFO	Hochfrequenz
ID	Identifikationsnummer
IVH	Intraventrikuläre Haemorrhagie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LISA	Less Invasive Surfactant Application
mg	Milligramm
min	Minuten
N, n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck, <i>positive endexpiratory pressure</i>
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathia praematurorum
Sectio	Sectio caesarea
(S)IMV	(synchronisierte) intermittierende maschinelle Beatmung, (<i>synchronized intermittent mandatory ventilation</i>)
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
vs.	versus (gegenübergestellt)
Z.n.	Zustand nach

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Surfactant-Substitution stellt eine bedeutsame Therapie des Atemnotsyndroms des frühgeborenen Patienten dar. Die in der Universitätskinderklinik Köln seit 2001 angewandte Less Invasive Surfactant Application (LISA) wurde nach einer Erstbeschreibung in Dänemark von der Universitätskinderklinik übernommen und weiterentwickelt. Die Prozedur wird meist unter einer nicht pharmakologischen Analgosedierung durchgeführt und hat die Prognose insbesondere von sehr kleinen Frühgeborenen entscheidend verbessert. In den letzten Jahren wird zunehmend die Notwendigkeit einer pharmakologischen Analgosedierung diskutiert, insbesondere wenn die Anwendung der Methode auf etwas reifere Frühgeborene ausgedehnt wird.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Studie war die Darstellung der Praxis der Surfactant-Therapie des Kölner Frühgeborenenkollektivs im Jahr 2018. Insbesondere sollte die Ausdifferenzierung der Prämedikationstherapie in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter und Surfactant-Applikationsweg sowie der Einfluss dieser auf den Therapieerfolg der LISA-Applikation und auf das kindliche Outcome bei Entlassung dargestellt werden.

Patienten und Methoden: Die Studie umfasste 420 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 22 + 0 bis 36 + 6 (Wochen + Tage), die im Jahr 2018 in der Universitätsklinik Köln geboren und in der Klinik neonatologisch therapiert wurden. Den Fokus der Studie bildeten die Frühgeborenen mit einer applizierten Surfactant-Therapie (n = 169, 40,2 %). Dieses Hauptkollektiv wurde anhand des Applikationsweges in die wenig invasive LISA-Gruppe (n = 157, 92,9 %) und in die invasive Gruppe (n = 12, 7,1 %) aufgeteilt und anhand eines Variablensatzes mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics* für eine deskriptive Analyse erfasst und gegenübergestellt. Neben neonatologischen Basisdaten wurden Daten zur Surfactant-Applikation, zur Prämedikation sowie zum Auftreten neonatologischer Komplikationen erhoben. Diese neonatologischen Komplikationen wurden nach Schweregraden in einen Score zusammengefasst, der den Zustand des Kindes bei Entlassung definierte.

Ergebnisse: Eine pharmakologische Prämedikation erfolgte in 62,5 % und wurde unabhängig vom Applikationsweg mit steigendem Gestationsalter zunehmend angewandt. Die konkrete Prämedikationstherapie wurde signifikant durch das Gestationsalter beeinflusst. Die Indikation für eine Prämedikation war in vergleichbarem Anteil innerhalb der Applikationswege vorhanden, auch die konkrete Prämedikationstherapie zeigte keine Abhängigkeit vom Applikationsweg. Die invasive Gabe erforderte jedoch insbesondere bei zunehmendem Gestationsalter eher eine volle Prämedikation – bestehend aus einer pharmakologischen

Analgesedierung und einer Vagolyse – als die LISA-Gabe, wo die ausschließliche Vagolyse in Kombination mit einer nicht pharmakologischen Analgesedierung vorherrschend war. Die Hälfte des Kollektivs überlebte mit neonatologischen Komplikationen, die therapierbar waren. Mit zunehmendem Gestationsalter war ein günstigeres Outcome möglich.

Schlussfolgerung: Frühgeborene der LISA-Gruppe wiesen ein signifikant günstigeres Outcome im Vergleich zu Frühgeborenen aus der invasiven Gruppe auf. Da eine pharmakologische Prämedikation bei extrem unreifen Frühgeborenen deutlich seltener als bei reiferen Kindern erfolgte und somit die prämedizierten Kinder ein deutlich höheres Gestationsalter aufwiesen, ließ sich keine Aussage hinsichtlich des Einflusses einer Prämedikation auf das Outcome machen. Ein Zusammenhang zwischen einer Prämedikationstherapie und dem Outcome konnte folglich nicht hergestellt werden, da das reifere Gestationsalter als entscheidender Einflussfaktor für das kindliche Outcome ausgemacht werden konnte.

2. Einleitung

Die vorgelegte Dissertation in der Kinderheilkunde befasste sich mit der Praxis der Surfactant-Therapie des Atemnotsyndroms von frühgeborenen Patienten mitsamt der Prämedikations- und Begleittherapien an der Universitätskinderklinik Köln im Jahr 2018 und sollte Unterschiede in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter und Surfactant-Applikationsweg aufzeigen. Im Jahre 2001 wurde nach einer Erstbeschreibung in Dänemark die „Less Invasive Surfactant Application“ (LISA) in der Universitätskinderklinik Köln übernommen und weiterentwickelt.^{3,48,65}

2.1 Das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen

Frühgeburlichkeit ist durch die Unreife des Organsystems eine wesentliche Ursache neonataler Morbidität und Mortalität, insbesondere bei extrem frühgeborenen Kindern.^{60,61,77}

Die häufigsten und schwerwiegendsten frühgeburtsassoziierten Komplikationen treten insbesondere vor der 34. SSW auf.⁶⁰

Als besonderer lebenslimitierender Faktor gilt der Reifegrad der Lunge.⁶¹ Das Atemnotsyndrom (ANS) des frühgeborenen Patienten nimmt innerhalb der frühgeburtsassoziierten Komplikationen daher eine herausragende Stellung ein und ist als erhebliche Komponente für die frühgeburtliche Morbidität und Mortalität anzusehen.^{4,65,77,79,81,83,90} Besonders extrem kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g sind durch das ANS und seiner möglichen Langzeitmorbidity gefährdet.^{50,61} Insbesondere bei einem Gestationsalter < 24 SSW besteht das höchste Risiko, eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen – die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) – zu entwickeln oder zu sterben.⁶² Reifere FG > 30 + 6 SSW entwickeln hingegen deutlich seltener ein ANS.⁶⁴ Das ANS bewirkt aufgrund seiner Einschränkung des lebenswichtigen Gasaustausches einen akut lebensbedrohlichen Zustand des Kindes.^{61,100,104} Klinisch manifestiert sich die vermehrte kindliche Atemarbeit in einem Anstieg des Sauerstoffbedarfs, in einer Tachy- und/oder Dyspnoe, Nasenflügeln, expiratorischem Stöhnen, starken sub-, interkostalen und jugulären Einziehungen und je nach Ausmaß in Blässe oder Zyanose.^{3,12,45,61} Das frühgeborene Kind kann sich zunehmend respiratorisch erschöpfen und eine progrediente respiratorische Insuffizienz erleiden.⁶¹ Komplikationen des ANS können sich zum einen in der Erkrankung selbst als auch in Folge der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen mit einer damit einhergehenden Langzeitmorbidity mit respiratorischen – wie einer BPD – und neurologischen Folgezuständen manifestieren.⁶¹ Von einer BPD sind insbesondere sehr unreife FG < 32 SSW bei einer erhöhten Sauerstoff- oder respiratorischen Therapie betroffen.⁵¹

2.2 Surfactant-Mangel bei Frühgeborenen

Bereits im Jahre 1959 beschrieb die US-amerikanische Pädiaterin Mary Ellen Avery den bis zur 34. SSW mehr oder weniger stark ausgeprägten primären Surfactant-Mangel als

Hauptursache für die respiratorische Insuffizienz von frühgeborenen Patienten.^{9,43} Neben der strukturellen Unreife der kindlichen Lunge, die sich durch ein verbreitetes Interstitium, einer noch unzureichenden Alveolarisierung,³³ einer raren Vaskularisierung und insgesamt in einer erheblich verminderten respiratorischen Oberfläche manifestiert, ist die biochemische Unreife als weiterer pathophysiologischer Aspekt in der Entstehung eines ANS anzusehen.^{61,100} Diese ist durch einen primären, absoluten Surfactant-Mangel bedingt durch eine stark eingeschränkte Fähigkeit zur Surfactant-Bildung charakterisiert.^{3,104} Das oberflächenwirksame Surfactant – von engl. *SURFace ACTIVE AgeNT* = "oberflächenaktives Agens" – wird von Pneumozyten Typ 2 in der Lunge produziert.¹⁰⁰ Es ist ein endogenes Gemisch aus 90 % Phospholipiden und etwa 10 % speziellen Proteinen (Surfactant Protein A [SP-A], Surfactant Protein B [SP-B], Surfactant Protein C und Surfactant Protein D)⁴³ und befindet sich auf der Oberfläche der Alveolen bzw. kleidet diese aus.⁶¹ Surfactant führt zu einer alveolären Stabilität und einer erhöhten alveolären Compliance.^{3,43} Indem es die alveoläre Oberflächenspannung herabsetzt, kann ein Alveolarkollaps verhindert,^{3,43,100} die kindliche Atemarbeit erleichtert und der Sauerstoff- und Ventilationsbedarf reduziert werden.⁶¹

2.3 Therapieansätze des Atemnotsyndroms

Da vor der 32. SSW noch keine suffiziente Konzentration von Surfactant gebildet wird, hat sich eine pränatale Lungenreifungsinduktion als etablierte Therapiemaßnahme durchgesetzt.^{33,39,45,61,90} Die Gabe von Steroiden an die Mutter induziert dabei eine schnellere Reifung der Surfactant-bildenden Pneumozyten Typ 2 und bedeutet so ein bedeutsames Element in der Therapie des ANS. Diese pränatale Lungenreife senkt das Risiko eines ANS und anderer frühgeburtsassoziierten Komplikationen wie einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) oder einer intraventrikulären Haemorrhagie (IVH) und wird vor der 34. SSW als Präventionsmaßnahme empfohlen.⁹⁰ Die Begleitmaßnahme einer Coffeetherapie,³ die insbesondere in der Therapie von FG mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g postnatal im Kreißsaal angewendet wird, soll die kindliche Atmung stimulieren, das Entstehen von Apnoen verhindern und dem Entstehen einer BPD präventiv entgegenwirken.^{45,87}

Als ein maßgebliches effektives Therapieprinzip des unreifen Frühgeborenen mit einem ANS wird heute die Substitution von exogenem natürlichem Surfactant angesehen.^{61,90,104} Die Surfactant-Therapie erzielte hierbei insgesamt eine deutliche Prognoseverbesserung⁴⁸ und verminderte die pulmonale Morbidität und Mortalität der frühgeborenen Patienten.⁸³ Während die CPAP-Therapie als etablierte Standardmaßnahme im Rahmen der Versorgung FG mit respiratorischen Problemen eingesetzt wird,^{12,16,26,45,86,97} hat sich die alleinige CPAP-Anwendung bei einem schwerem Surfactant-Mangelsyndrom als unzureichend herausgestellt.⁶² So zeigte die COIN-Studie,⁸⁰ dass > 50 % der extremely low birth weight Neugeborenen in den ersten drei Lebenstagen trotz erfolgreicher anfänglicher Stabilisierung

ein CPAP-Versagen aufwiesen.⁴⁸ Dieses CPAP-Versagen könnte durch eine zu späte oder nicht verabreichte Surfactant-Gabe begründet sein.⁴⁸

Die Verabreichung von exogenem natürlichem Surfactant als therapeutische Maßnahme des ANS bei FG wurde im Jahre 1980 erstmalig durch Fujiwara beschrieben.³⁶ Insgesamt hat sich die postnatale Surfactant-Substitution seit Ende der 1980er-Jahre als unterstützende Maßnahme der pulmonalen Funktion im Rahmen der Therapie des ANS zu einer etablierten Standardtherapie sowohl als prophylaktische oder frühe Applikation (ab Geburt bis zu 60 Minuten postnatal) bei sehr unreifen FG als auch als Interventionsbehandlung (mehr als 1 bis 2 Stunden postnatal) bei einem manifesten ANS entwickelt.^{69,104} Die Surfactant-Therapie gilt inzwischen als Goldstandard in der Therapie des ANS^{11,69} und ist eine der am besten untersuchten Behandlungsformen in der Neonatologie.⁴⁰ Sie hat das Überleben selbst von extrem frühgeborenen Patienten entscheidend verbessert, indem sie insbesondere die pulmonale Morbidität und Mortalität der frühgeborenen Patienten im Rahmen eines ANS verminderte.^{69,104} Als effektivste und einzig kausale Therapiemaßnahme gegen das ANS^{45,62} reduziert die Surfactant-Applikation die kindliche Atemarbeit sowie den Sauerstoff- und Ventilationsbedarf.^{61,77}

2.4 Die Applikation von Surfactant

Die Applikation von Surfactant hat sich seit Einführung Anfang der 1990er-Jahren von einer invasiven zu einer wenig invasiven Applikationsform gewandelt.³⁹ Im ersten Jahrzehnt der Surfactant-Therapie wurde die Verabreichung von Surfactant stets mittels einer invasiven Applikationsmethode über einen Endotrachealtubus bei gleichzeitiger Intubation und maschineller Beatmung realisiert.^{3,4,16,38,45,61,62,79} Voraussetzung für eine Surfactant-Substitution war folglich eine gegebene Intubationsnotwendigkeit.³⁹ In Konsequenz wurde die Therapie den frühgeborenen Patienten, die lediglich eine CPAP-Atemtherapie benötigten und nicht intubationspflichtig waren, vorenthalten.^{26,38,49} So effektiv die eigentliche Therapiemaßnahme war, war sie stets an eine intratracheale Intubation und an eine positive Druckbeatmung geknüpft und daher risikobehaftet.^{12,20,23,86} Die sog. INSURE-Methode (Intubate-Surfactant-Extubate) verkürzte zwar die Phase der positiven Druckbeatmung auf ein Minimum, machte aber zumindest ein kurzes Intervall an maschineller Beatmung^{61,79} mit Intubation und Analgosedierung notwendig.^{3,47} Dieses auch nur sehr kurze Intervall einer künstlichen Beatmungstherapie wies ebenfalls ein hohes pulmonales Schädigungs- und Risikopotential auf.^{20,50,62}

1992 wurde erstmalig ein Ansatz beschrieben, der die Surfactant-Applikation über einen dünnen endotrachealen Katheter unter CPAP-unterstützter kindlicher Spontanatmung ohne einen positiven Beatmungsdruck realisierte.^{47,48,98} Damit wurden erstmalig die beiden

Therapieprinzipien der Surfactant-Substitution und die CPAP-Therapie effektiv zusammengeführt.⁶¹ Ziel dieses wenig invasiven Ansatzes war es, dem frühgeborenen Kind die Surfactant-Therapie zu verabreichen, ohne es gleichzeitig dem Risiko eines schlechteren pulmonalen Outcomes aufgrund der invasiven Beatmungstherapie^{10,26} auszusetzen. Im Jahre 2001 wurde dieser Therapieansatz in der Universitätskinderklinik Köln von Kribs und Kollegen aufgegriffen^{3,48,65} und im Jahre 2007 von der Gruppe als „Less Invasive Surfactant Application“ (LISA) beschrieben. Die Methode zeichnete sich dadurch aus, dass sie einen (unter laryngoskopischer Sicht gelegten) sehr flexiblen, dünnen endotrachealen Katheter verwendete^{3,62,65} und eine CPAP-unterstützte kindliche Spontanatmung während der vollständigen Surfactant-Applikation ohne eine kurzfristige Unterbrechung umfasste.⁶¹ Die anhaltende physiologische Atmung erlaubte ein aktives Einatmen des applizierten Surfactants durch das frühgeborene Kind.⁶⁵ LISA realisierte damit eine frühe Surfactant-Verabreichung ohne das Risiko einer positiven Atemwegsdruckbeatmung bei gleichzeitiger CPAP-Therapie.^{20,23,62,64,90,93} (Für eine umfassende Darstellung der Durchführung der Katheter-Applikation siehe Kribs.⁶¹) Das neue LISA-Konzept reduzierte die Notwendigkeit der maschinellen Beatmungstherapie^{4,14,38,48,62,66,93} und verwirklichte ein Überleben mit einem günstigeren langfristigen Outcome.⁶⁴ Insbesondere das pulmonale Outcome des frühgeborenen Kindes konnte verbessert werden.^{39,46} Beobachtungsstudien^{3,20,25,37,56,59,64,65,73,85} und prospektiv randomisierte kontrollierte Studien^{12,38,54,62,77,78} zur Surfactant-Katheter-Applikation sind vorhanden und belegen die Sicherheit⁴⁶ und Wirksamkeit der LISA-Applikation insbesondere für sehr unreife FG < 27 SSW.⁶¹ So konnten die Studien für dieses FG-Kollektiv eine niedrigere Inzidenz von höhergradigen intraventrikulären Haemorrhagien, weniger Luftlecks und insgesamt eine niedrigere Mortalität im Vergleich zu der konventionellen invasiven Surfactant-Applikation aufzeigen.^{23,45,46,61} Insgesamt ermöglichte LISA das Überleben von extrem frühgeborenen Kindern ohne schwerwiegende Komplikationen,^{48,84} eine verbesserte neurokognitive Entwicklung, ein besseres prognostisches Outcome⁷¹ und bewirkte damit „lifelong benefits“.⁴⁷ Nachuntersuchungen von FG mit 36 Monaten konnten einen Trend für eine verbesserte pulmonale und neurokognitive Entwicklung⁹³ und von FG mit 6 Jahren für ein besseres Outcome der LISA-Gruppe⁸⁴ aufzeigen.

Die Kölner Methode der wenig invasiven LISA-Surfactant-Applikation hat sich insbesondere in Deutschland weit verbreitet und wird inzwischen seit 20 Jahren sicher praktiziert.^{12,38,39,45,47,61,66} Das LISA-Konzept hat sich inzwischen europaweit etabliert^{31,57} und hat auch weltweit betrachtet in den letzten Jahren großes Interesse geweckt.⁴⁵ In den Vereinigten Staaten von Amerika konnte es sich hingegen bislang noch nicht etablieren.^{23,68}

Angesichts weiterhin offener Fragestellungen besteht für die LISA-Surfactant-Therapie noch Forschungsbedarf. Insbesondere die Frage nach einer Prämedikation wird aktuell kontrovers diskutiert.^{45,47,61} Auch wenn an der Kölner Universitätskinderklinik FG ab einem Gestationsalter von 22 + 0 SSW mit der wenig invasiven Surfactant-Applikation behandelt werden, gibt es, wie die jüngst publizierte international ausgerichtete „The OPTIMIST-A“ Studie²⁷ zeigt, diesbezüglich noch Vorbehalte. Jene Studie, die die wenig invasive Surfactant-Applikation mit einer CPAP-Therapie verglichen hat, beurteilte die Surfactant-Anwendung bei extrem unreifen FG als kritisch.²⁷

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser deskriptiv angelegten Dissertation in der Neonatologie war es, eine Beschreibung des frühgeborenen Patientenkollektivs der Universitätskinderklinik aus dem Jahr 2018 und eine differenzierte Darstellung der Surfactant-Praxis mitsamt der angewandten Begleit- und Prämedikationstherapien zu realisieren.

Die vorliegende Studie sollte insbesondere die Ausdifferenzierung der Prämedikationstherapie des frühgeborenen Patientenkollektivs deskriptiv analysieren und so dieses umstrittene Forschungsfeld innerhalb der LISA-Applikation weitergehend untersuchen. Insbesondere sollten die Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter und die Differenzen zwischen dem invasiven und dem wenig invasiven Surfactant-Applikationsweges aufgeschlüsselt werden. Ebenso sollte der Einfluss der Prämedikationstherapie auf den Therapieerfolg bei LISA und auf das kindliche Outcome untersucht werden.

Forschungsfrage: *Inwiefern hat sich die Praxis der Prämedikationstherapie vor der Surfactant-Applikation in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter verändert und welche praxisrelevanten Rückschlüsse lassen sich daraus für die Frühgeborenen-Versorgung ziehen?*

Im Folgenden lässt sich die Forschungsfrage in drei Fragekomplexe (Praxis – Therapieerfolg – Outcome) ausdifferenzieren:

- ◇ ***Praxis:*** Ließ sich an der Kölner Universitätskinderklinik im Jahr 2018 ein Prämedikationskonzept erkennen? Wie bestimmte das Gestationsalter die konkreten Umstände der Prämedikationstherapie? Gab es dabei Unterschiede zwischen dem invasiven und dem wenig invasiven LISA-Applikationsweg?
- ◇ ***Therapieerfolg*** (*Definition siehe Material und Methoden*): Welche Faktoren führten zu einem Therapieerfolg der LISA-Applikation? Wie wurde der Therapieerfolg durch die Prämedikationstherapie beeinflusst?

- ◇ **Outcome:** Welche Faktoren waren für das kindliche Outcome relevant? Welche Unterschiede ließen sich für die Zusammenhänge von Prämedikation und Outcome bzw. Gestationsalter und Outcome ausmachen?

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1. Studiendesign

Die vorgelegte retrospektive Dissertation wurde als ein rein deskriptives Forschungsprojekt angelegt. Sie befasste sich mit einem Datensatz aus dem Jahr 2018, der Patientendaten aus elektronischen Patientenakten aus Neodat und Orbis umfasste. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lagen sämtliche verwendeten personenbezogenen Daten vollständig vor. Ein Ethikantrag wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Köln am 30.09.2019 genehmigt (Antragsnummer 19-1504). Zudem lag ein Gestattungsvertrag im Rahmen der Promotionsarbeit vom 19.08.2019 vor. Die Persönlichkeitsrechte und der Schutz der Patientendaten wurden zu allen Zeitpunkten durch eine Pseudonomisierung der Daten gesichert.

3.1.2. Untersuchungspopulation

Eingeschlossen in das Forschungsprojekt wurden alle Frühgeborenen mit Gestationsalter von 22 + 0 bis 36 + 6 (Wochen + Tage), die zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2018 in der Universitätsfrauenklinik Köln geboren (inborn) und in der Klinik neonatologisch versorgt wurden. Nach Ausschluss der FG, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen (outborn, Gestationsalter < 22 + 0 und > 36 + 6), verblieben insgesamt 420 frühgeborene Kinder in der Untersuchungspopulation. Die Untersuchungspopulation wurde schließlich nach erfolgter oder nicht erfolgter Surfactant-Therapie eingeteilt:

Hauptkollektiv mit Surfactant-Therapie mit n = 169 (40,2 %)

- ◇ wenig invasive LISA-Gruppe mit CPAP-unterstützter Spontanatmung mit n = 157 (92,9 %)
- ◇ konventionelle invasive Gruppe via Endotrachealtubus und Intubation und maschineller Beatmung mit n = 12 (7,1 %)

Hintergrundkollektiv ohne Surfactant-Therapie mit n = 251 (59,8 %)

3.2 Methoden

3.2.1. Erhebungsinstrument

Ein Variablensatz wurde zur Erfassung des Datensatzes mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics (SPSS, Chicago, Illinois, USA) Version 25* für Mac OS erstellt. Das Hauptkollektiv wurde anhand des gänzlichen Variablensatzes bezüglich Schwangerschaft, Geburt, postnataler Primärversorgung im Kreißsaal, Begleit- und Prämedikationstherapie und Surfactant-Therapie untersucht. Ebenfalls wurden frühgeburtsassoziierte Komplikationen und

der Zustand des FG bei Entlassung erfasst. Das Hintergrundkollektiv wurde ausschließlich anhand neonatologischer Basisdaten untersucht, um eine spezifischere Charakterisierung des hier in den Blick genommenen Gesamtkollektivs zu erzielen.

3.2.2. Ausdifferenzierung der untersuchten Parameter und Definitionen

Im Folgenden soll eine Ausdifferenzierung der untersuchten Parameter und Definitionen erfolgen.

Tab. 1 Ausdifferenzierung der erhobenen Parameter und Definitionen

Variable	Ausdifferenzierung
Kindliche Basismerkmale	Kind Identifikationsnummer (ID) Geburtsdatum Geschlecht männlich, weiblich
Gestationsalter	Gestationsalter in abgeschlossenen SSW + Tage Gestationsalter abgeschnitten
Gestationsaltersgruppen	Gestationsaltersgruppe1 22 – 24 SSW 25 – 26 SSW 27 – 29 SSW ≥ 30 SSW Gestationsaltersgruppe2 ≤ 26 SSW > 26 SSW
Schwangerschaftsrisiken und Geburtskomplikationen	Risikoschwangerschaft z.B. mütterliches Alter ≥ 35 Jahre, Z.n. Sectio, Uterusruptur Mehrlingsschwangerschaft Vorzeitiger Blasensprung Amnioninfektionssyndrom, auch bei Verdacht Keine Lungenreife Blutungen unter der Geburt Gestationsdiabetes Klinische Infektion der Mutter unter der Geburt bei 2 positiven Antworten CRP ≥ 12 mg/l CRP < 12 mg/l oder unbekannt Thrombozytopenie Fieber Leukozytose Lungenreifezyklen keine angefangen: 1 Zyklus angefangen vollständig: 1 Zyklus oder 2 Zyklen abgeschlossen Lungenreife Präparat Dexamethason, Betamethason, unbekannt Medikamentöse Tokolyse ja, nein, unbekannt

Geburtsmodus	Spontangeburt Primäre Sectio Sekundäre Sectio Vaginale operative Geburt, Vakuumentextraktion Notsectio
Neonatologische Basisdaten	Geburtsgewicht (kg) Körperlänge (cm) Kopfumfang (cm) APGAR-Werte nach 1, 5, 10 Minuten 0 bis 10 Punkte Mehrlingsanzahl Einling, Zwilling, Drilling, Vierling
Unmittelbare Primärversorgung im Kreißsaal	CPAP Sauerstoffgabe Maskenbeatmung Blähung Intubation Surfactant-Gabe invasive Gabe, wenig invasive LISA-Gabe
<u>Begleit- und Prämedikationstherapie</u>	
Coffeintherapie	Postnatale Coffein Erstgabe im Kreißsaal Postnatale Coffein Wiederholungsgabe im Kreißsaal Coffeintherapie auf Station Dosis Coffeincitrat der Erstgabe im Kreißsaal (mg/kg KG)
Prämedikation	ja, nein
Konkrete Prämedikationstherapie	Vagolyse ja, nein ausschließliche Vagolyse Präparat: Atropin, anderes Dosis des Präparats (mg/kg KG) Analgesedierung ja, nein ausschließliche Analgesedierung Präparat: Ketamin, Morphin, Dipidolor, Midazolam zusätzliche Gabe Dipidolor Dosis des Präparats (mg/kg KG) Volle Prämedikation: Vagolyse und Analgesedierung ja, nein
<u>Surfactant-Therapie</u>	
Erstgabe (im Kreißsaal, innerhalb der ersten Lebensstunden bzw. innerhalb des ersten Lebens-tages)	ja, nein

Indikation für eine Surfactant-Therapie	<p>Erhöhter Sauerstoffbedarf Dyspnoe: klinische Dyspnoe oder anhaltend hoher Silverman-Score (≥ 5 Punkte) Erhöhter Flow- (≥ 14 l/min), PEEP- oder CPAP-Bedarf Generelle Unreife (≤ 28 SSW)</p>
Applikationsweg	<p>Invasive Gabe: Intubation und Endotrachealtubus Wenig invasive LISA-Gabe Katheter: LISA-Cath, LISA-Magensonde</p>
Surfactant-Präparat	<p>Survanta®, Abbott Curosurf®, Chiesi Pharma Alveofact®, Lyomark Pharma Dosis des Präparats (mg/kg KG)</p>
Respiratorische Therapie unter der Surfactant-Applikation	<p>CPAP Bilevel-CPAP HFO-CPAP Invasive HFO-Beatmung Invasive Beatmung/(S)IMV</p>
Komplikationen unter der Surfactant-Applikation	<p>Entsättigung Bradykardie Apnoe Bradypnoe Hochwürgen der Magensonde Unsichere Lage oder anfängliche Fehllage des Katheters Reflux des Surfactant</p>
Komplikationsbehandlungen	<p>FiO₂- und Flow-Erhöhung Flow-Erhöhung Kurzzeitige Maskenbeatmung Kurzzeitige Bebeutelung Intubation mit künstlicher Beatmung bei bereits einsetzendem respiratorischem Versagen Vorübergehende Erhöhung des CPAP-Drucks Repositionierung des Katheters Erneute Applikation via LISA Stopp der Applikation</p>
Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Surfactant-Applikation	<p>Beatmungsstunden invasiv invasiv und nicht invasiv</p>
Surfactant Wiederholungs-gabe	<p>Folgeapplikation Gesamtgabenanzahl</p>
Therapieerfolg der LISA-Applikation (Definition)	<p>Therapieerfolg keine Intubationsnotwendigkeit mit invasiver Beatmung bis 72 h nach Gabe Therapieversagen Intubationsnotwendigkeit mit invasiver Beatmung bis 72 h nach Gabe</p>

Frühgeburtsassoziierte Komplikationen

Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA): echo-
kardiographische Zeichen eines kontinuierlichen Links-
Rechts-Shunts
ohne Operation: medikamentöser Verschluss
mit Operation

Retinopathia Preamaturorum (ROP)⁷⁰:
Stadium 1 bis 5 maximale Ausprägung beidseits,
Therapiebedürftigkeit

Intraventrikuläre Haemorrhagie (IVH)
leichtgradige: Grad I, II
schwergradige: Grad II+, III, III+

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD): physiologische
Definition nach Walsh⁴¹
mild: Sauerstoffbedarf < 28. Lebenstag
moderat: Sauerstoffbedarf < 30 % mit 36 Wochen
schwer: Sauerstoffbedarf ≥ 30 % mit 36 Wochen
unklar: keine Angabe

Parenchymlutung
ja, nein

Pneumothorax
ja, nein

Fokale intestinale Perforation (FIP)
ohne Operation
mit Operation

Nekrotisierende Enterocolitis (NEC)
konservative Therapie
operative Therapie, mit Kurzdarmsyndrom

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)
periventrikuläre Hyperechogenitätsanhebungen im
Rahmen der Frühgeburtlichkeit und Unreife
zystische PVL
Porencephalie

Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchym-
blutung
ja, nein

Posthämorrhagischer Hydrocephalus
ohne Operation
mit Shunt
mit externer Drainage

Schwere frühgeburts- assoziierte Komplikationen

Schwere BPD: Sauerstoffbedarf ≥ 30 % mit 36 Wochen
Schwere NEC: Operation und Kurzdarmsyndrom
Schwere IVH: Grad II+, III, III+
Schwere ROP: Therapiebedürftigkeit
Porencephalie

Score: Zustand des Kindes bei Entlassung

Score 1: Überleben ohne eine signifikante
neonatologische Komplikation

Score 2: Überleben mit einer therapierbaren oder einer im
Allgemeinen spontan sich verbessernden
neonatologischen Komplikation, die keine schwere
dauerhafte Beeinträchtigung erwarten lässt
moderate BPD: Sauerstoffbedarf < 30 % mit 36
Wochen
konservativ behandelte NEC

chirurgisch behandelte NEC ohne Kurzdarm-
syndrom
leichtgradige IVH: Grad I, II
ROP ohne Therapiebedürftigkeit

Score 3: Überleben mit nicht einer therapierbaren
neonatologischen Komplikation oder einer therapierbaren
Komplikation, die Residualschäden mit dauerhaften
Einschränkungen erwarten lässt
schwere BPD: Sauerstoffbedarf > 30 % mit 36
Wochen
NEC mit Operation und Kurzdarmsyndrom
schwergradige IVH: Grad II+, III, III+
ROP mit Therapiebedürftigkeit

Score 4: Exitus letalis/ Tod

3.2.3. Datenerhebung

Das Patientenkollektiv wurde chronologisch nach dem Geburtsdatum beginnend mit dem 01.01.2018 mit dem neonatologischen Programm Neodat sowie dem Programm Orbis untersucht. Dabei wurden anhand des erstellten Variablensatzes die elektronischen Patientenakten der FG gesichtet und mit dem Variablensatz anhand *SPSS Statistics* erfasst. Orbis ermöglichte neben den Patientenakten ebenfalls einen Zugriff auf Primärversorgungsprotokolle sowie auf elektronische Kurvendokumente. Da die Dissertation anhand personenbezogener Daten mit unmittelbarem Personenbezug durchgeführt wurde, wurde für eine gesicherte Pseudonomisierung jedem Patienten eine spezifische Identifikationsnummer anstelle des Klartextnamens zugeteilt. Im Datenerhebungsprozess wurde zum Datenschutz ausschließlich mit dieser ID gearbeitet. Eine Identifizierung war durch eine separat angelegte Patientenliste jederzeit möglich.

3.2.4. Statistik

Die statistische Auswertung des Datensatzes wurde mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics (SPSS, Chicago, Illinois, USA)* Version 25 für Mac OS durchgeführt. Sie umfasste die Erstellung von Häufigkeits- und Kreuztabellen sowie von deskriptiver Statistik. Zur Visualisierung der Ergebnisse wurden ebenfalls mit *SPSS Statistics* Graphiken wie gestapelte, auf 100 % skalierte Balkendiagramme und Kreisdiagramme erstellt. Das Erstellen von Kreuztabellen und die Chi-Quadrat-Statistik ermöglichte das Testen auf statistische Signifikanzen, wobei p -Werte < 0,05 als statistisch signifikant einzuschätzen waren.

4. Ergebnisse

4.1 Neonatologische Basisdaten

Tab. 2 Neonatologische Basisdaten

Neonatologisches Basismerkmal	Hauptkollektiv mit Surfactant-Therapie (n = 169, 40,2 %)	Hintergrundkollektiv ohne Surfactant-Therapie (n = 251, 59,8 %)	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 420)
Gestationsalter			
Mittelwert	28,9	34,7	32,4
Minimum	22,0	22,0	22,0
Maximum	36,1	36,6	36,6
Gestationsaltersgruppe1			
22 – 24 SSW	31 (18,3 %)	2 (0,8 %)	33 (7,9 %)
25 – 26 SSW	24 (14,2 %)	0 (0 %)	24 (5,7 %)
27 – 29 SSW	34 (20,1 %)	4 (1,6 %)	38 (9,0 %)
≥ 30 SSW	80 (47,3 %)	245 (97,6 %)	325 (77,4 %)
Gestationsaltersgruppe2			
≤ 26 SSW	55 (32,5 %)	2 (0,8 %)	57 (13,6 %)
> 26 SSW	114 (67,5 %)	249 (99,2 %)	363 (86,4 %)
Geburtsgewicht (g)			
Mittelwert	1296	2235	1857
Minimum	280	220	220
Maximum	3336	3630	3630
Körperlänge (cm)			
Mittelwert	38,3	46,6	43,2
Minimum	24,0	20,0	20,0
Maximum	54,0	55,0	55,0
Kopfumfang (cm)			
Mittelwert	26,7	31,8	29,7
Minimum	16,0	10,0	10,0
Maximum	35,5	44,5	44,5
APGAR (Median)			
1 min	7	7	7
5 min	8	8	8
10 min	8	9	9
Geschlecht			
männlich	95 (56,2 %)	134 (53,4 %)	229 (54,5 %)
weiblich	74 (43,8 %)	117 (46,6 %)	191 (45,5 %)
Mehrlingsanzahl			
Einling	99 (58,6 %)	171 (69,0 %)	270 (64,7 %)
Zwilling	55 (32,5 %)	73 (29,4 %)	128 (30,7 %)
Drilling	11 (6,5 %)	4 (1,6 %)	15 (3,6 %)
Vierling	4 (2,4 %)	0 (0 %)	4 (1,0 %)

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der LISA-Gruppe und der invasiven Gruppe in mittlerem Gestationsalter (29,0 vs. 27,3 mit $p = 0,335$), Geburtsgewicht (1301 g vs. 1235 g mit $p = 0,282$) und Kopfumfang (26,8 cm vs. 25,3 cm mit $p = 0,229$) aufzeigen. Ausschließlich in der Körperlänge unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant (38,5 cm vs. 35,7 cm mit $p < 0,001$).

Tab. 3 Geburtsgewicht nach Applikationsweg

	LISA	Endotrachealtubus
Geburtsgewicht (g)		
Mittelwert	1301	1235
Minimum	290	280
Maximum	2960	3336
% < 1000 g	36,3 %	58,3 %

In allen folgenden Abschnitten des Ergebnisteils wird ausschließlich das Hauptkollektiv mit 169 FG mit einer applizierten Surfactant-Therapie dargestellt.

4.2 Schwangerschaftsrisiken und Geburtskomplikationen

Tab. 4 Schwangerschaftsrisiken und Geburtskomplikationen

	Häufigkeit	Prozente
Risikoschwangerschaft	161	95,3 %
Mehrlingsschwangerschaft	71	42,0 %
Vorzeitiger Blasensprung	67	39,6 %
Amnioninfektionssyndrom	45	26,6 %
Keine Lungenreife	40	23,7 %
Blutungen unter der Geburt	16	9,5 %
Gestationsdiabetes	10	5,9 %
Klinische Infektion der Mutter	4	2,4 %

Tab. 5 Lungenreifezyklen

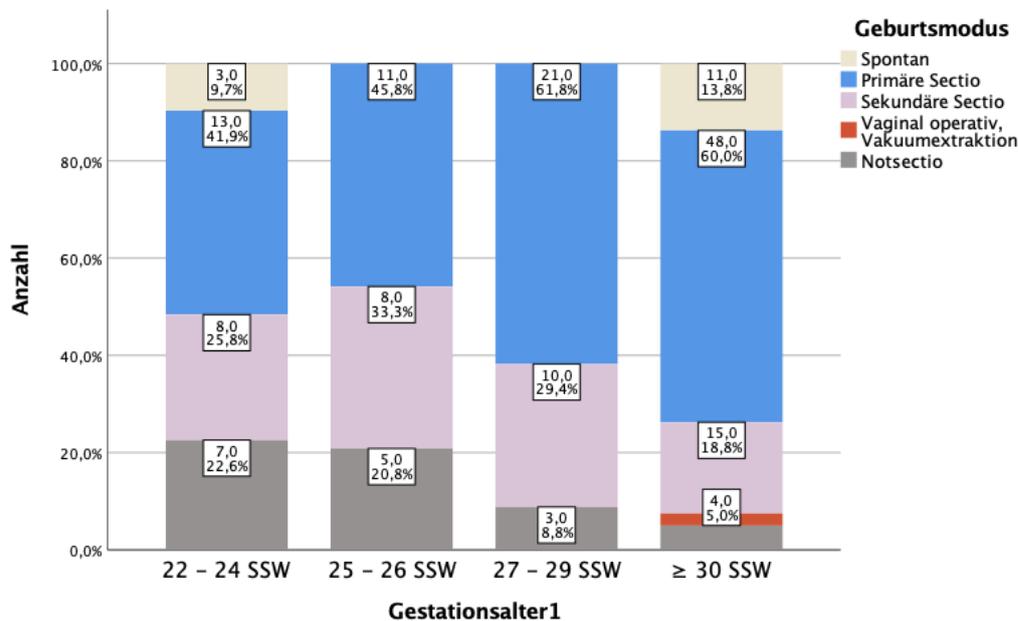
	Häufigkeit	Prozente
fehlende Angabe	23	13,6 %
keine	40	23,7 %
angefangen	20	11,8 %
vollständig	86	50,9 %
Gesamt	169	100,0 %

Die Lungenreifeinduktion war insbesondere bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW indiziert. Lediglich in 10,9 % wurde in dieser Gestationsaltersgruppe darauf verzichtet, vs. in 29,8 % bei FG > 26 SSW. Eine vollständige Lungenreifeinduktion sank mit zunehmendem Gestationsalter von 69,1 % (≤ 26 SSW) auf 42,1 % (> 26 SSW). Die Präparate Betamethason und Dexamethason wurden in 83,7 % und 13,2 % appliziert, in 3,1 % fehlte die Angabe des Präparats. Eine tokolytische Behandlung wurde in 13 % bei 22 FG während der Lungenreifeinduktion durchgeführt.

4.3 Geburtsmodus

Die primäre Sectio erfolgte in 55 % und machte in allen Gestationsaltersgruppen den häufigsten Geburtsmodus aus. Eine sekundäre Sectio wurde in 24,3 % durchgeführt. Zu einer Notsectio kam es in 11,2 %, insbesondere bei sehr kleinen FG mit 22 bis 24 SSW. Eine Spontangeburt war lediglich in 8,3 % möglich. Eine vaginal operative Geburt erfolgte in 1,2 %.

Abb. 1 Geburtsmodus nach Gestationsalter



4.4 Unmittelbare Primärversorgung im Kreißsaal

Die CPAP-Therapie stellte mit 99,4 % die häufigste Therapiemaßnahme bei der unmittelbaren Primärversorgung im Kreißsaal dar. Lediglich ein FG (0,6 %) mit einem Gestationsalter von ≥ 30 SSW erhielt keine CPAP-Therapie. Eine postnatale Sauerstoffgabe erfolgte in 91,1 %, insbesondere bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW (94,5 %). Eine Blähung bzw. eine Maskenbeatmung erhielten 19,5 % bzw. 17,2 %. Eine Indikation für eine Intubation bestand in 6,5 % bei 11 FG. Hiervon waren vor allem sehr unreife FG betroffen (12,7 % ≤ 26 SSW vs. 3,5 % > 26 SSW). Die Surfactant-Applikation wurde in 92,9 % über die wenig invasive LISA-Applikation und in 7,1 % über den invasiven Endotrachealtubus realisiert.

Tab. 6 Unmittelbare Primärversorgung im Kreißsaal nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	Sauerstoffgabe	52	94,5 %
	Maskenbeatmung	6	10,9 %
	Blähung	11	20,0 %
	CPAP	55	100,0 %
	Intubation	7	12,7 %
	Surfactant-Gabe invasiv	7	12,7 %
	Surfactant-Gabe LISA	48	87,3 %
	Gesamt	186	338,2 %
> 26 SSW	Sauerstoffgabe	102	89,5 %
	Maskenbeatmung	23	20,2 %
	Blähung	22	19,3 %
	CPAP	113	99,1 %
	Intubation	4	3,5 %
	Surfactant-Gabe invasiv	5	4,4 %
	Surfactant-Gabe LISA	109	95,6 %
	Gesamt	378	331,6 %

4.5 Begleit- und Prämedikationstherapie

4.5.1. Coffeintherapie

Tab. 7 Coffeintherapie

		Häufigkeit	Prozente
Postnatale Coffein Erstgabe	nein	11	6,5 %
	ja	158	93,5 %
	Gesamt	169	100,0 %
Postnatale Coffein Wiederholungsgabe	fehlende Angabe	1	0,6 %
	nein	154	91,1 %
	ja	14	8,3 %
Coffeintherapie auf Station	Gesamt	169	100,0 %
	fehlende Angabe	2	1,2 %
	nein	37	21,9 %
	ja	130	76,9 %
	Gesamt	169	100,0 %

Tab. 8 Coffeintherapie nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	Postnatale Coffein Erstgabe	54	98,2 %
	Postnatale Coffein Wiederholungsgabe	7	12,7 %
	Coffeintherapie auf Station	44	80,0 %
	Gesamt	105	190,9 %
> 26 SSW	Postnatale Coffein Erstgabe	104	91,2 %
	Postnatale Coffein Wiederholungsgabe	7	6,1 %
	Coffeintherapie auf Station	86	75,4 %
	Gesamt	197	172,7 %

Tab. 9 Postnatale Coffeincitratdosis Erstgabe (mg/kg KG)

N	Gültig	138
	fehlende Angabe	20
Mittelwert		20,19
Std.-Abweichung		5,96
Minimum		7,25
Maximum		54,79

Tab. 10 Postnatale Coffeincitratdosis Erstgabe (mg/kg KG) nach Gestationsalter

Gestationsalter ²	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
≤ 26 SSW	39	7,25	54,79	22,94	8,58
> 26 SSW	99	8,93	34,84	19,11	4,12

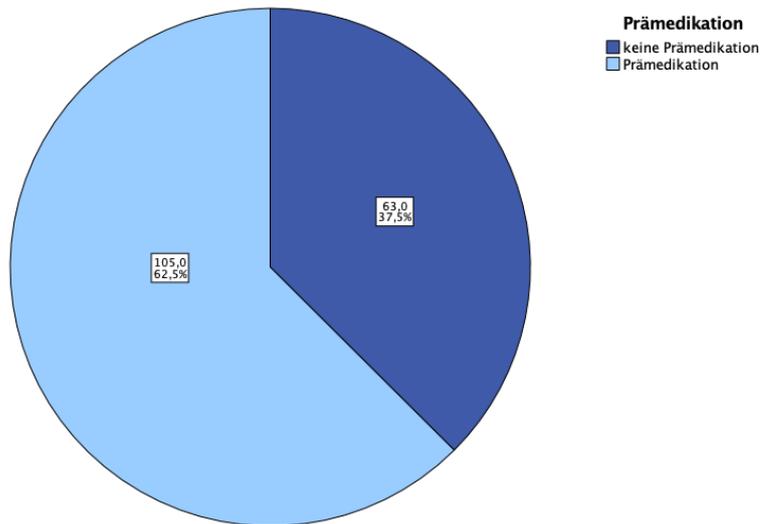
4.5.2. Prämedikationstherapie

4.5.2.1. Überblick

Mehr als die Hälfte der FG (62,5 %) wurde vor der Surfactant-Prozedur prämediziert. Insgesamt erhielten 56,5 % der FG eine Vagolyse, dabei 57,1 % der FG der LISA-Gruppe und 50 % der invasiven Gruppe. 30,4 % wurden insgesamt analgosediert, dabei 29,5 % der FG der LISA-Gruppe und 41,7 % der invasiven Gruppe.

Innerhalb der Prämedikationsgruppe wurde die Prämedikation in 51,4 % mit einer ausschließlichen Vagolyse, in 39,1 % mit einer vollen Prämedikation und in 9,5 % mit einer ausschließlichen Analgosedierung konkretisiert.

Abb. 2 Verabreichung einer Prämedikation



Tab. 11 Prämedikationstherapie

	Häufigkeit	Prozente innerhalb Prämedikation	Prozente von allen Fällen
Vagolyse	95	90,5 %	56,5 %
Analgosedierung	51	48,6 %	30,4 %
ausschließliche Vagolyse	54	51,4 %	32,0 %
ausschließliche Analgosedierung	10	9,5 %	5,9 %
volle Prämedikation	41	39,1 %	24,3 %

Tab. 12 Präparate Prämedikation

	Häufigkeit	Prozente
Atropin (Vagolyse)	95	100,0 %
Ketamin (Analgosedierung)	50	98,0 %
fehlende Angabe (Analgosedierung)	1	2,0 %
Dipidolor Zusatz (Analgosedierung)	5	9,8 %

4.5.2.2. Prämedikationsdosis

4.5.2.2.1. Dosis Vagolyse

Tab. 13 Dosis Atropin (mg/kg KG)

N	Gültig	70
	fehlende Angabe	25
Mittelwert		0,02
Std.-Abweichung		0,04
Minimum		0,00
Maximum		0,26

Tab. 14 Dosis Atropin (mg/kg KG) nach Gestationsalter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
≤ 26 SSW	17	0,00	0,13	0,01	0,03
> 26 SSW	53	0,00	0,26	0,02	0,04

4.5.2.2.2. Dosis Analgosedierung

Tab. 15 Dosis Ketamin (mg/kg KG)

N	Gültig	42
	fehlende Angabe	9
Mittelwert		1,27
Std.-Abweichung		1,58
Minimum		0,23
Maximum		8,11

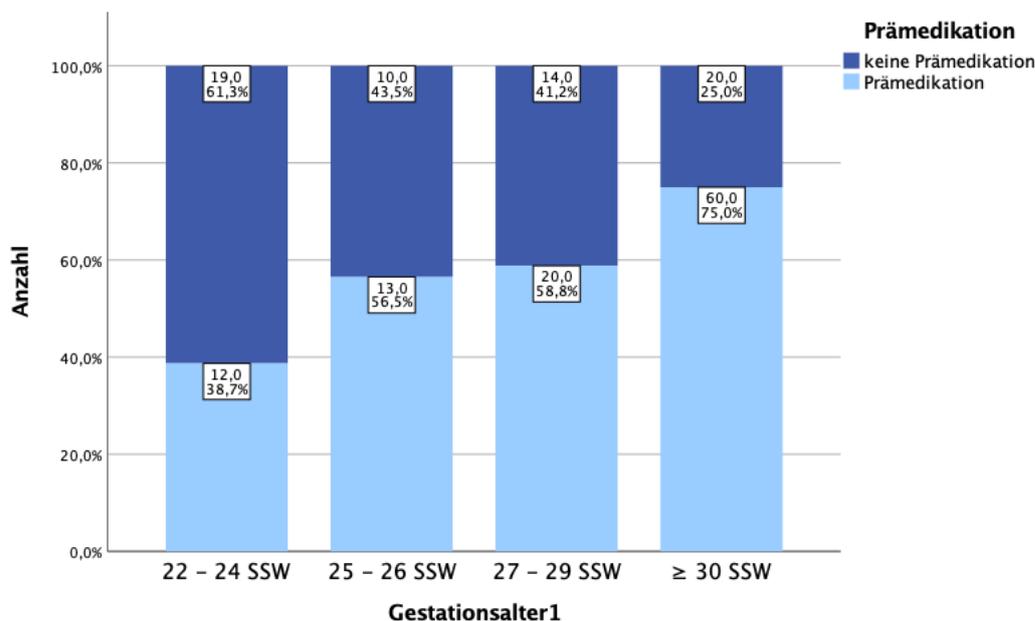
Tab. 16 Dosis Ketamin (mg/kg KG) nach Gestationsalter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
≤ 26 SSW	2	0,46	8,11	4,28	5,41
> 26 SSW	40	0,23	6,78	1,12	1,17

4.5.2.3. Prämedikation in Abhängigkeit vom Gestationsalter

4.5.2.3.1. Überblick

Abb. 3 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter



Die Verabreichung einer Prämedikationstherapie war mit $p = 0,003$ signifikant abhängig vom kindlichen Gestationsalter (Gestationsalter2). Bei sehr kleinen FG mit 22 bis 24 SSW war eine Prämedikation in 38,7 % indiziert. Bereits ab einem Gestationsalter ab 25 SSW wurden mehr

FG prämediziert als nicht prämediziert. Bei FG ≤ 26 SSW bestand in 45,5 % und bei FG > 26 SSW in 70,2 % eine Indikation für eine Prämedikationstherapie. Bei einem FG fehlte die entsprechende Angabe.

Tab. 17 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	fehlende Angabe	1	1,8 %
	keine Prämedikation	29	52,7 %
	Prämedikation	25	45,5 %
	Gesamt	55	100,0 %
> 26 SSW	keine Prämedikation	34	29,8 %
	Prämedikation	80	70,2 %
	Gesamt	114	100,0 %

Tab. 18 Gestationsalter und Geburtsgewicht nach Prämedikation

	keine Prämedikation (n = 63)	Prämedikation (n = 105)
Gestationsalter		
Mittelwert	27,4	29,9
Minimum	22,0	22,2
Maximum	35,4	36,1
Geburtsgewicht (g)		
Mittelwert	1044	1453
Minimum	280	390
Maximum	2920	3336

4.5.2.3.2. Konkrete Prämedikationstherapie

Die konkret angewendete Prämedikationstherapie **innerhalb der Prämedikationsgruppe** zeigte eine statistisch signifikante Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter ($p < 0,001$).

- ◇ Eine **ausschließliche Vagolyse** war vor allem bei sehr kleinen FG bis zur 29 SSW indiziert. FG mit 22 bis 24 SSW erhielten diese ausnahmslos. Reifere FG ≥ 30 SSW erhielten sie nur in 26,7 %. Innerhalb der Prämedikationsgruppe wurde FG ≤ 26 SSW in 92 % und FG > 26 SSW in 38,8 % eine ausschließlichen Vagolyse appliziert. Die ausschließliche Vagolyse zeigte sich innerhalb der Prämedikationsgruppe als statistisch signifikant abhängig vom Gestationsalter ($p < 0,001$).
- ◇ Eine **ausschließliche Analgosedierung** war hingegen eher bei reiferen FG ab 27 SSW indiziert. Insgesamt wurden sehr kleine FG ≤ 26 SSW lediglich in 3,7 % und damit nahezu ausnahmslos nicht analgosediert (96,3 % des gesamten Patientenkollektivs, 95,7 % der LISA-Gruppe). Sehr unreife FG mit 22 bis 24 SSW wurden in keinem Fall analgosediert. Erst ab einem Gestationsalter von 25 SSW wurde eine Analgosedierung insgesamt verabreicht. Eine ausschließliche Analgosedierung wurde innerhalb der Prämedikationsgruppe erst bei FG > 26 SSW in 12,5 % appliziert. Reifere FG ≥ 30 SSW wurde in 55 % des gesamten Patientenkollektivs und in 52,6 % der LISA-Gruppe insgesamt analgosediert. Die ausschließliche Analgosedierung wurde nur vereinzelt

angewendet. Während der Zusammenhang einer ausschließlichen Analgosedierung innerhalb der Prämedikationsgruppe nicht abhängig vom Gestationsalter war ($p = 0,063$), zeigte sich eine Abhängigkeit einer insgesamt Analgosedierung vom Gestationsalter mit $p < 0,001$.

- ◇ Die Indikation für eine **volle Prämedikation** war mit $p < 0,001$ deutlich in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter begründet: Während sehr kleine FG nicht voll prämediziert wurden, erhielten FG innerhalb der Prämedikationsgruppe mit 25 bis 26 SSW in 15,4 % und FG mit 27 bis 29 SSW in 15 % eine volle Prämedikation, bis schließlich die etwas reiferen, prämedizierten FG ≥ 30 SSW in 60 % voll prämediziert wurden. Innerhalb der Prämedikationsgruppe wurden FG ≤ 26 SSW lediglich in 8 % und > 26 SSW in 48,8 % voll prämediziert. Insgesamt wurden FG ≤ 26 SSW in 3,6 % und > 26 SSW in 34,2 % voll prämediziert.

Tab. 19 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter

	Hauptkollektiv mit Surfactant-Therapie (n = 169)	Prämedikations- gruppe (n = 105)
keine Prämedikation		
≤ 26 SSW	29 (52,7 %)	
> 26 SSW	34 (29,8 %)	
Prämedikation		
≤ 26 SSW	25 (46,3 %)	
> 26 SSW	80 (70,2 %)	
Vagolyse		
≤ 26 SSW	25 (46,3 %)	25 (100 %)
> 26 SSW	70 (61,4 %)	70 (87,5 %)
ausschließliche Vagolyse		
≤ 26 SSW	23 (41,8 %)	23 (92 %)
> 26 SSW	31 (27,2 %)	31 (38,8 %)
Analgosedierung		
≤ 26 SSW	2 (3,7 %)	2 (8 %)
> 26 SSW	49 (43 %)	49 (61,3 %)
ausschließliche Analgosedierung		
≤ 26 SSW	0 (0 %)	0 (0 %)
> 26 SSW	10 (8,8 %)	10 (12,5 %)
volle Prämedikation		
≤ 26 SSW	2 (3,6 %)	2 (8 %)
> 26 SSW	39 (34,2 %)	39 (48,8 %)

Abb. 4 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter

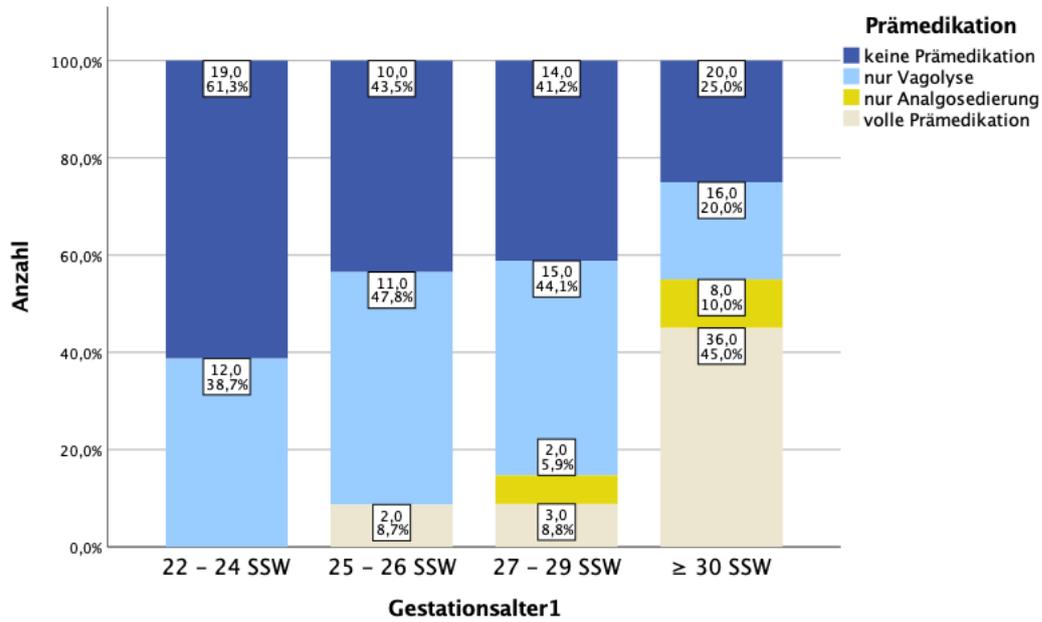


Abb. 5 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter innerhalb Prämedikationsgruppe

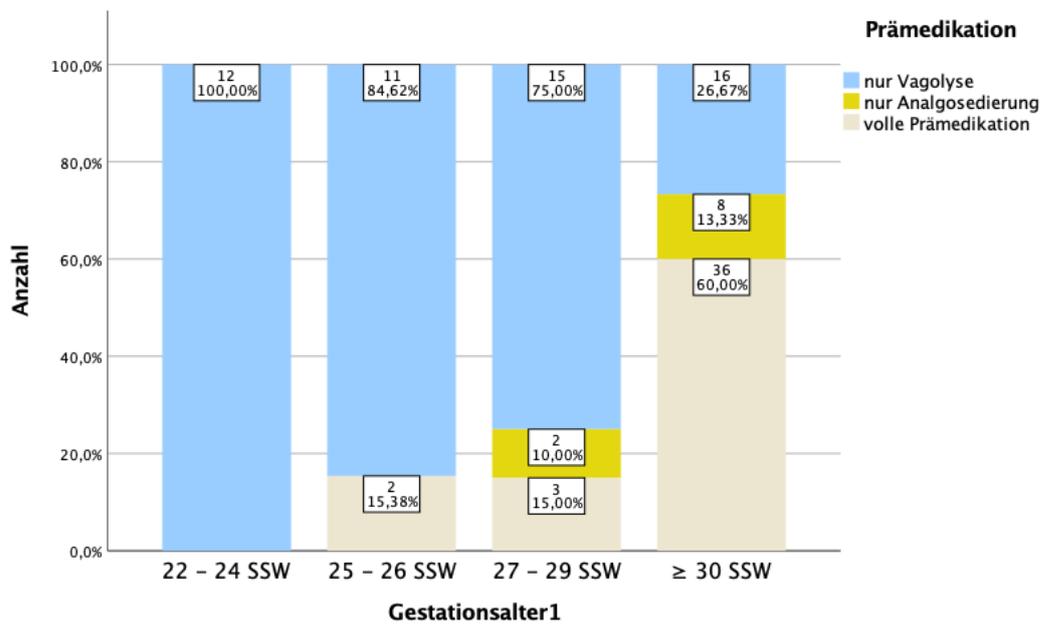


Abb. 6 Vagolyse nach Gestationsalter

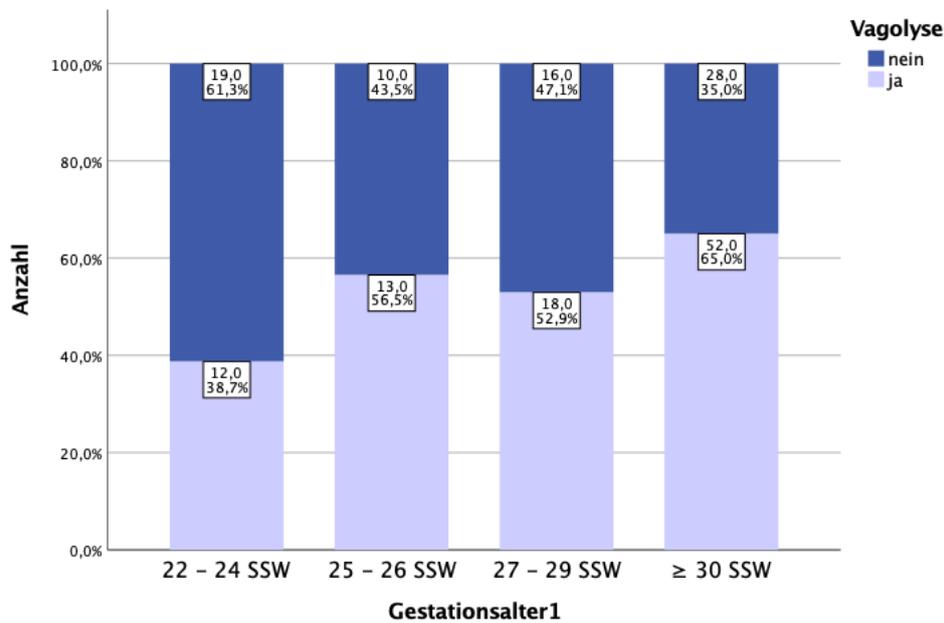
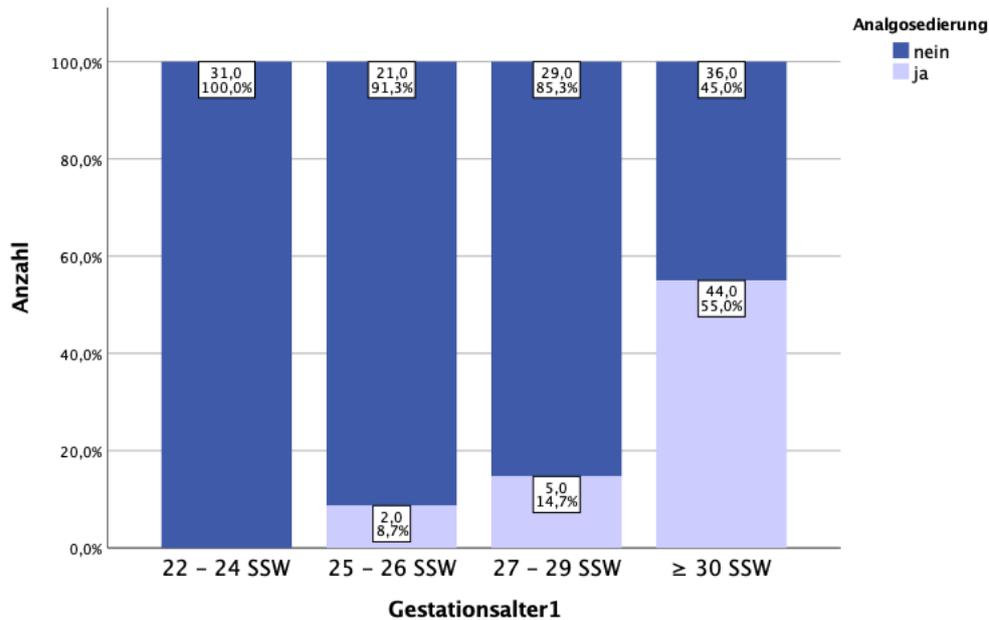


Abb. 7 Analgosedierung nach Gestationsalter



4.5.2.4. Prämedikation in Abhängigkeit vom Applikationsweg

4.5.2.4.1. Überblick

Eine Prämedikation war in etwa vergleichbarem Anteil bei beiden Applikationswegen indiziert: 62,8 % bei LISA vs. 58,3 % bei der invasiven Gabe mit $p = 0,757$. Die Vagolyse wurde geringfügig häufiger bei der wenig invasiven LISA-Applikation verabreicht (57,1 % LISA vs. 50 % invasive Gabe). Demgegenüber war die Analgosedierung deutlich stärker bei der invasiven Surfactant-Gabe indiziert (41,7 % bei invasiver Gabe vs. 29,5 % bei LISA). Ebenso wurden

FG aus der invasiven Gruppe häufiger mit einer vollen Prämedikationstherapie bestehend aus Vagolyse und Analgosedierung prämediziert (33,3 % bei invasiv vs. 23,7 % bei LISA).

Abb. 8 Verabreichung einer Prämedikation nach Applikationsweg

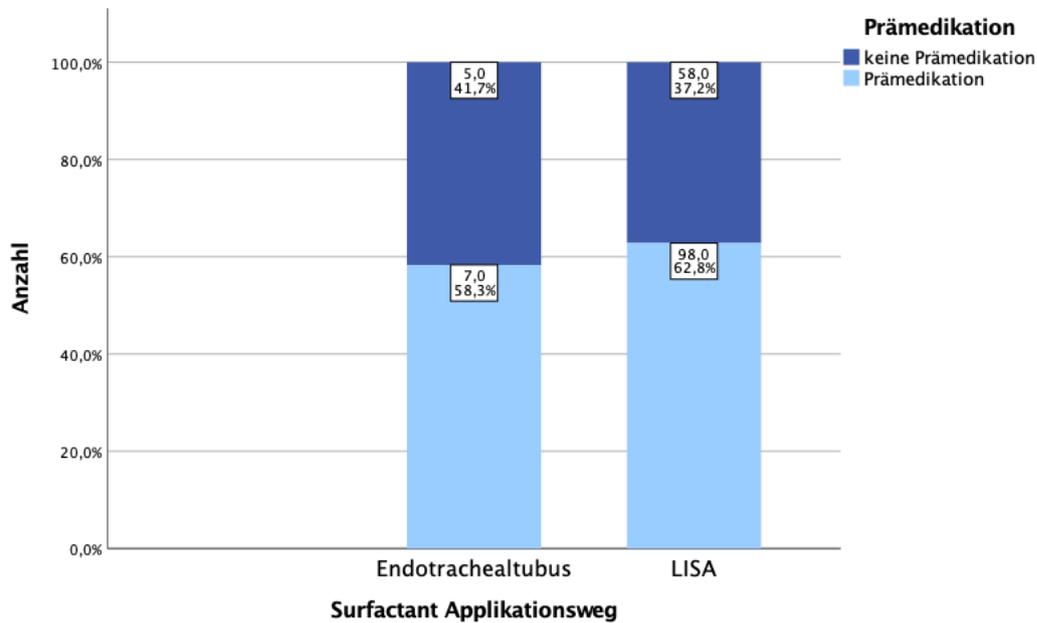
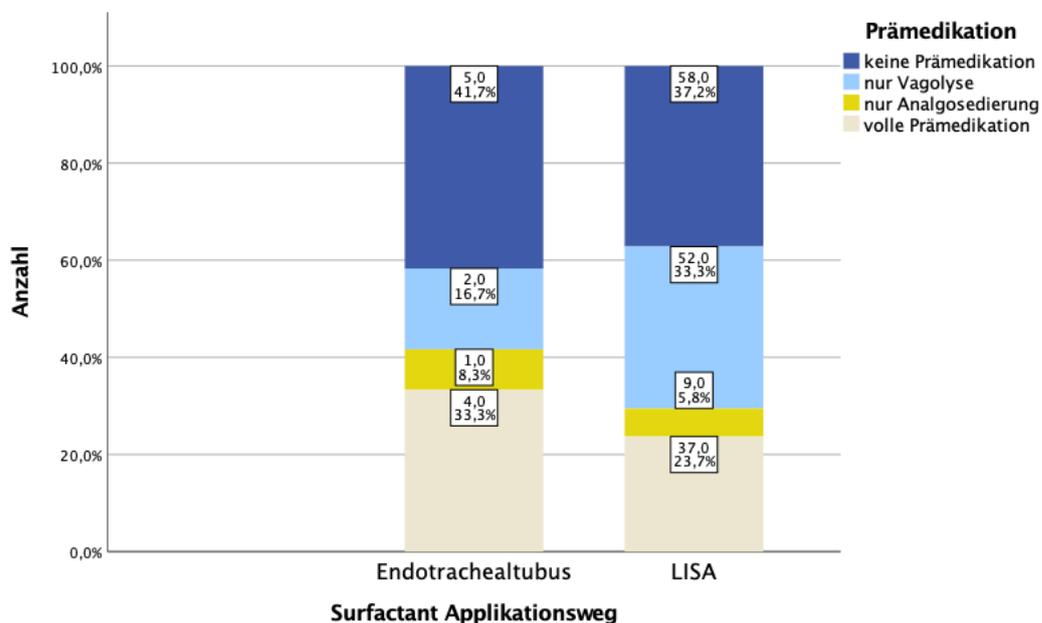


Abb. 9 Konkrete Prämedikationstherapie nach Applikationsweg

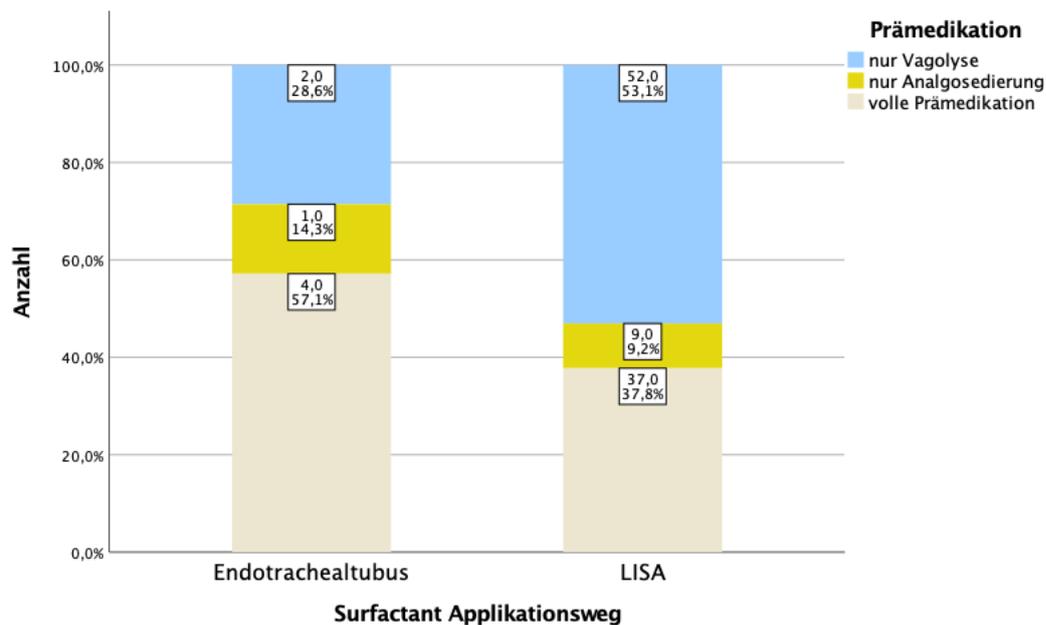


4.5.2.4.2. Konkrete Prämedikationstherapie

Obwohl die konkreten Prämedikationsumstände nicht vom Applikationsweg abhängig waren ($p = 0,456$), zeigten sich **innerhalb der Prämedikationsgruppe** folgende Tendenzen:

- ◇ Eine **volle Prämedikation** war bei der invasiven Gabe (57,1 %) häufiger als bei der LISA-Prozedur (37,8 %) indiziert mit $p = 0,310$.
- ◇ Die vorherrschende Prämedikation bei LISA machte mit 53,1 % eine **ausschließliche Vagolyse** aus. Bei der invasiven Gabe wurde diese Prämedikation in 28,6 % appliziert.
- ◇ Bei beiden Applikationswegen wurde eine **ausschließliche Analgosedierung** nur vereinzelt in 9,2 % (LISA-Gabe) und in 14,3 % (invasive Gabe) verabreicht.

Abb. 10 Konkrete Prämedikationstherapie nach Applikationsweg innerhalb Prämedikationsgruppe



4.5.2.5. Prämedikation in Abhängigkeit vom Gestationsalter und Applikationsweg

4.5.2.5.1. Überblick

Tab. 20 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter und Applikationsweg

Gestationsalter	Applikationsweg	Prämedikation	Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	Endotrachealtubus	keine Prämedikation	5	71,4 %
		Prämedikation	2	28,6 %
		Gesamt	7	100,0 %
	LISA	keine Prämedikation	24	50,0 %
		Prämedikation	23	47,9 %
		Gesamt	48	100,0 %
> 26 SSW	Endotrachealtubus	Prämedikation	5	100,0 %
	LISA	keine Prämedikation	34	31,2 %
		Prämedikation	75	68,8 %
		Gesamt	109	100,0 %

Folgende Aspekte zur Entwicklung der Prämedikationsumstände in Abhängigkeit vom Surfactant-Applikationsweg und Gestationsalter stellten sich dar:

- ◇ In Abhängigkeit vom Applikationsweg zeigte sich, dass bei $FG \leq 26$ SSW bei einer invasiven Gabe eher keine Indikation für eine Prämedikationstherapie bestand (71,4 %). Bei LISA zeigte sich demgegenüber ein ausgeglichenes Bild, wobei in 50 % keine Prämedikation und in 47,9 % eine Prämedikation indiziert war, in einem Fall fehlte die entsprechende Angabe.
- ◇ Bei etwas reiferen $FG > 26$ SSW bestand unabhängig vom Applikationsweg eher eine Tendenz für eine Prämedikationstherapie: Bei der invasiven Gabe bestand in 100 % eine Indikation zur Prämedikation, bei der LISA-Gabe in 68,8 %. Bei beiden Applikationswegen zeigte sich eine zunehmende Tendenz für eine Prämedikationstherapie mit steigendem Gestationsalter.

4.5.2.5.2. Konkrete Prämedikationstherapie

Abb. 11 Prämedikation bei invasiver Applikation

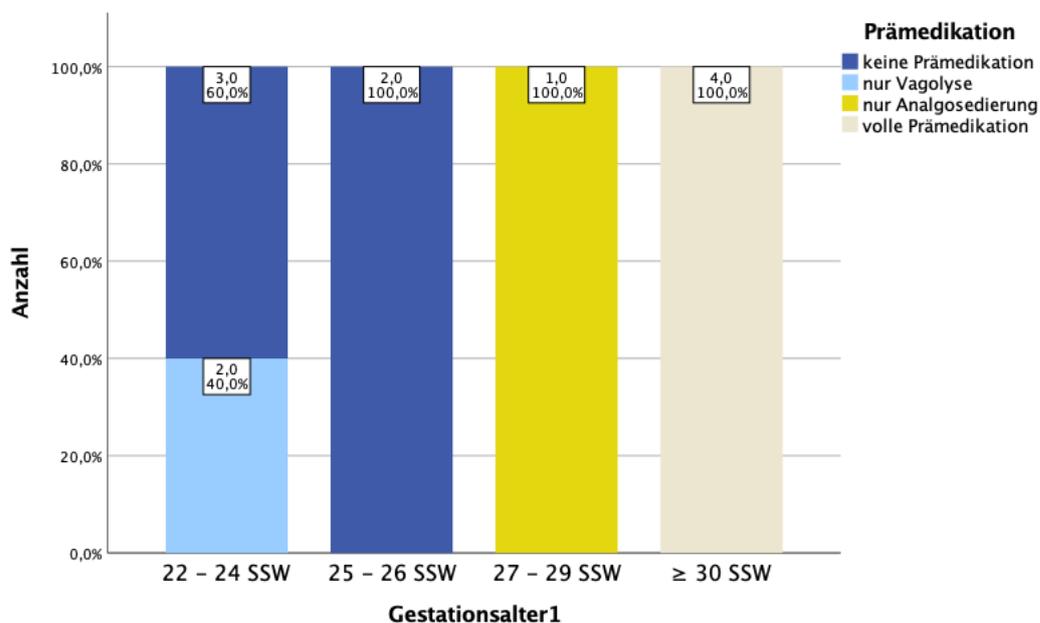


Abb. 12 Konkrete Prämedikationstherapie bei invasiver Applikation innerhalb Prämedikationsgruppe

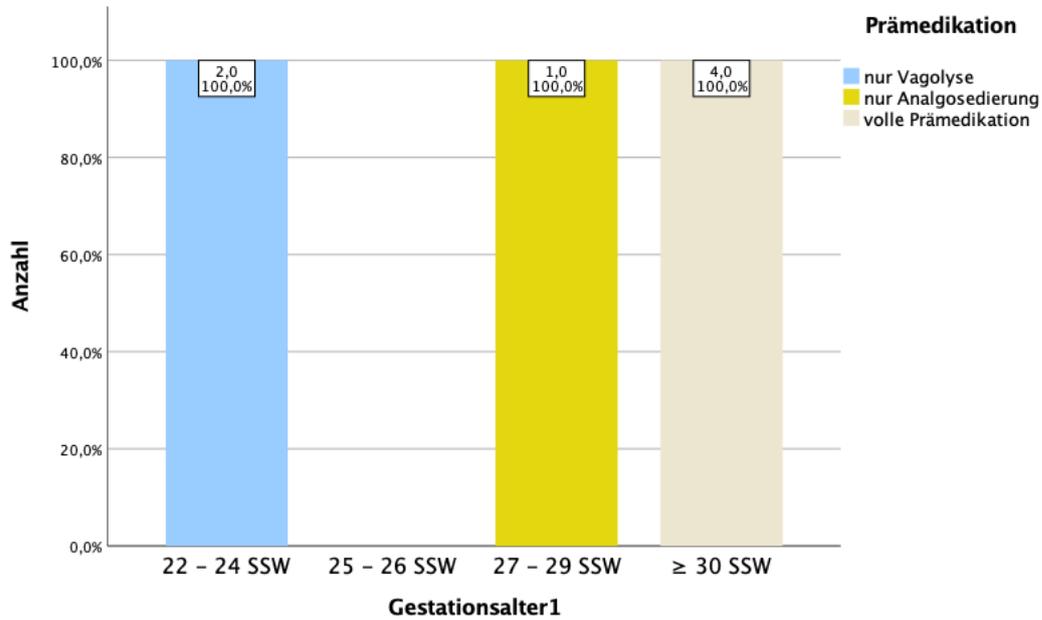


Abb. 13 Prämedikation bei Applikation über LISA

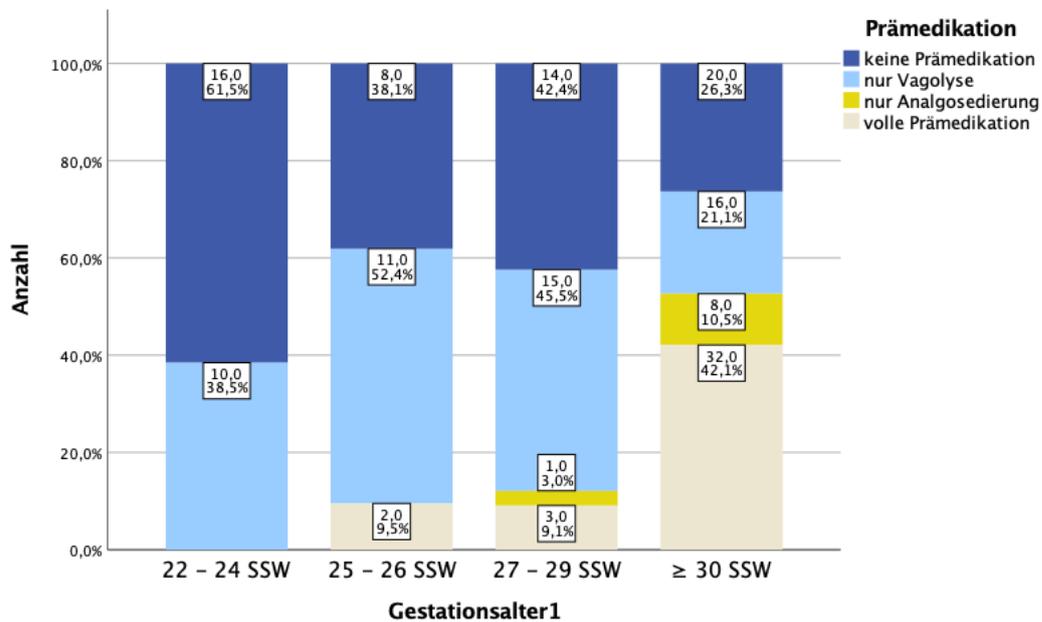
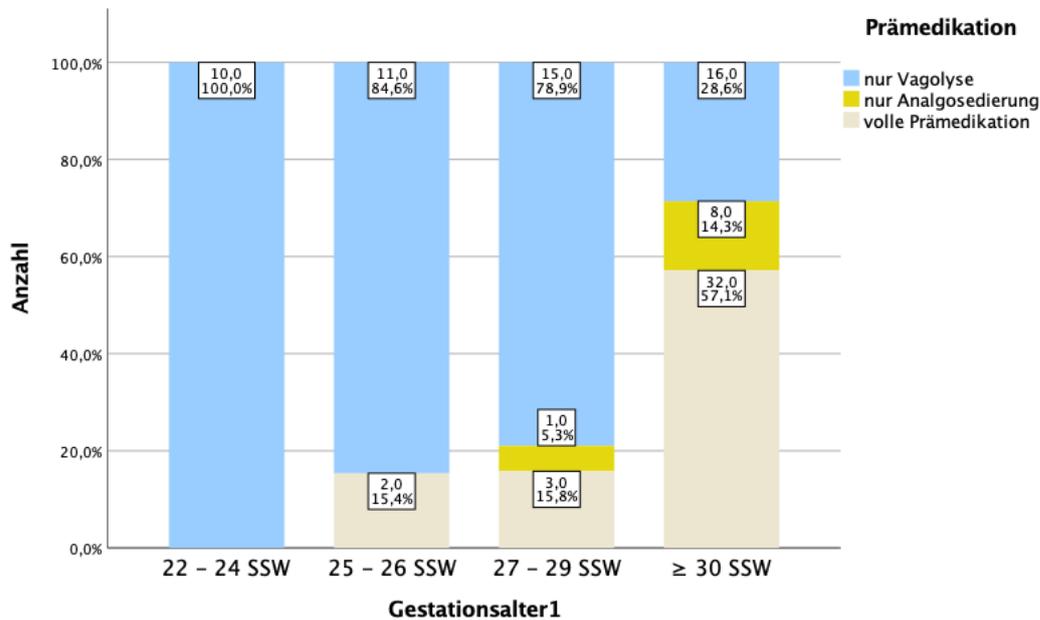


Abb. 14 Konkrete Prämedikationstherapie bei Applikation über LISA innerhalb Prämedikationsgruppe



- ◇ Eine Vagolyse wurde bei kleinen FG ≤ 26 SSW insgesamt in 46,3 % (in 48,9 % in der LISA-Gruppe und in 28,6 % in der invasiven Gruppe) appliziert. Eine Analgosedierung erfolgte insgesamt lediglich in 3,7 % (in 4,3 % in der LISA-Gruppe und in keinem Fall in der invasiven Gruppe).

Innerhalb der Prämedikationsgruppe erhielten sehr kleine FG mit 22 bis 24 SSW unabhängig vom Applikationsweg ausnahmslos eine ausschließliche Vagolyse. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die ausschließliche Vagolyse (92 %) die vorherrschende Prämedikationstherapie bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW darstellte, unabhängig vom Surfactant-Applikationsweg. Lediglich 8 % erhielten eine volle Prämedikation.

- ◇ Bei reiferen FG > 26 SSW wurde insgesamt in 61,4 % eine Vagolyse (in 60,6 % in der LISA-Gruppe und in 80 % in der invasiven Gruppe) verabreicht. Eine Analgosedierung wurde insgesamt in 43 % (in 40,4 % in der LISA-Gruppe und in 100 % in der invasiven Gruppe) appliziert.

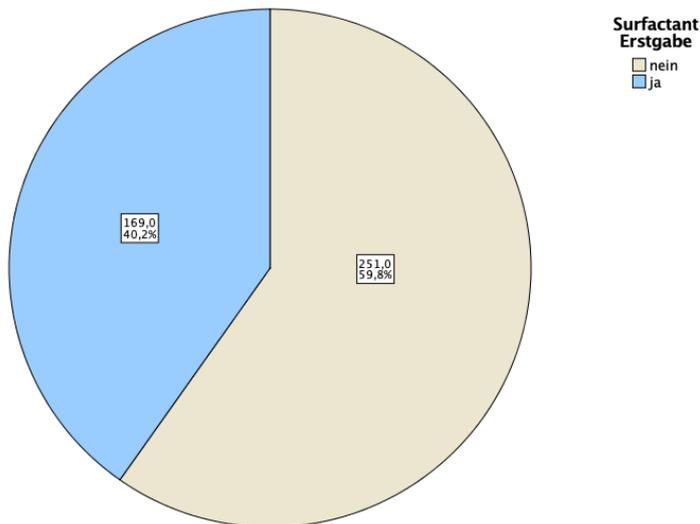
Innerhalb der Prämedikationsgruppe wurden diese reiferen FG im Rahmen der invasiven Applikation in 20 % mit einer ausschließlichen Analgosedierung und in 80 % mit einer vollen Prämedikation prämediziert; eine ausschließliche Vagolyse wurde in keinem Fall verabreicht. Demgegenüber wurden FG > 26 SSW der LISA-Gruppe in 12 % mit einer ausschließlichen Analgosedierung, in 41,3 % mit einer ausschließlichen Vagolyse und in 46,7 % mit einer vollen Prämedikation prämediziert. Insgesamt bestand damit bei einer invasiven Surfactant-Applikation in dieser Gestationsaltersgruppe eine stärkere Indikation für eine volle Prämedikationstherapie als bei der LISA-Prozedur.

4.6 Surfactant Therapie

4.6.1. Surfactant Erstgabe

4.6.1.1. Überblick

Abb. 15 Surfactant Erstgabe



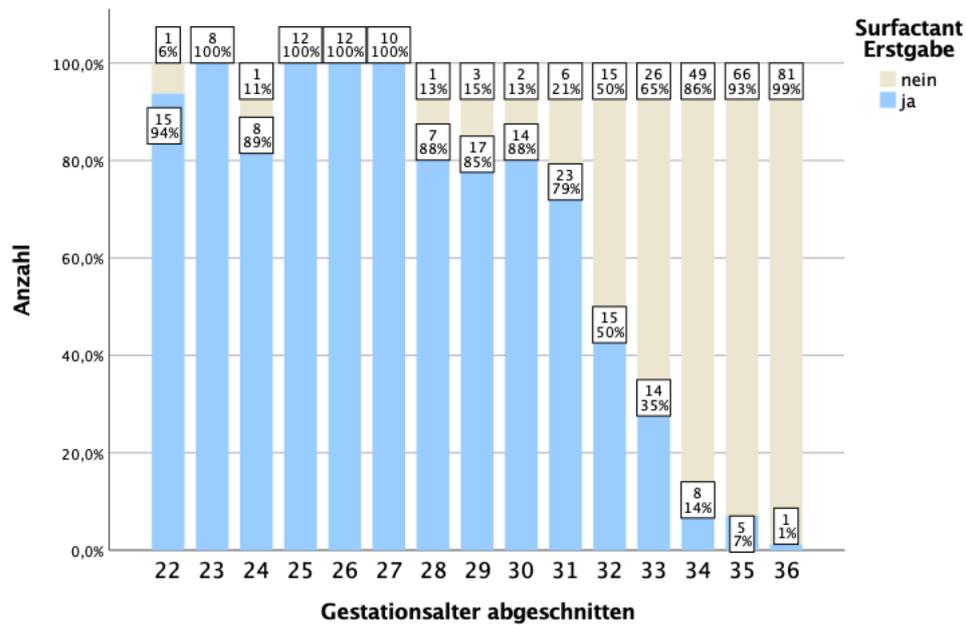
4.6.1.2. Erstgabe in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Tab. 21 Surfactant Erstgabe nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	nein	2	3,5 %
	ja	55	96,5 %
	Gesamt	57	100,0 %
> 26 SSW	nein	249	68,6 %
	ja	114	31,4 %
	Gesamt	363	100,0 %

Während sehr unreife FG ≤ 26 SSW in 96,5 % eine Surfactant-Therapie erhielten, war diese Therapiemaßnahme des ANS mit steigendem Gestationsalter ≥ 30 SSW nur noch in 24,6 % indiziert. Trotz ihrer extremen Unreife wurde bei 2 FG mit 22 bis 24 SSW auf eine Substitution verzichtet. Reifere FG > 26 SSW benötigten lediglich in 31,4 % eine Surfactant-Therapie, in 68,6 % war diese nicht mehr indiziert. Insgesamt konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Surfactant-Erstgabe vom Gestationsalter aufgezeigt werden, mit $p < 0,001$.

Abb. 16 Surfactant Erstgabe nach Gestationsalter



4.6.2. Indikation für eine Surfactant-Therapie

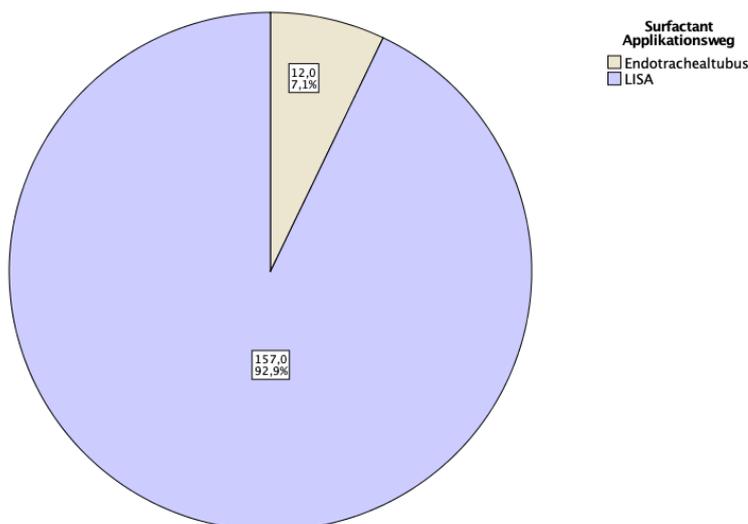
Tab. 22 Indikation für eine Surfactant-Therapie

Indikation	Häufigkeit	Prozente
Erhöhter Sauerstoffbedarf	118	69,8 %
Klinische Dyspnoe	117	69,2 %
Erhöhter Flow- (≥ 14 l/min), PEEP- oder CPAP-Bedarf	96	56,8 %
Generelle Unreife (≤ 28 SSW)	72	42,6 %
Anhaltend hoher Silverman-Score (≥ 5 Punkte)	19	11,2 %

4.6.3. Surfactant Applikationsweg

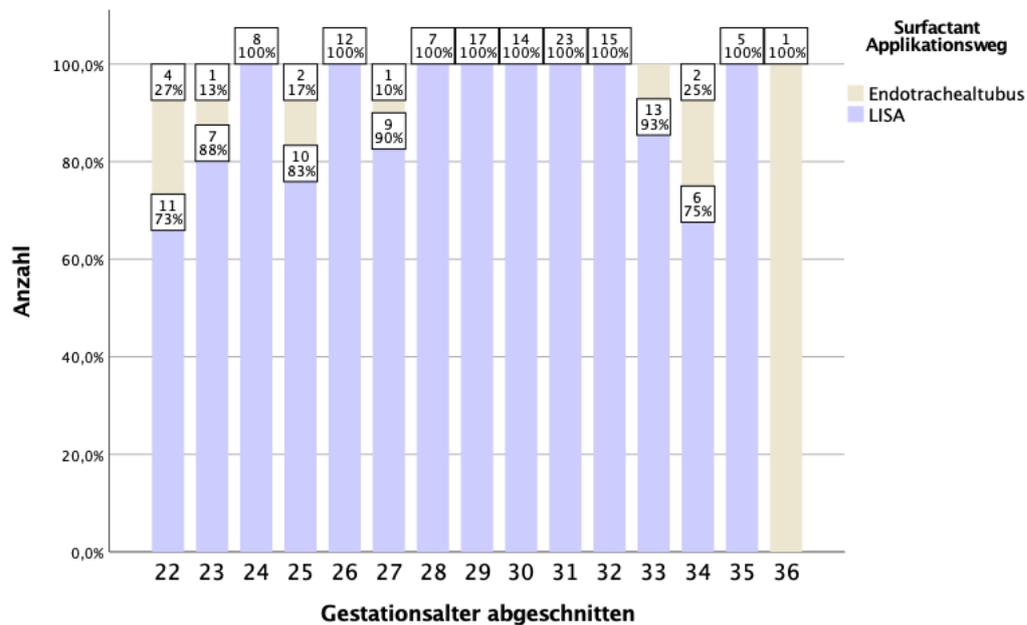
4.6.3.1. Überblick

Abb. 17 Applikationsweg



4.6.3.2. Applikationsweg in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Abb. 18 Applikationsweg nach Gestationsalter



Tab. 23 Applikationsweg nach Gestationsalter

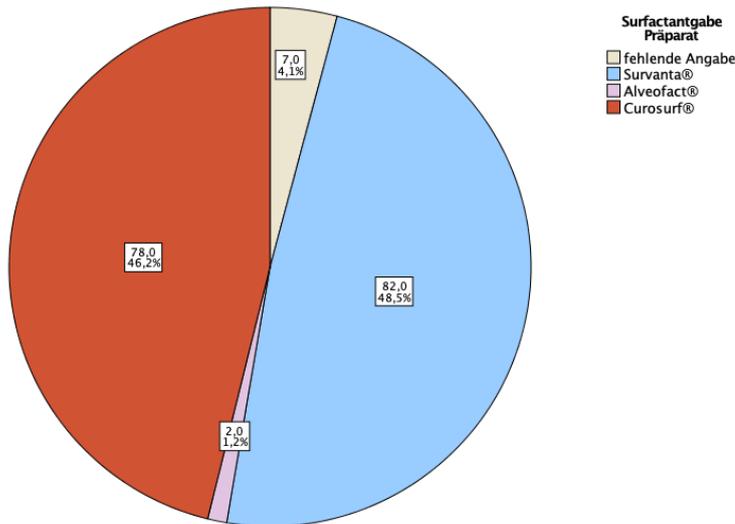
Gestationsalter	Surfactant Applikationsweg	Häufigkeit	Prozente
22 - 24 SSW	Endotrachealtubus	5	16,1 %
	LISA	26	83,9 %
	Gesamt	31	100,0 %
25 - 26 SSW	Endotrachealtubus	2	8,3 %
	LISA	22	91,7 %
	Gesamt	24	100,0 %
27 - 29 SSW	Endotrachealtubus	1	2,9 %
	LISA	33	97,1 %
	Gesamt	34	100,0 %
≥ 30 SSW	Endotrachealtubus	4	5,0 %
	LISA	76	95,0 %
	Gesamt	80	100,0 %

Der Surfactant-Applikationsweg war abhängig vom kindlichen Gestationsalter ($p = 0,001$ mit Gestationsalter abgeschnitten).

- ◇ Bis einschließlich 26 SSW erhielten 12,7 % der FG eine invasive Applikation und 87,3 % eine LISA-Gabe. Reifere FG > 26 SSW wurden nur in 4,4 % via invasiver und in 95,6 % via der wenig invasiven LISA-Prozedur therapiert.
- ◇ Der invasive Applikationsweg war eher bei sehr unreifen FG mit 22 bis 24 SSW (16,1 %, 5 FG) und bei reiferen FG indiziert. FG mit 28 bis 32 SSW wurden ausnahmslos via LISA-Applikation therapiert (ebenso mit 24, 26 und 35 SSW). Die LISA-Gabe war insgesamt in allen Gestationsaltersgruppen überwiegend vertreten und war mit steigendem Gestationsalter zunehmend indiziert: So erhielten FG ≤ 26 SSW in 87,3 % und FG > 26 SSW in 95,6 % eine LISA-Applikation.

4.6.4. Surfactant Präparate

Abb. 19 Surfactant Präparate



4.6.5. Surfactant Dosis

Tab. 24 Dosis Surfactant (mg/kg KG)

N	Gültig	160
	fehlende Angabe	9
Mittelwert		213,4
Std.-Abweichung		101,1
Minimum		47,65
Maximum		505,26

Tab. 25 Dosis Surfactant (mg/kg KG) nach Gestationsalter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
≤ 26 SSW	50	86,21	505,26	224,05	107,84
> 26 SSW	110	47,65	393,85	208,55	97,94

4.6.6. Respiratorische Therapie unter Applikation

Tab. 26 Respiratorische Therapie unter Applikation

	Häufigkeit	Prozente
CPAP	149	88,2 %
Invasive HFO-Beatmung	9	5,3 %
HFO-CPAP	7	4,1 %
Invasive Beatmung/(S)IMV	1	0,6 %
fehlende Angabe	3	1,8 %
Gesamt	169	100,0 %

Eine invasive HFO-Beatmung war mit 10,9 % insbesondere bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW notwendig. Mit steigendem Gestationsalter war sie nur noch in 2,6 % indiziert. Äquivalent verhielt sich die Entwicklung des Einsatzes einer HFO-CPAP-Therapie. Eine reine CPAP-Beatmungstherapie wurde zunehmend mit steigendem Gestationsalter verabreicht. Alle FG mit einer invasiven Surfactant-Gabe mussten invasiv beatmet werden (12 Fälle). Eine reine

CPAP-Therapie stellte bei diesem Applikationsweg keine ausreichende Beatmungstherapie dar.

Tab. 27 Respiratorische Therapie unter Applikation nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	fehlende Angabe	2	3,6 %
	Invasive HFO-Beatmung	6	10,9 %
	HFO-CPAP	6	10,9 %
	CPAP	41	74,5 %
	Gesamt	55	100,0 %
> 26 SSW	fehlende Angabe	1	0,9 %
	Invasive HFO-Beatmung	3	2,6 %
	Invasive Beatmung/(S)IMV	1	0,9 %
	HFO-CPAP	1	0,9 %
	CPAP	108	94,7 %
	Gesamt	114	100,0 %

4.6.7. Komplikationen unter Applikation

4.6.7.1. Überblick

Tab. 28 Komplikationen unter Applikation

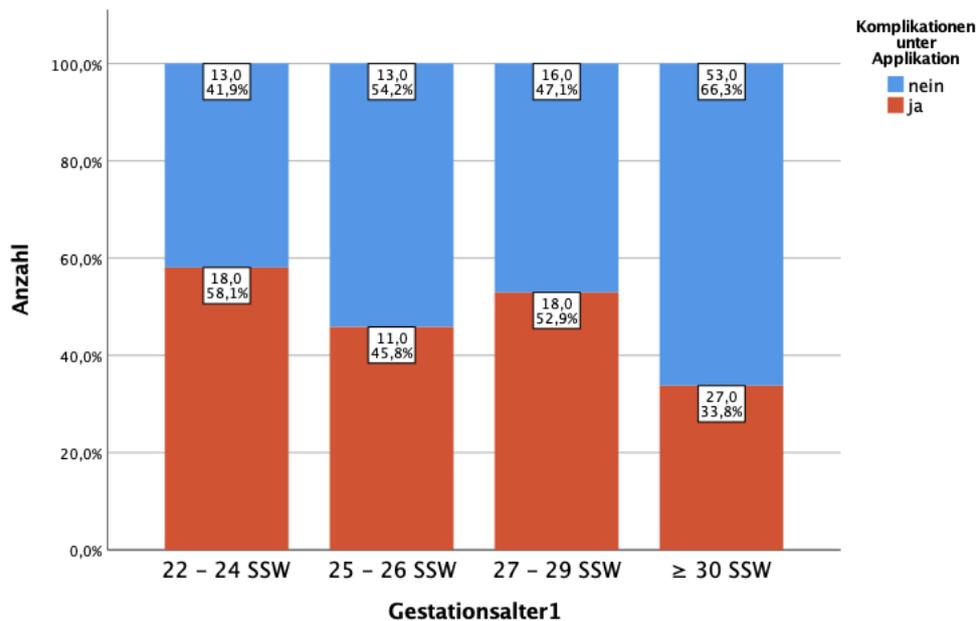
	Häufigkeit	Prozent der Fälle mit Komplikationen	Prozent von allen Fällen
Entsättigung	54	73,0 %	32,0 %
Reflux des Surfactant	19	25,7 %	11,2 %
Apnoe	8	10,8 %	4,7 %
Bradykardie	8	10,8 %	4,7 %
Unsichere Lage oder anfängliche Fehllage des Katheters	2	2,7 %	1,2 %
Hochwürgen der Magensonde	2	2,7 %	1,2 %
Bradypnoe	1	1,4 %	0,6 %
Gesamt	94	127,0 %	55,6 %

Im Rahmen der Surfactant-Therapie kam es während oder unmittelbar nach der Applikation in 43,8 % bei 74 FG zu insgesamt 94 Komplikationen. Die häufigste Komplikation machte eine Entsättigung aus. Bei den restlichen 56,2 % (95 FG) verlief die Gabe komplikationslos.

4.6.7.2. Komplikationen unter Applikation in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Die Komplikation, die während oder unmittelbar nach der Surfactant-Applikation auftraten, waren statistisch signifikant abhängig vom kindlichen Gestationsalter ($p = 0,035$, mit Gestationsalter abgeschnitten). Diese traten insbesondere bei sehr kleinen FG auf, wobei sehr kleine FG ≤ 26 SSW noch in 52,7 % und reifere FG > 26 SSW in 39,5 % davon betroffen waren.

Abb. 20 Komplikationen unter Applikation nach Gestationsalter



4.6.7.3. Komplikationen unter Applikation in Abhängigkeit vom Applikationsweg

Bei einer Surfactant-Gabe über LISA (44,6 %) traten im Vergleich zur invasiven Gabe (33,3 %) mehr Komplikationen auf, jedoch ohne statistisch signifikante Abhängigkeit ($p = 0,449$).

Tab. 29 Komplikationen unter Applikation nach Applikationsweg I

		Häufigkeit	Prozente
Endotrachealtubus	nein	8	66,7 %
	ja	4	33,3 %
	Gesamt	12	100,0 %
LISA	nein	87	55,4 %
	ja	70	44,6 %
	Gesamt	157	100,0 %

Tab. 30 Komplikationen unter Applikation nach Applikationsweg II

		Häufigkeit	Prozent innerhalb Applikationsweg
Endotracheal-tubus	Entsättigung	4	33,3 %
	Gesamt	4	33,3 %
LISA	Entsättigung	50	31,9 %
	Reflux des Surfactant	19	12,1 %
	Apnoe	8	5,1 %
	Bradykardie	8	5,1 %
	Unsichere Lage oder anfängliche Fehllage des Katheters	2	1,3 %
	Hochwürgen der Magensonde	2	1,3 %
	Bradypnoe	1	0,6 %
	Gesamt	90	57,1 %

4.6.8. Behandlung der Komplikationen unter Applikation

Tab. 31 Behandlung der Komplikationen unter Applikation

	Häufigkeit	Prozent der Fälle innerhalb Komplikationsbehandlung
FiO ₂ - und Flow-Erhöhung	51	75,0 %
Flow-Erhöhung	7	10,3 %
Erneute Applikation via LISA	3	4,4 %
Repositionierung des Katheters	2	2,9 %
Stopp der Applikation	2	2,9 %
Kurzzeitige Bebeutelung	2	2,9 %
Intubation mit künstlicher Beatmung	1	1,5 %
Kurzfristige Maskenbeatmung	1	1,5 %
Gesamt	69	101,5 %

4.6.9. Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe

Die Beatmungsstunden bis zur ersten Extubation bei einer invasiven Surfactant-Applikation mitsamt invasiven und nicht-invasiven Beatmungsstunden wurden erfasst. Alle FG mit einer invasiven Gabe wurden maschinell beatmet. Insgesamt erhielten damit 7,1 % der FG aus dem untersuchten Patientenkollektiv eine invasive Beatmungstherapie.

**Tab. 32 Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe
(Tage:Stunden:Minuten)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	12	03:31	20 10:31	3 16:32	5 14:21
Invasive + nicht-invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	12	03:45	20 10:51	3 18:11	5 13:33

**Tab. 33 Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe nach Gestationsalter
(Tage:Stunden:Minuten)**

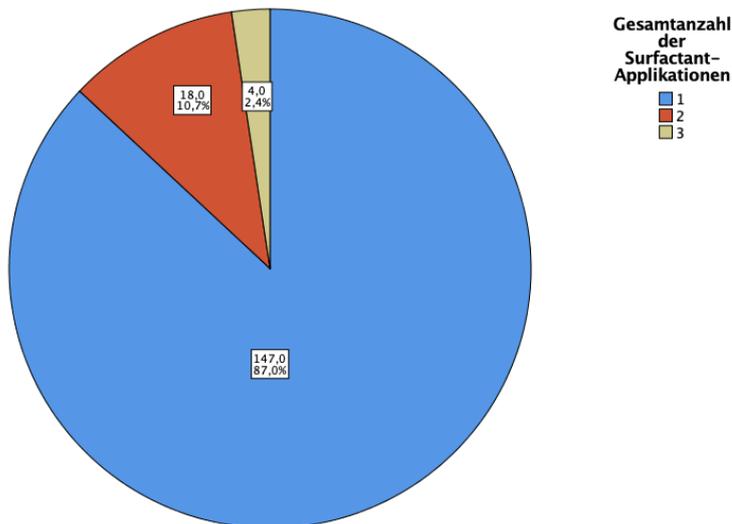
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
≤ 26 SSW Invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	7	10:25	20 10:31	5 15:38	6 19:10
Invasive + nicht-invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	7	11:17	20 10:51	5 15:56	6 19:09
> 26 SSW Invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	5	03:31	2 06:07	22:35	19:39
Invasive + nicht-invasive Beatmung bis zur 1. Extubation	5	03:45	2 06:27	1 02:09	18:23

Die FG wurden im Mittel 88 Stunden und 32 Minuten bis zur ersten Extubation invasiv beatmet (mit den nicht invasiven Beatmungsstunden im Mittel 91 Stunden und 11 Minuten). In Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigte sich, dass sehr kleine FG ≤ 26 SSW im Mittel 135 Stunden und 56 Minuten invasiv und nicht invasiv (invasive Beatmung davon 135 Stunden und 38 Minuten) bis zur ersten Extubation beatmet werden mussten. Reifere FG > 26 SSW hingegen erhielten lediglich 26 Stunden und 9 Minuten eine invasive und nicht invasive Beatmungstherapie (invasive Beatmung davon 22 Stunden und 35 Minuten). Sehr kleine FG

brauchten folglich eine längere Beatmungstherapie bis zur ersten möglichen Extubation als reifere FG.

4.6.10. Surfactant Folgeapplikationen

Abb. 21 Gesamtanzahl der Surfactant-Applikationen



Tab. 34 Surfactant Folgeapplikation nach Gestationsalter

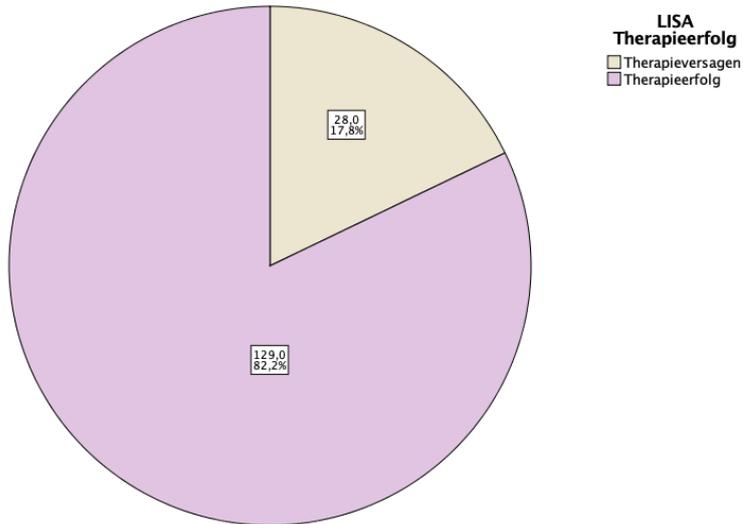
		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	nein	41	74,5 %
	ja	14	25,5 %
	Gesamt	55	100,0 %
> 26 SSW	nein	106	93,0 %
	ja	8	7,0 %
	Gesamt	114	100,0 %

Eine einzelne Surfactant-Applikation stellte bei 87 % der FG eine ausreichende Therapie dar, bei 13 % war hingegen eine Folgeapplikation indiziert. Insgesamt erhielten 10,7 % eine Zweitgabe, 2,4 % benötigten eine dritte Gabe. Eine Folgeapplikation war eher bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW notwendig (25,5 %). Ab einem Gestationsalter > 26 SSW bestand lediglich bei 7 % eine Indikation für eine Folgegabe. Während sehr kleine FG aus der Gruppe 1 in 32,3 % betroffen waren, benötigten reifere FG ab ≥ 30 SSW lediglich in 2,5 % eine weitere Applikation, bei 97,5 % dieser Gestationsaltersgruppe war eine Gabe im Rahmen der Surfactant-Therapie ausreichend. Insgesamt bestand zwischen der Indikation für eine Folgeapplikation eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Gestationsalter mit $p < 0,001$.

4.6.11. Therapieerfolg bei der Surfactant-Applikation über LISA

4.6.11.1. Überblick

Abb. 22 Therapieerfolg bei LISA

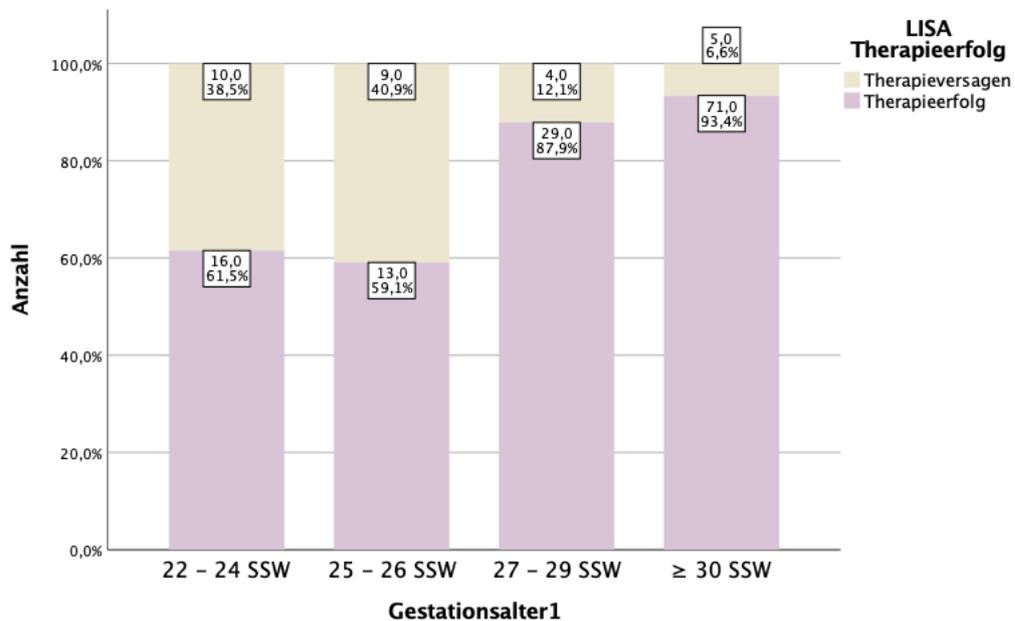


4.6.11.2. Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Tab. 35 Therapieerfolg bei LISA nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	Therapieversagen	19	39,6 %
	Therapieerfolg	29	60,4 %
	Gesamt	48	100,0 %
> 26 SSW	Therapieversagen	9	8,3 %
	Therapieerfolg	100	91,7 %
	Gesamt	109	100,0 %

Abb. 23 Therapieerfolg bei LISA nach Gestationsalter



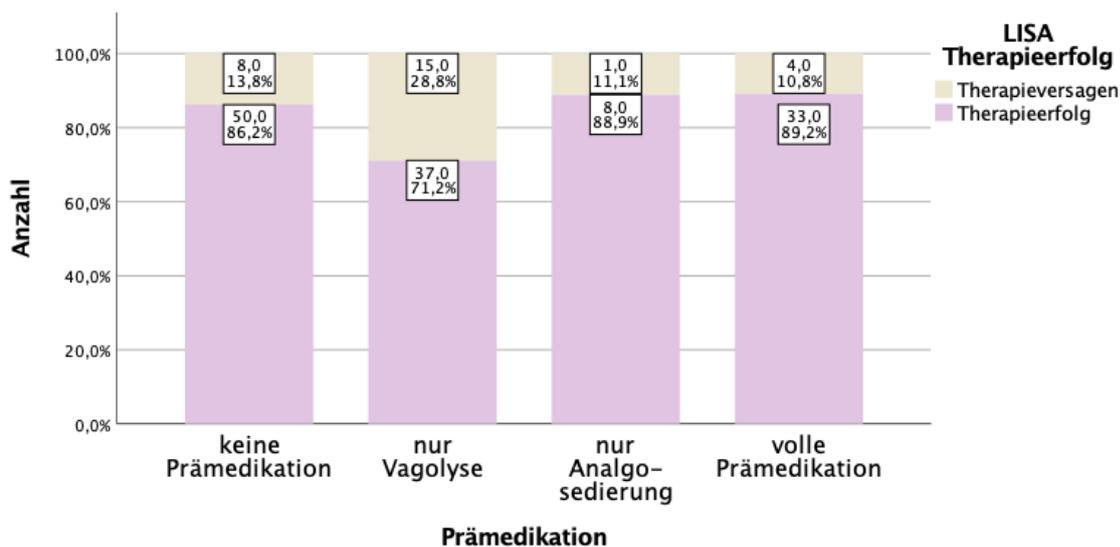
Der Therapieerfolg bei LISA war statistisch signifikant abhängig vom kindlichen Gestationsalter ($p < 0,001$). Mit steigendem Gestationsalter war eine deutliche Tendenz für einen Therapieerfolg zu erkennen, wobei dieser bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW noch bei 60,4 % und bei reiferen FG > 26 SSW bei 91,7 % lag. Konkreter lag der Therapieerfolg bei sehr kleinen FG mit 22 bis 24 SSW noch bei 61,5 % und bei reiferen FG ≥ 30 SSW schließlich bei 93,4 %. Zu einem Therapieversagen bei der LISA-Prozedur kam es mit 39,6 % also eher bei kleineren FG ≤ 26 SSW (8,3 % bei FG > 26 SSW).

4.6.11.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie

Tab. 36 Therapieerfolg bei LISA nach Prämedikation

		Häufigkeit	Prozente
fehlende Angabe keine Prämedikation	Therapieerfolg	1	100,0 %
	Therapieversagen	8	13,8 %
	Therapieerfolg	50	86,2 %
Gesamt		58	100,0 %
Prämedikation	Therapieversagen	20	20,4 %
	Therapieerfolg	78	79,6 %
	Gesamt	98	100,0 %

Abb. 24 Therapieerfolg bei LISA nach Prämedikation



Der Therapieerfolg bei LISA war weder von einer Verabreichung einer Prämedikation ($p = 0,298$) noch von einer konkreten Prämedikationstherapie abhängig ($p = 0,088$). Trotzdem ließen sich folgende Tendenzen herausstellen:

- ◇ Die **volle Prämedikation** stellte sich als die günstigste Ausprägung einer Prämedikationstherapie in Hinblick auf den Therapieerfolg mit 89,2 % bei der LISA-Applikation dar ($p = 0,066$).
- ◇ Eine **ausschließliche Analgosedierung** war mit einem Therapieerfolg von 88,9 % ebenfalls ohne einen statistisch signifikanten Zusammenhang als gleichwertige Prämedikationsform anzusehen ($p = 0,468$).

- ◇ Während sich der höchste Anteil eines Therapieversagens mit statistisch signifikantem Niveau mit 28,8 % bei einer **ausschließlichen Vagolyse** zeigte ($p = 0,028$), konnte das geringste Therapieversagen mit 10,8 % hingegen bei einer vollen Prämedikation dargestellt werden.

Abb. 25 Therapieerfolg bei LISA nach Vagolyse

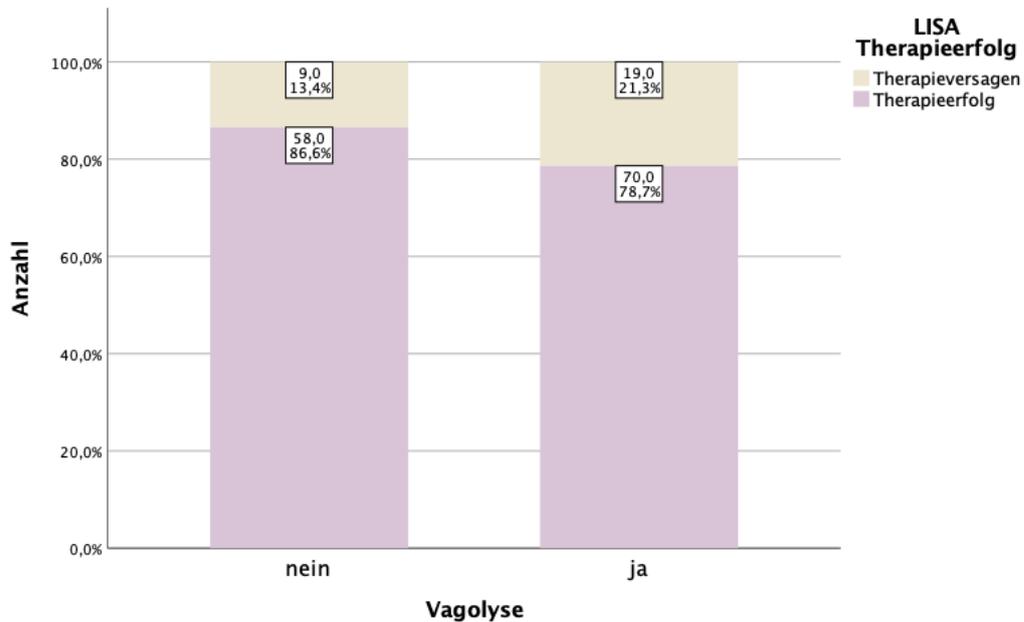
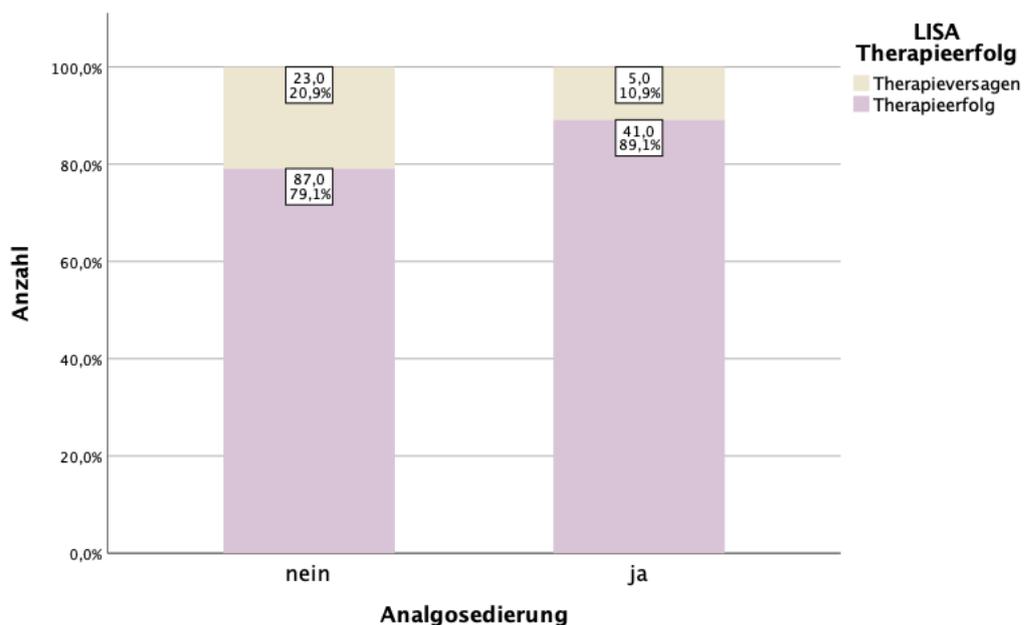


Abb. 26 Therapieerfolg bei LISA nach Analgosedierung

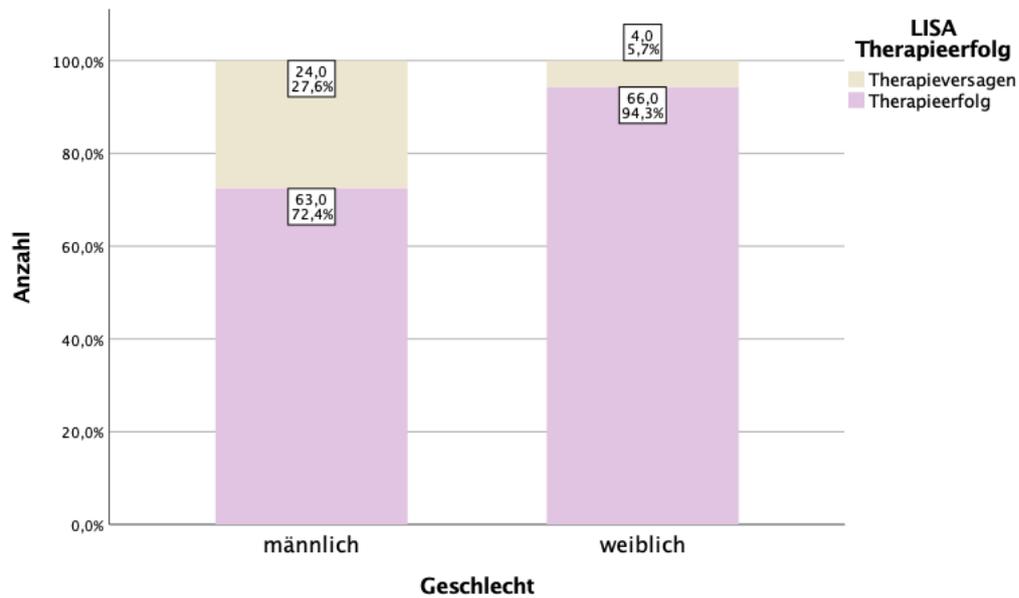


4.6.11.4. Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Therapieerfolg bei LISA war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant abhängig vom kindlichen Geschlecht. Unabhängig von dem Gestationsalter war die LISA-Applikation bei dem

weiblichen Geschlecht erfolgreicher. So zeigte sich ein Therapieerfolg bei sehr kleinen FG \leq 26 SSW in 78,6 % (weiblich) gegenüber 52,9 % (männlich) und bei reiferen FG $>$ 26 SSW in 98,2 % (weiblich) gegenüber 84,9 % (männlich).

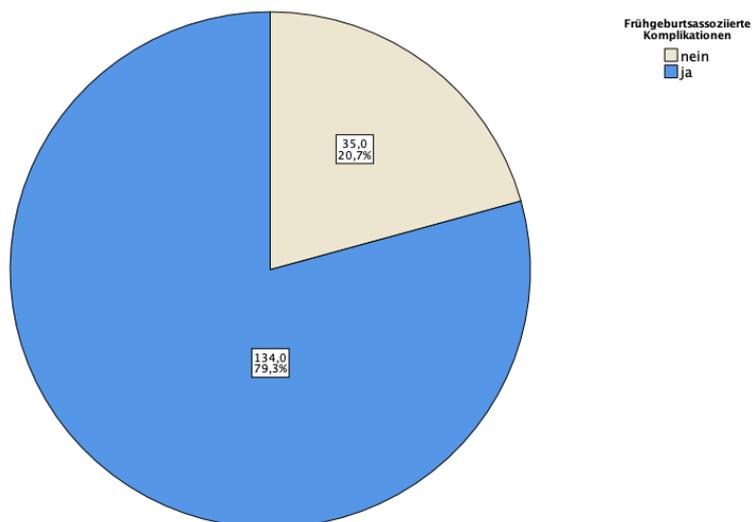
Abb. 27 Therapieerfolg bei LISA nach Geschlecht



4.7 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen

4.7.1. Überblick

Abb. 28 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen

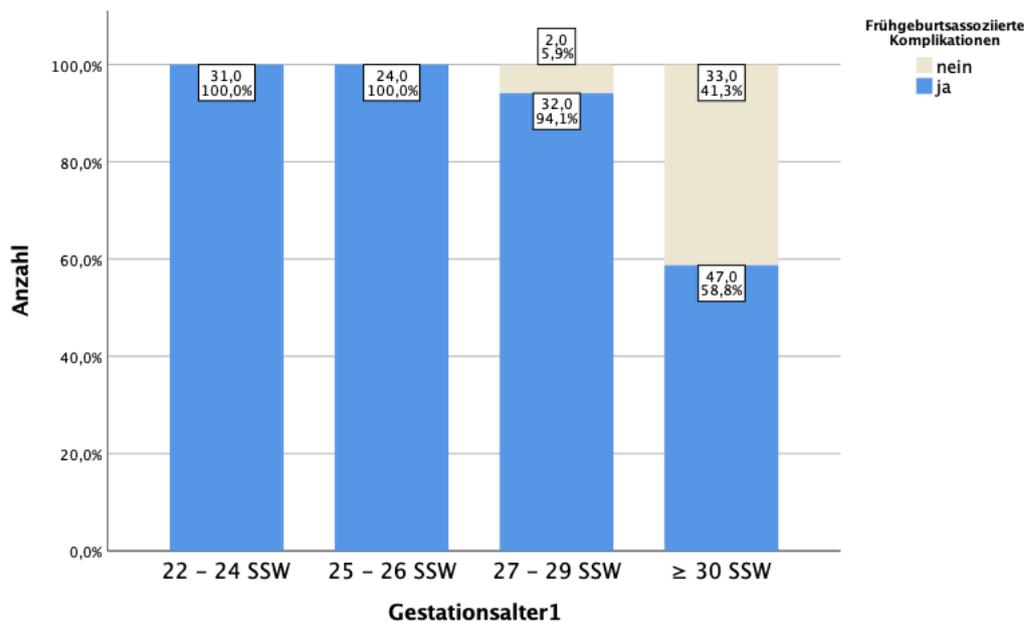


4.7.2. Frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit

vom Gestationsalter

Frühgeburtsassoziierte Komplikationen waren mit $p < 0,001$ statistisch signifikant vom Gestationsalter abhängig. Während sehr kleine FG ≤ 26 SSW diese ausnahmslos aufwiesen, waren reifere FG > 26 SSW noch in 69,3 % betroffen. Mit einem Gestationsalter ≥ 30 SSW überlebten 41,3 % der FG ohne eine frühgeburtsassoziierte Komplikation.

Abb. 29 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter



Tab. 37 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter

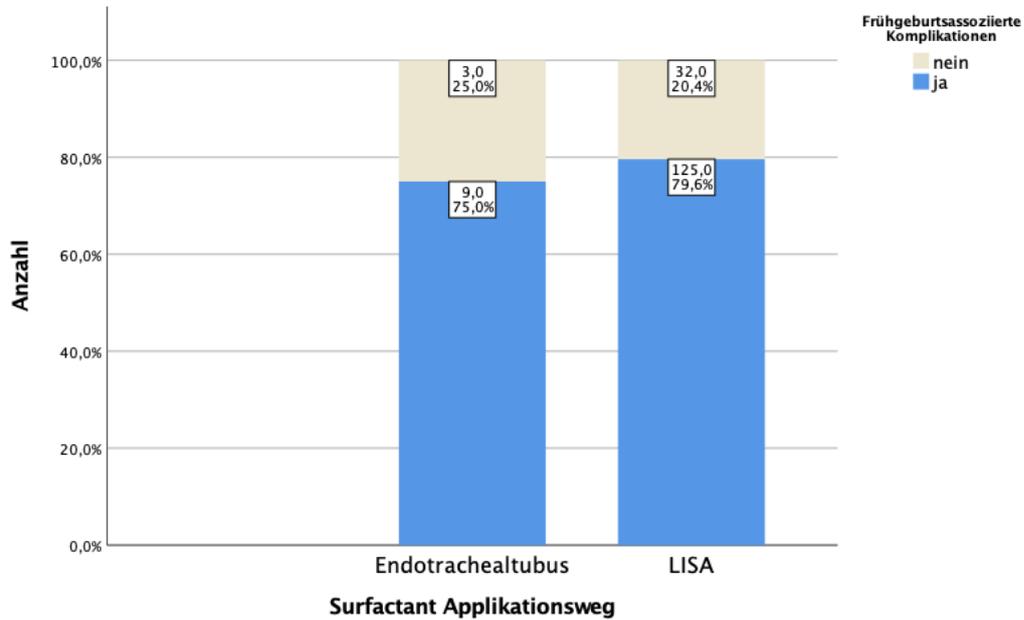
		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	ja	55	100,0%
> 26 SSW	nein	35	30,7 %
	ja	79	69,3 %
	Gesamt	114	100,0 %

4.7.3. Frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit

vom Applikationsweg

FG mit einer LISA-Applikation wiesen mit 79,6 % geringfügig mehr Komplikationen auf, vs. 75 % bei einer invasiven Gabe. Eine statistische Signifikanz konnte in diesem Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden ($p = 0,704$).

Abb. 30 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg



4.7.4. Häufigkeiten der einzelnen frühgeburtsassoziierten Komplikationen

Tab. 38 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen)

Komplikation	Häufigkeit	Prozent der Fälle mit Komplikation	Prozent von allen Fällen
PDA	104	77,6 %	61,5 %
ROP	89	66,4 %	52,7 %
IVH	57	42,5 %	33,7 %
BPD	33	24,6 %	19,5 %
Parenchymblutung	19	14,2 %	11,2 %
Pneumothorax	18	13,4 %	10,7 %
FIP	17	12,7 %	10,1 %
Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymblutung	8	6,0 %	4,8 %
NEC	7	5,2 %	4,1 %
Posthämorrhagischer Hydrozephalus	5	3,7 %	3,0 %
Porencephalie	0	0 %	0 %
Gesamt	357	266,3 %	211,2 %

Tab. 39 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen) nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozent der Fälle innerhalb Gestationsaltersgruppe
≤ 26 SSW	PDA	48	87,3 %
	ROP	44	80,0 %
	IVH	31	56,4 %
	BPD	29	52,7 %
	Parenchymblutung	19	34,5 %
	Pneumothorax	6	10,9 %
	FIP	17	30,9 %
	Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymblutung	8	14,5 %
	NEC	6	10,9 %
	Posthämorrhagischer Hydrozephalus	5	9,1 %
	Gesamt	213	387,3 %
> 26 SSW	PDA	56	49,1 %
	ROP	45	39,5 %
	IVH	26	22,8 %
	BPD	4	3,5 %
	Pneumothorax	12	10,5 %
	NEC	1	0,9 %
		Gesamt	144

Tab. 40 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen) nach Applikationsweg

		Häufigkeit	Prozent der Fälle der Komplikationen innerhalb Applikationsweg
Endotrachealtubus	PDA	5	55,6 %
	ROP	5	55,6 %
	IVH	4	44,4 %
	BPD	5	55,6 %
	Parenchymblutung	2	22,2 %
	Pneumothorax	3	33,3 %
	FIP	1	11,1 %
	NEC	1	11,1 %
		Gesamt	26
LISA	PDA	99	79,2 %
	ROP	84	67,2 %
	IVH	53	42,4 %
	BPD	28	22,4 %
	Parenchymblutung	17	13,6 %
	Pneumothorax	15	12,0 %
	FIP	16	12,8 %
	Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymblutung	8	6,4 %

NEC	6	4,8 %	3,8 %
Posthämorrhagischer Hydrozephalus	5	4,0 %	3,2 %
Gesamt	331	264,8 %	211,2 %

4.7.5. Einzelne frühgeburtsassoziierte Komplikationen

4.7.5.1. Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Abb. 31 PDA nach Gestationsalter

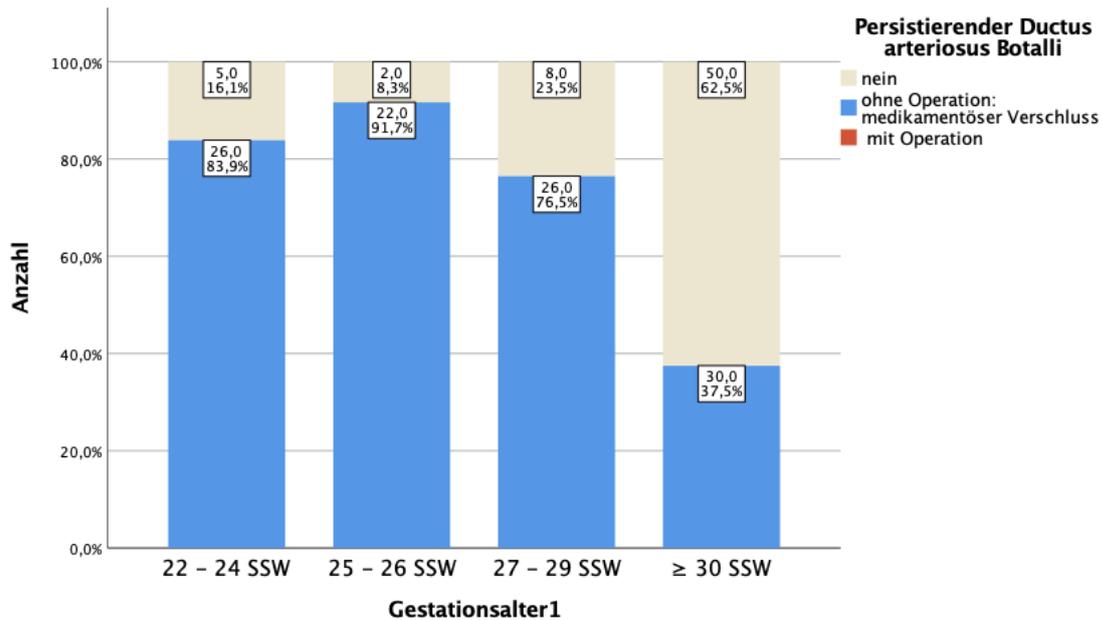
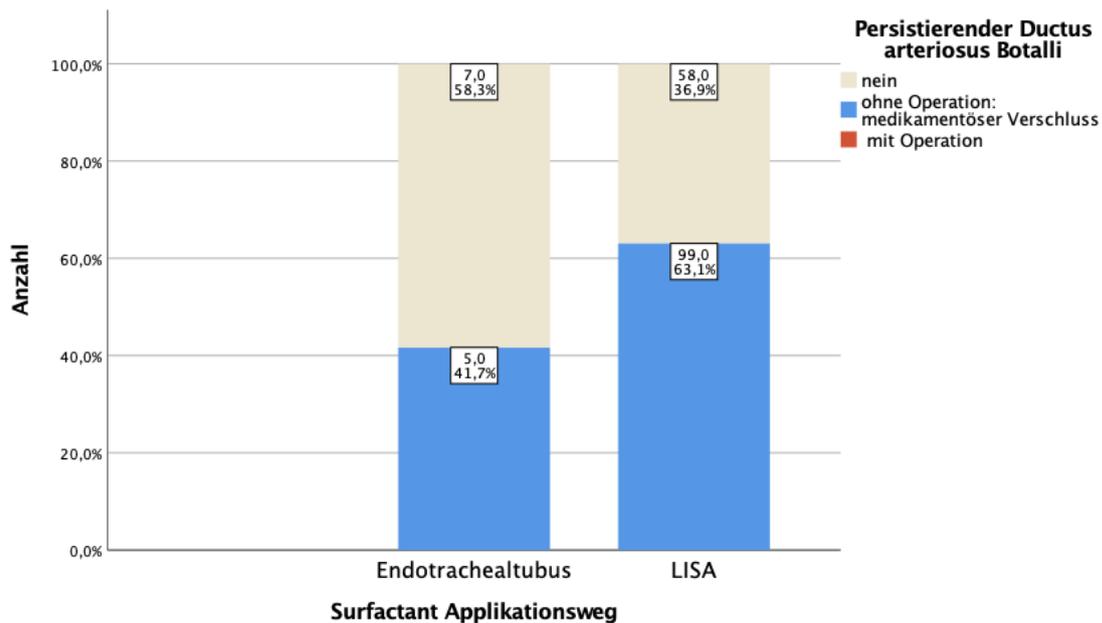


Abb. 32 PDA nach Applikationsweg



Die häufigste Komplikation stellte in 61,5 % bei 104 Kindern der persistierende Ductus arteriosus Botalli dar. Ein PDA trat insbesondere bei sehr kleinen FG auf. Eine operative

Versorgung war in keinem Fall erforderlich. Bis einschließlich 26 SSW trat ein PDA in 87,3 % und > 26 SSW in 49,1 % auf. Sowohl das Auftreten als auch die Ausprägung standen in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gestationsalter, mit jeweils $p < 0,001$. Mit dem Surfactant-Applikationsweg lag hingegen kein Zusammenhang vor (jeweils $p = 0,142$).

4.7.5.2. Retinopathia praematurorum (ROP)

Abb. 33 ROP nach Gestationsalter

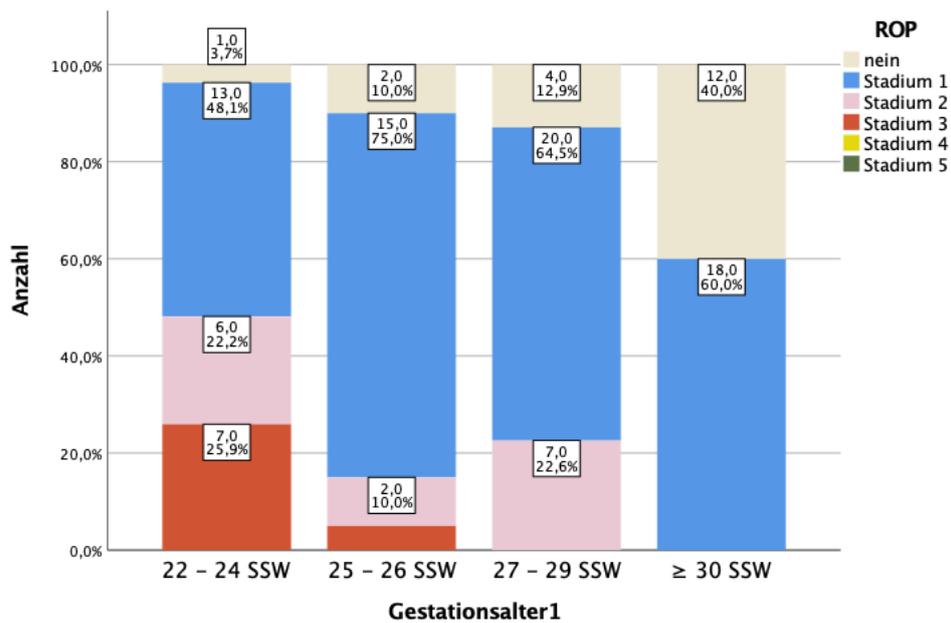
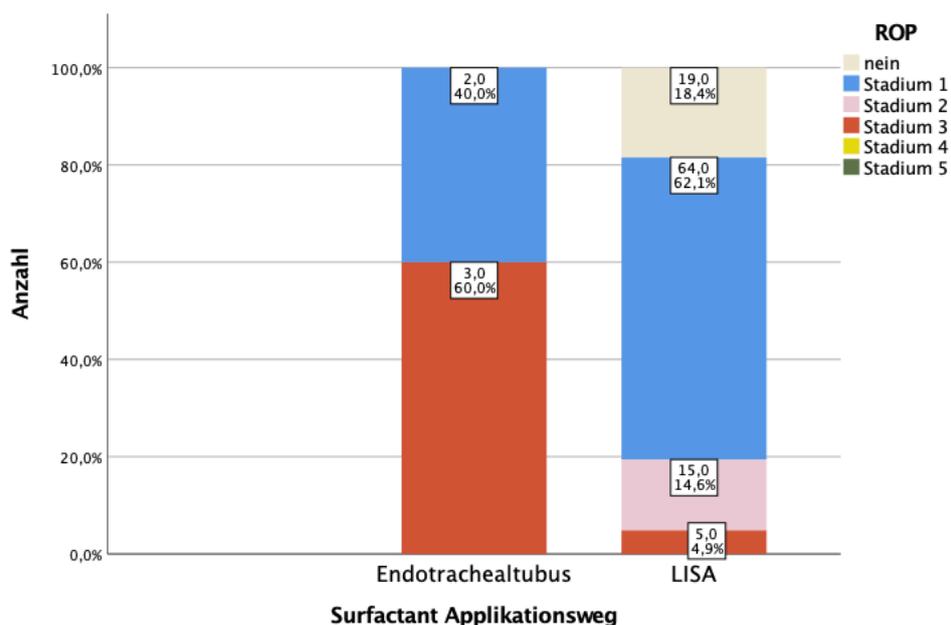


Abb. 34 ROP nach Applikationsweg

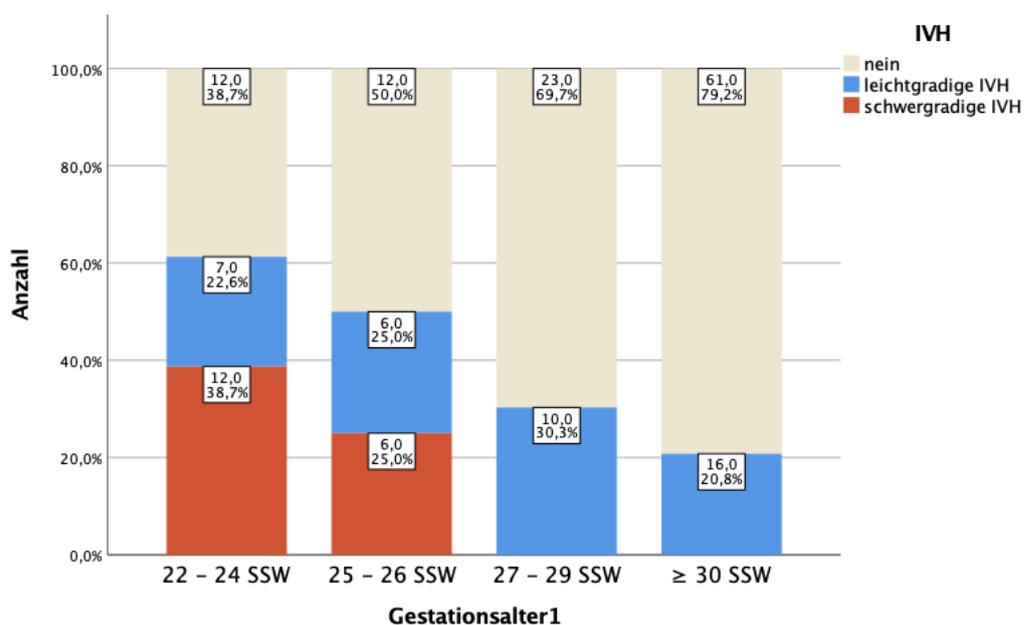


Eine ROP lag in 52,7 % bei 89 FG vor. Die Hälfte der betroffenen FG (49,7 %) war dabei von einer beidseitigen Ausprägung betroffen. Die maximale Ausprägung lag in 39,1 % bei einem Stadium 1. Lediglich 8,9 % bzw. 4,7 % wiesen ein Stadium 2 bzw. 3 auf, zu einem Stadium 4 oder 5 kam es hingegen nicht. Bei der invasiven Gabe wurde in 60 % ein Stadium 3 und bei der LISA-Gabe in 4,9 % festgestellt. Mit steigendem Gestationsalter sank das Auftreten dieser Komplikation. Mit einem Gestationsalter von ≤ 26 SSW lag eine ROP in 80 % vor, FG > 26 SSW zeigten sie nur noch in 39,5 %. Eine ROP mit Therapiebedürftigkeit lag insgesamt bei 2 FG in 1,2 % mit einem Gestationsalter von ≤ 26 SSW vor.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der jeweiligen Ausprägung einer ROP und dem Gestationsalter konnte nachgewiesen werden (jeweils $p < 0,001$). Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und dem Applikationsweg war nicht signifikant ($p = 0,429$). Es bestand jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Applikationsweg und der maximalen Ausprägung einer ROP ($p < 0,001$).

4.7.5.3. Intraventrikuläre Haemorrhagie (IVH)

Abb. 35 IVH nach Gestationsalter



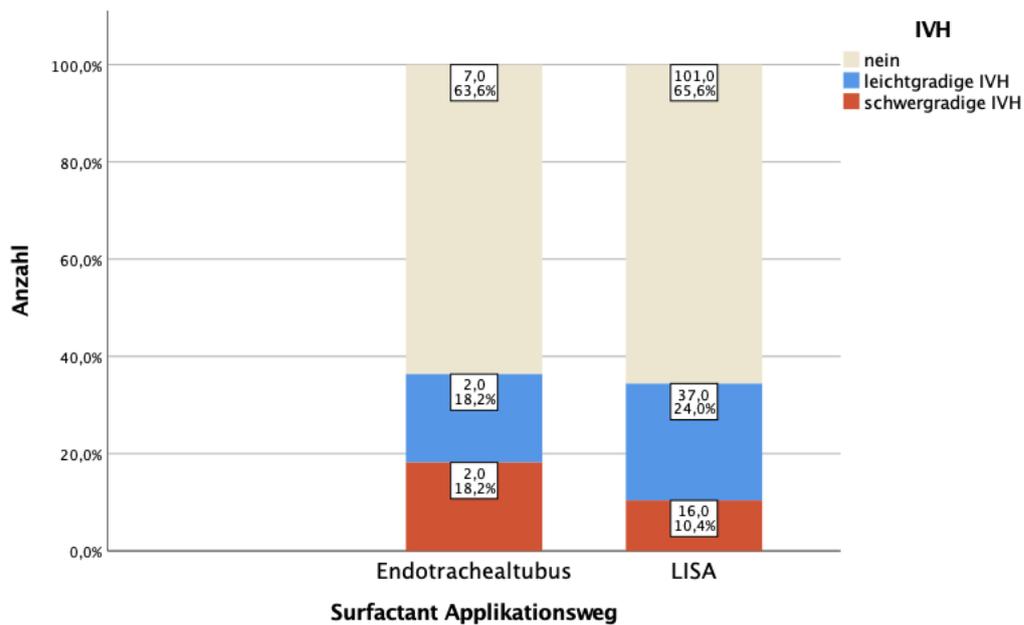
Tab. 41 Intraventrikuläre Haemorrhagie

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	nein	24	43,6 %
	leichtgradige IVH	13	23,6 %
	schwergradige IVH	18	32,7 %
	Gesamt	55	100,0 %
> 26 SSW	fehlende Angabe	4	3,5 %
	nein	84	73,7 %
	leichtgradige IVH	26	22,8 %
	Gesamt	114	100,0 %

57 FG (33,7 %) wiesen eine intraventrikuläre Haemorrhagie auf, wobei in 23,1 % eine leichtgradige und in 10,7 % eine schwergradige IVH bestand. Eine schwergradige Ausprägung trat ausschließlich bei FG \leq 26 SSW auf.

Das Auftreten und die Ausprägung einer IVH war abhängig vom Gestationsalter (jeweils $p < 0,001$). Zum Applikationsweg der Surfactanttherapie bestand sowohl zum Auftreten einer IVH ($p = 0,976$) als auch zur Ausprägung jeweils keine statistische Signifikanz ($p = 0,843$).

Abb. 36 IVH nach Applikationsweg



4.7.5.4. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

An einer bronchopulmonalen Dysplasie erkrankten 33 FG (19,5 %) des untersuchten FG-Kollektivs. Dabei überlebte 80,3 % der LISA Gruppe und 50 % der invasiven Gruppe ohne eine BPD. Die Komplikation trat mit 52,7 % insbesondere bei sehr kleinen FG \leq 26 SSW auf, vs. 3,5 % $>$ 26 SSW. Eine moderate bis schwere BPD trat in der invasiven Gruppe 16,7 % und in der LISA-Gruppe in 6,4 % auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gestationsalter lag sowohl beim Auftreten ($p < 0,001$) als auch bei dem Ausprägungsgrad der BPD vor ($p < 0,001$). Im Zusammenhang von Auftreten ($p = 0,045$) und Ausprägungsgrad ($p = 0,038$) einer BPD mit dem Surfactant-Applikationsweg konnte ebenfalls eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Abb. 37 BPD nach Gestationsalter

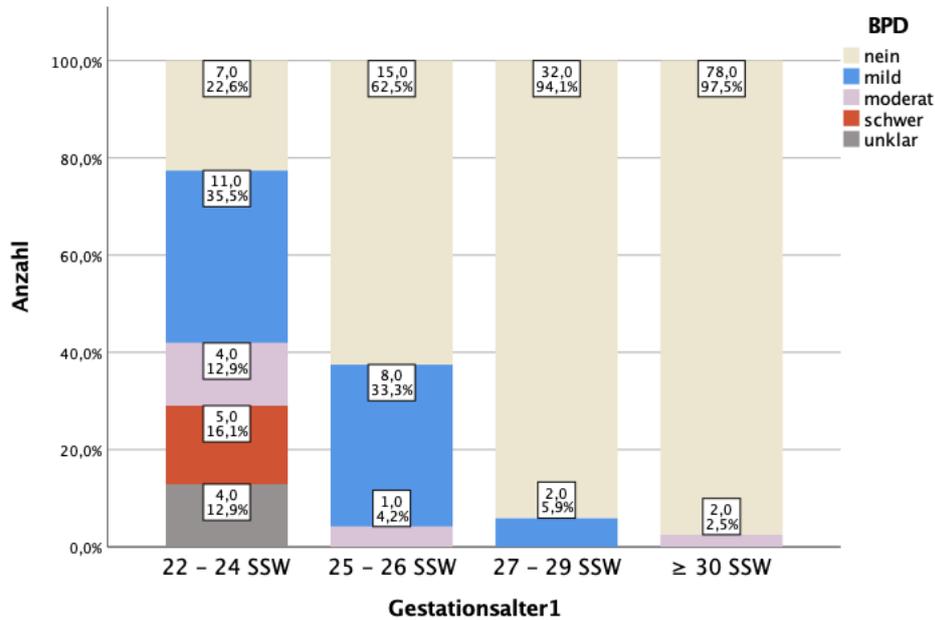
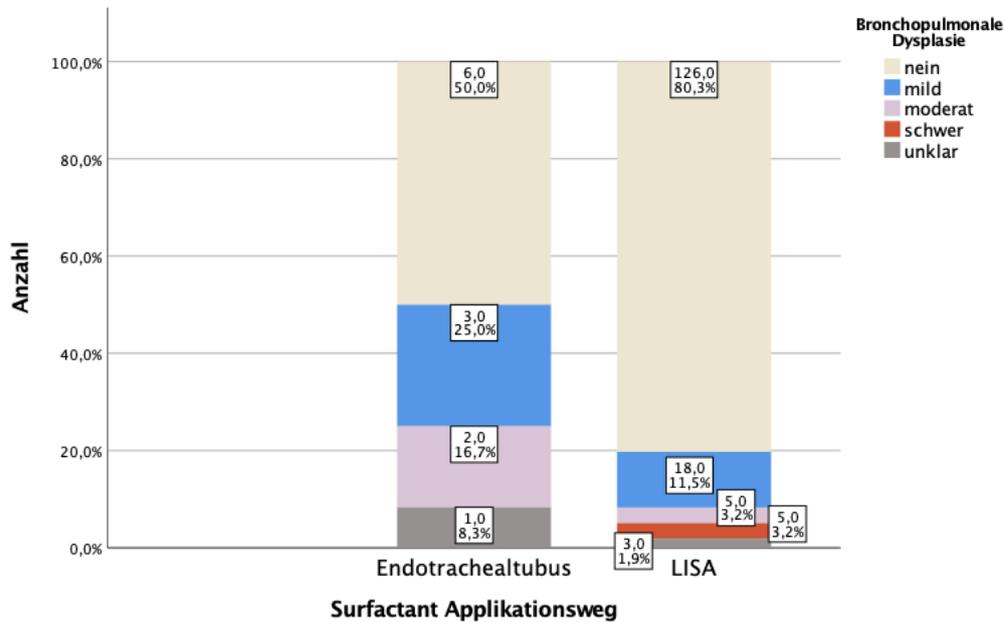


Abb. 38 BPD nach Applikationsweg



Tab. 42 Bronchopulmonale Dysplasie

	Häufigkeit	Prozente
nein	132	78,1 %
mild	21	12,4 %
moderat	7	4,1 %
schwer	5	3,0 %
unklar	4	2,4 %
Gesamt	169	100,0 %

4.7.5.5. Parenchymblutung

Zu einer Parenchymblutung kam es in 11,2 % bei 19 FG. Ausschließlich sehr kleine FG ≤ 26 SSW entwickelten diese Komplikation, wobei bei der invasiven Surfactantgabe 18,2 % und bei der LISA-Gabe 11 % betroffen waren. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Parenchymblutung und dem Gestationsalter lag vor ($p < 0,001$), jedoch nicht zum Surfactant-Applikationsweg ($p = 0,473$).

Abb. 39 Parenchymblutung nach Gestationsalter

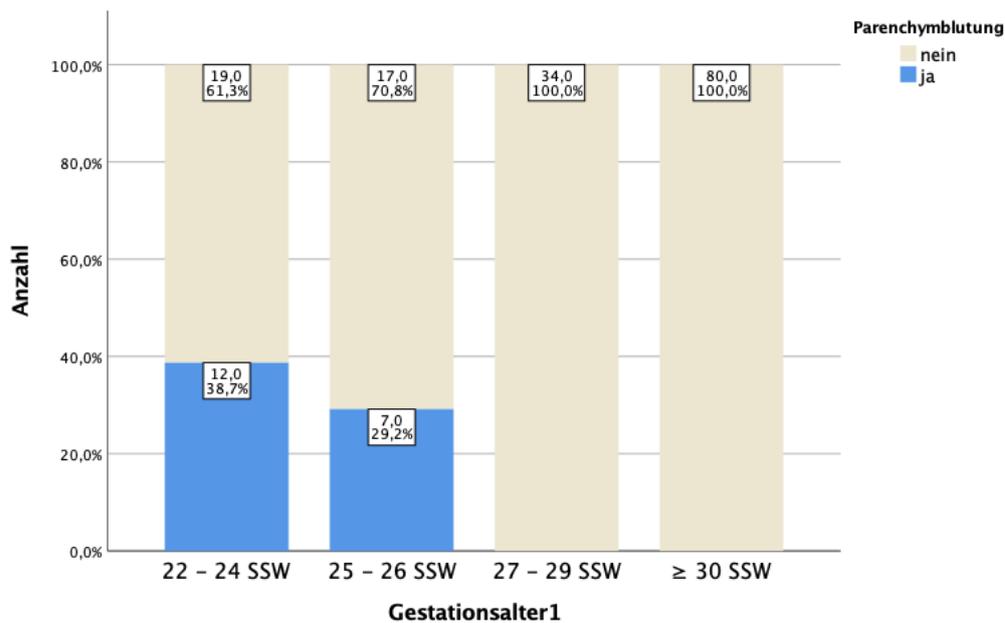
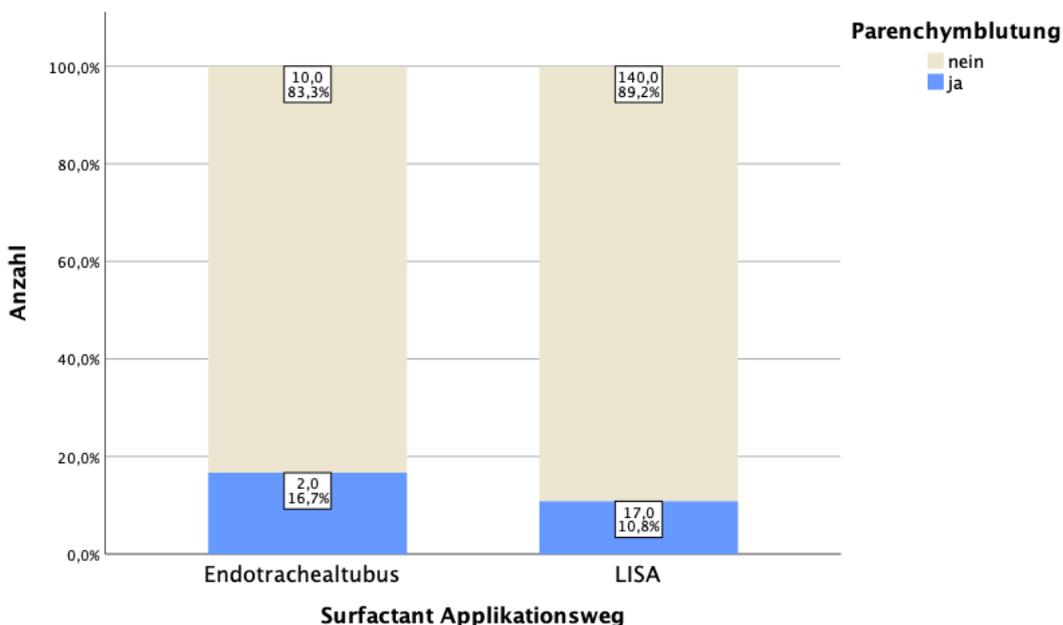


Abb. 40 Parenchymblutung nach Applikationsweg



4.7.5.6. Pneumothorax

Abb. 41 Pneumothorax nach Gestationsalter

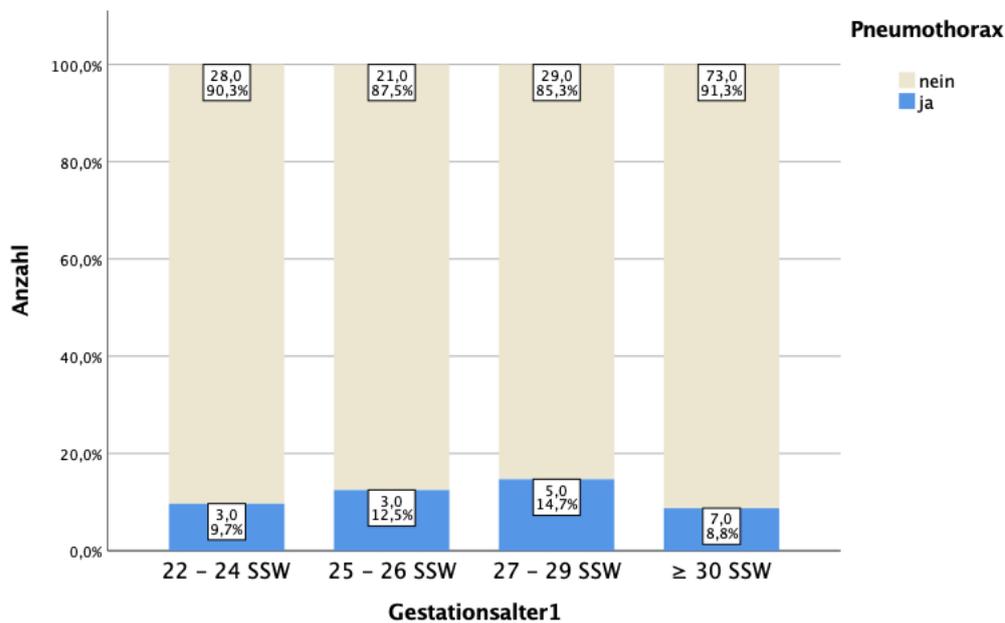
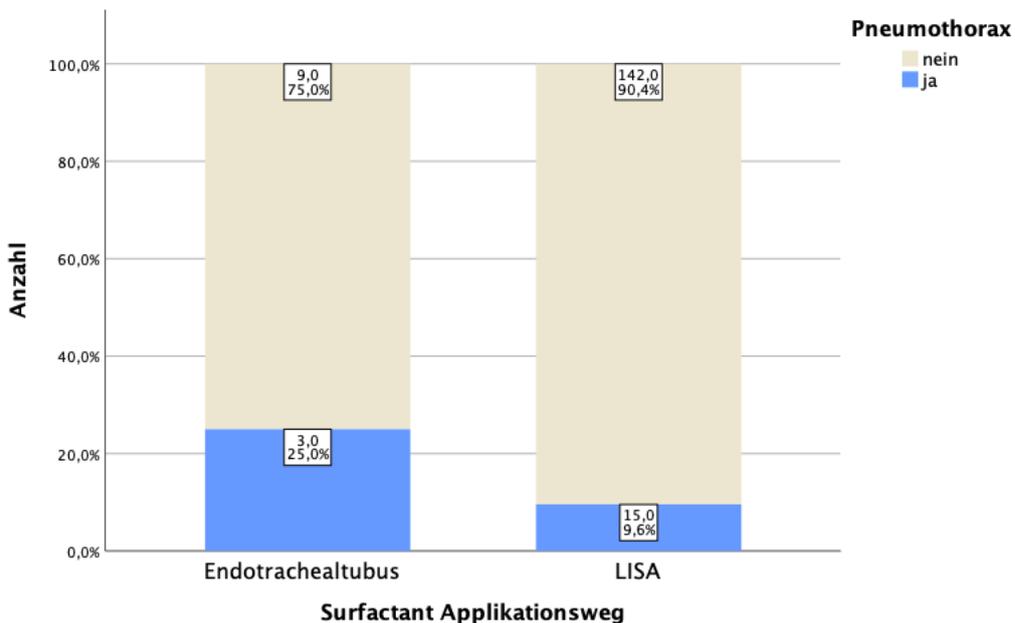


Abb. 42 Pneumothorax nach Applikationsweg



18 FG (10,7 %) entwickelten einen Pneumothorax, wobei 10,9 % der sehr kleinen FG ≤ 26 SSW und 10,5 % > 26 SSW betroffen waren. Es bestand eine Tendenz zum invasiven Applikationsweg, wobei aus dieser Gruppe 25 % FG und lediglich 9,6 % aus der LISA-Gruppe erkrankten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Komplikation und dem kindlichen Gestationsalter ($p = 0,799$) bzw. dem Applikationsweg ($p = 0,095$) konnte nicht dargestellt werden.

4.7.5.7. Fokale intestinale Perforation (FIP)

Abb. 43 FIP nach Gestationsalter

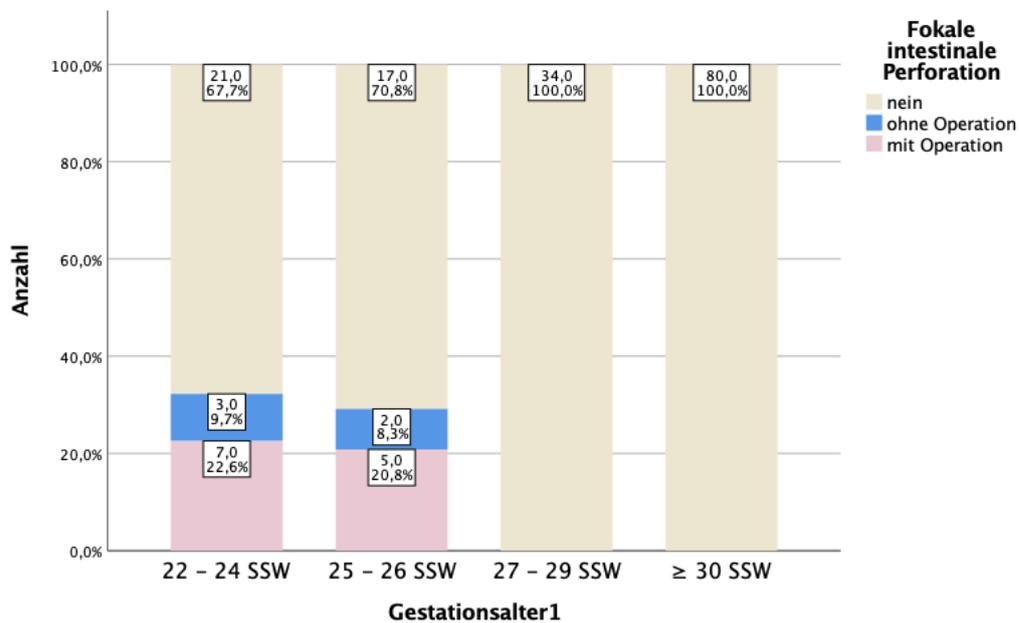
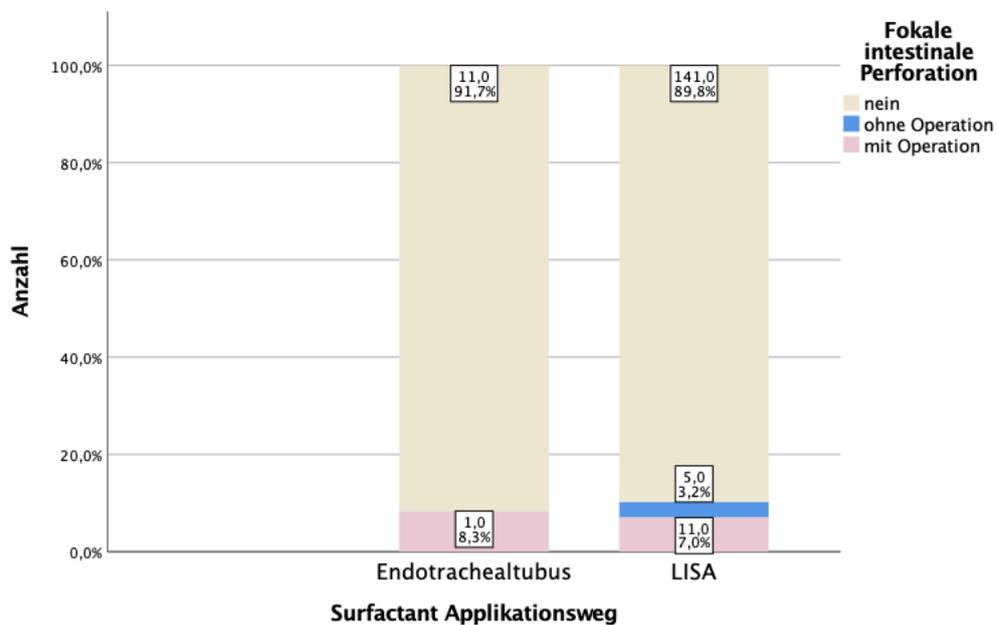


Abb. 44 FIP nach Applikationsweg



Eine fokale intestinale Perforation entwickelten 17 FG des untersuchten Patientenkollektivs (10,1 %), wobei eine operative Versorgung in 7,1 % indiziert war. Die von einer FIP betroffenen FG waren zwischen 22 und 26 SSW alt, ab der 27. SSW trat diese Komplikation hingegen nicht mehr auf. Das Auftreten dieser Komplikation als auch der Ausprägungsgrad standen mit dem kindlichen Gestationsalter in einem statistisch signifikanten Zusammenhang (jeweils $p < 0,001$). Keine statistische Signifikanz konnte demgegenüber mit dem Surfactant-Applikationsweg hergestellt werden (Auftreten $p = 0,837$, Ausprägungsgrad $p = 0,813$).

4.7.5.8. Nekrotisierende Enterocolitis (NEC)

Abb. 45 NEC nach Gestationsalter

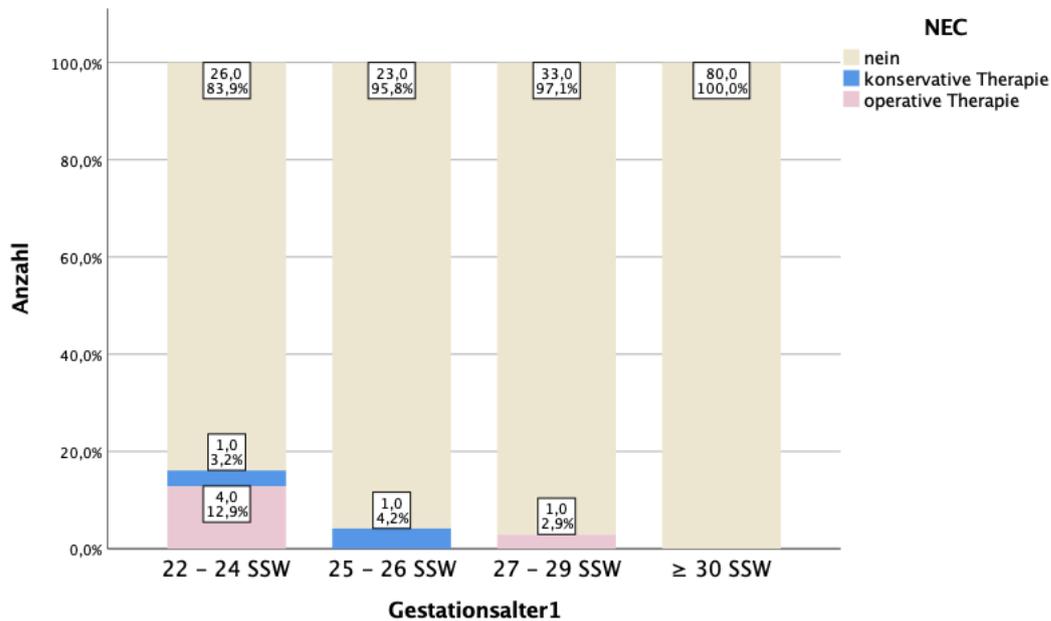
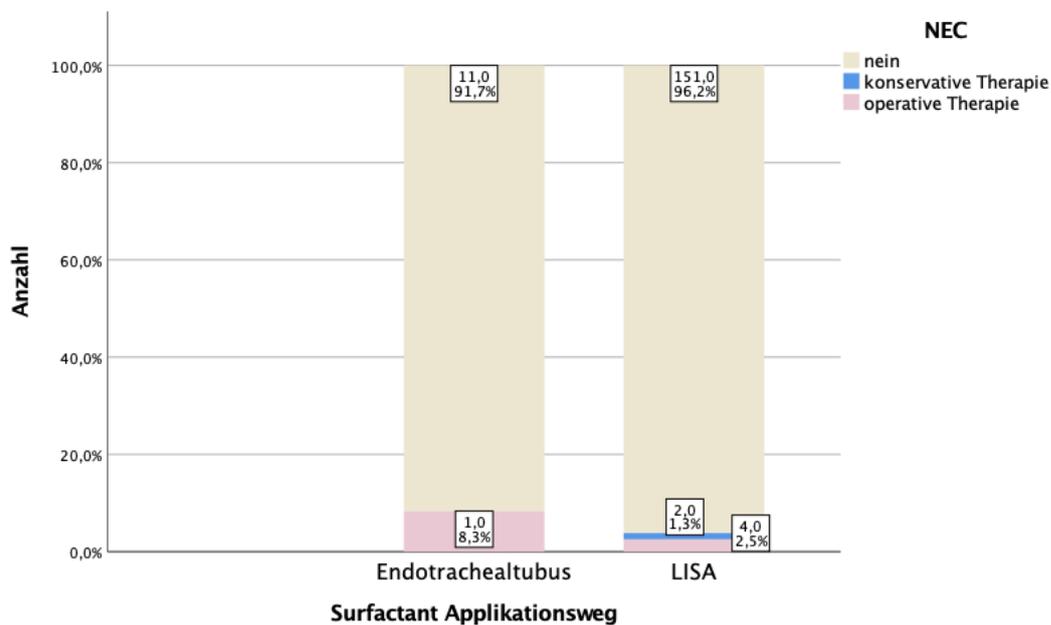


Abb. 46 NEC nach Applikationsweg



7 FG (4,1 %) erkrankten an einer nekrotisierenden Enterocolitis. Insgesamt war eine konservative Therapie bei 2 FG in 1,2 % und eine operative Therapie bei 5 FG in 3 % notwendig, wobei davon ein chirurgisch versorgtes Kind mit einem Gestationsalter von 22 SSW ein Kurzdarmsyndrom erlitt und damit eine schwere NEC aufwies. Zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten ($p = 0,002$) und dem Ausprägungsgrad ($p = 0,006$) lag ein statistisch signifikanter Zusammenhang vor. Hinsichtlich des Applikationsweges konnte

hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (Auftreten $p = 0,450$, Ausprägungsgrad $p = 0,487$).

4.7.5.9. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Abb. 47 PVL nach Gestationsalter

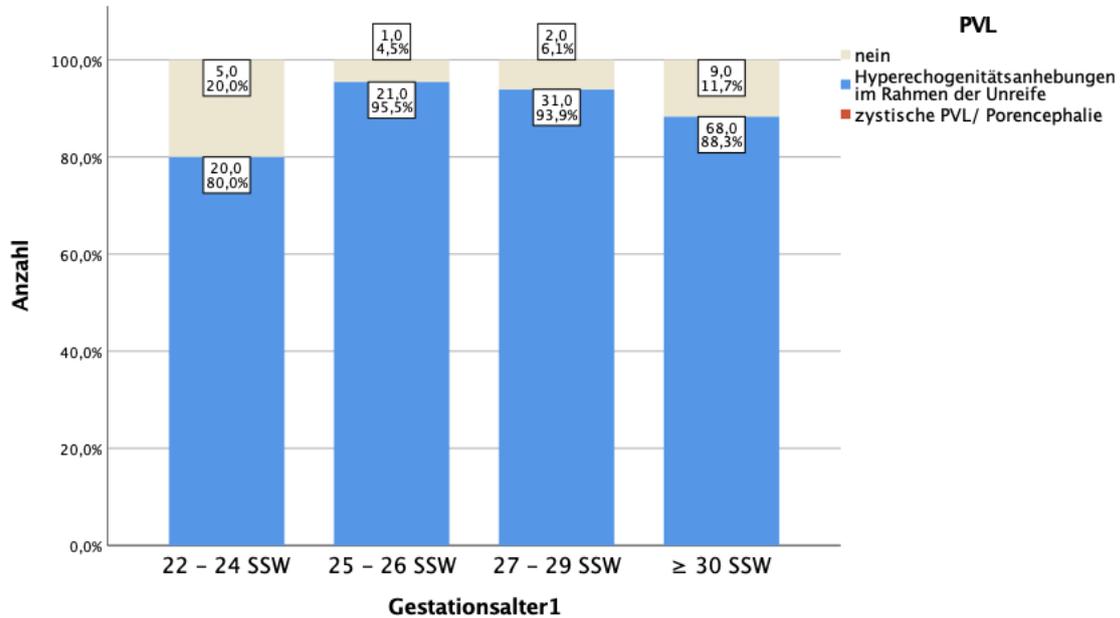
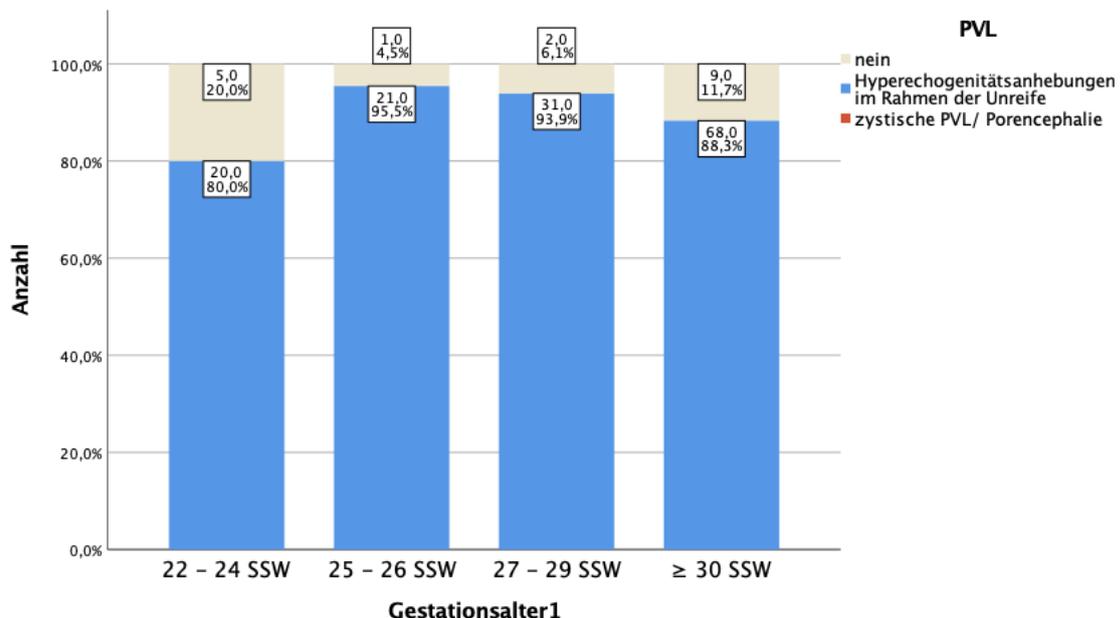


Abb. 48 PVL nach Applikationsweg



In allen Gestationsaltersgruppen kam es zu unreifebedingten periventrikulären Hyperchogenitätsanhebungen. Diese traten im Vergleich eher bei reiferen FG auf, 48,6 % wiesen ein Gestationsalter von ≥ 30 SSW. Eine schwere PVL im Sinne einer Porencephalie wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht diagnostiziert. Der Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Ausprägung war statistisch signifikant mit $p < 0,001$.

Keine statistische Signifikanz konnte zwischen der Ausprägung und dem Surfactant-Applikationsweg festgestellt werden ($p = 0,131$).

4.7.5.10. Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung

Ein porencephalischer Defekt trat bei 8 FG in 4,8 % ausschließlich bei sehr kleinen FG mit 22 bis 25 SSW auf (75 % mit 22 bis 24 SSW).

Abb. 49 Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung nach Gestationsalter

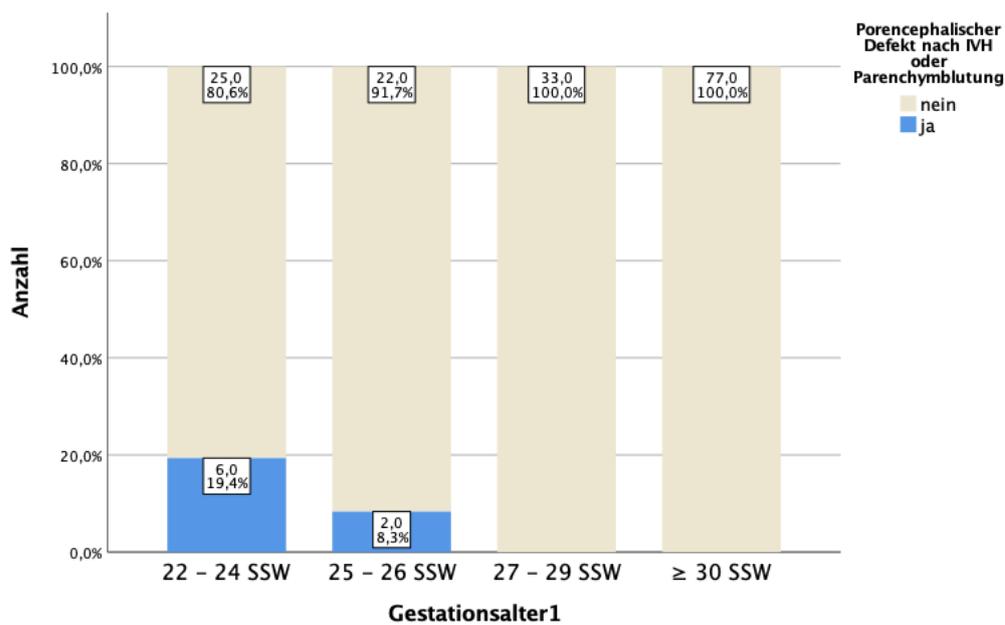
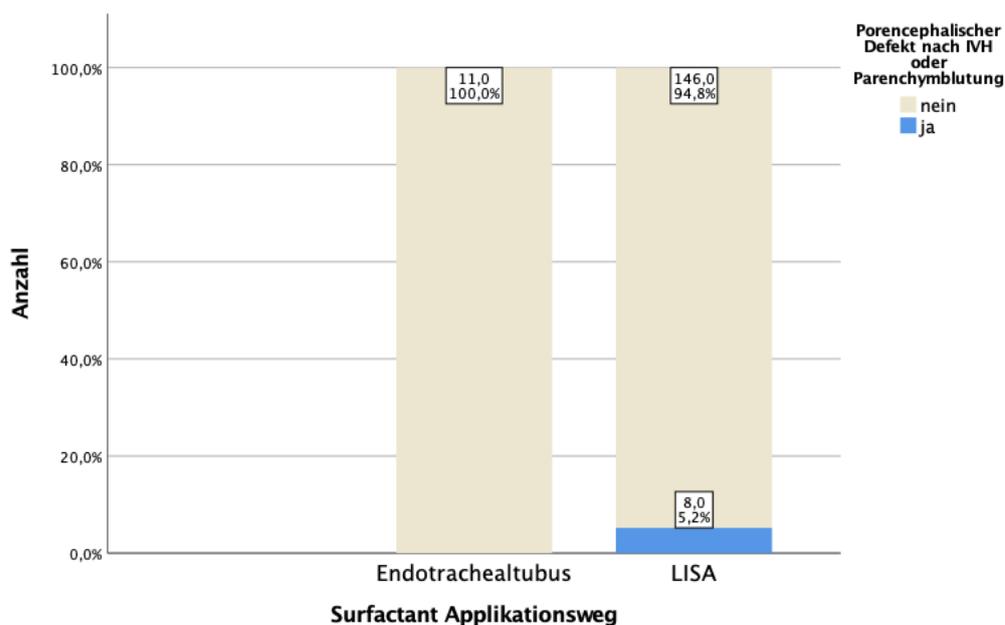


Abb. 50 Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung nach Applikationsweg



4.7.5.11. Posthämorrhagischer Hydrozephalus

Abb. 51 Posthämorrhagischer Hydrozephalus nach Gestationsalter

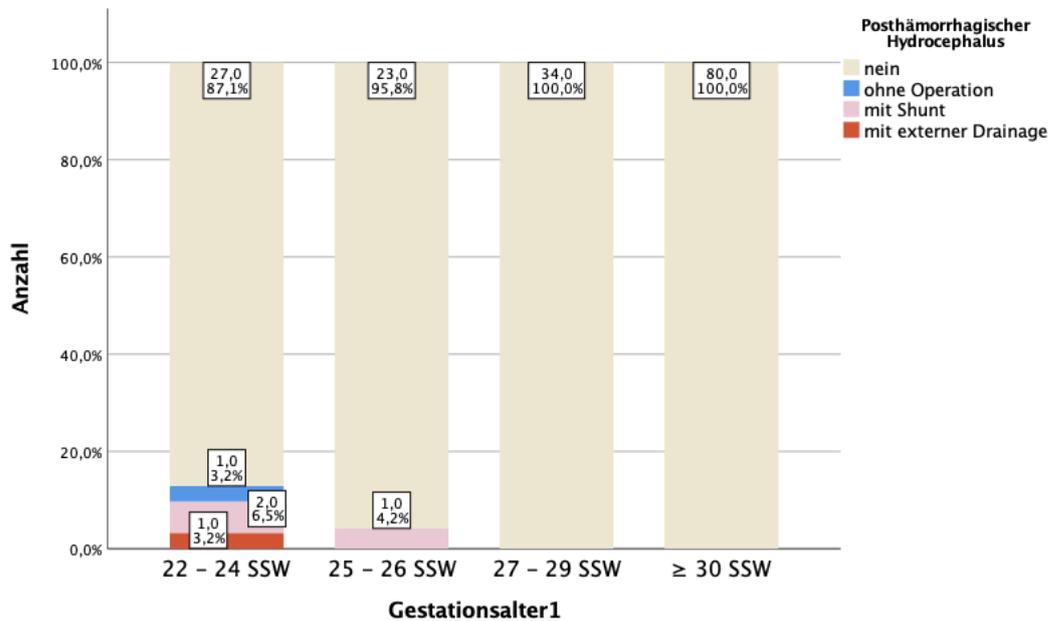
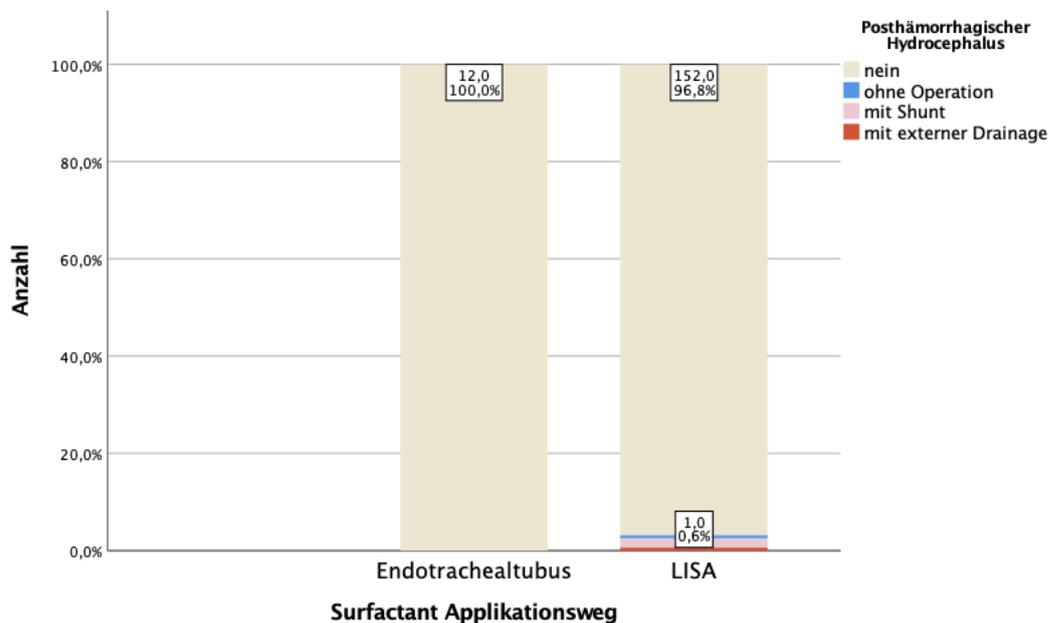


Abb. 52 Posthämorrhagischer Hydrozephalus nach Applikationsweg



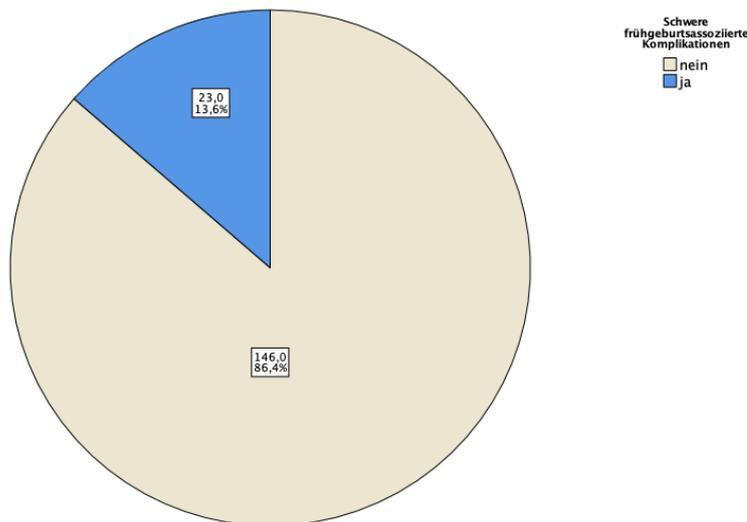
Zu einem posthämorrhagischen Hydrozephalus kam es bei 5 FG (3 %). In 1,8 % erfolgte eine Therapie mit Shunt und in 0,6 % mit einer externen Drainage, in 0,6 % war keine operative Therapie indiziert. Die betroffenen FG waren zwischen 22 und 25 SSW alt und ausschließlich aus der LISA-Gruppe. Der Zusammenhang von Auftreten der Komplikation und dem Gestationsalter stand in einem statistisch signifikanten Niveau ($p = 0,003$), ebenso von Ausprägungsgrad und Gestationsalter ($p = 0,068$). Kein statistisch signifikanter

Zusammenhang konnte zwischen dem Surfactant-Applikationsweg und dem Auftreten ($p = 0,530$) bzw. dem Ausprägungsgrad ($p = 0,942$) festgestellt werden.

4.8 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen

4.8.1 Überblick

Abb. 53 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen



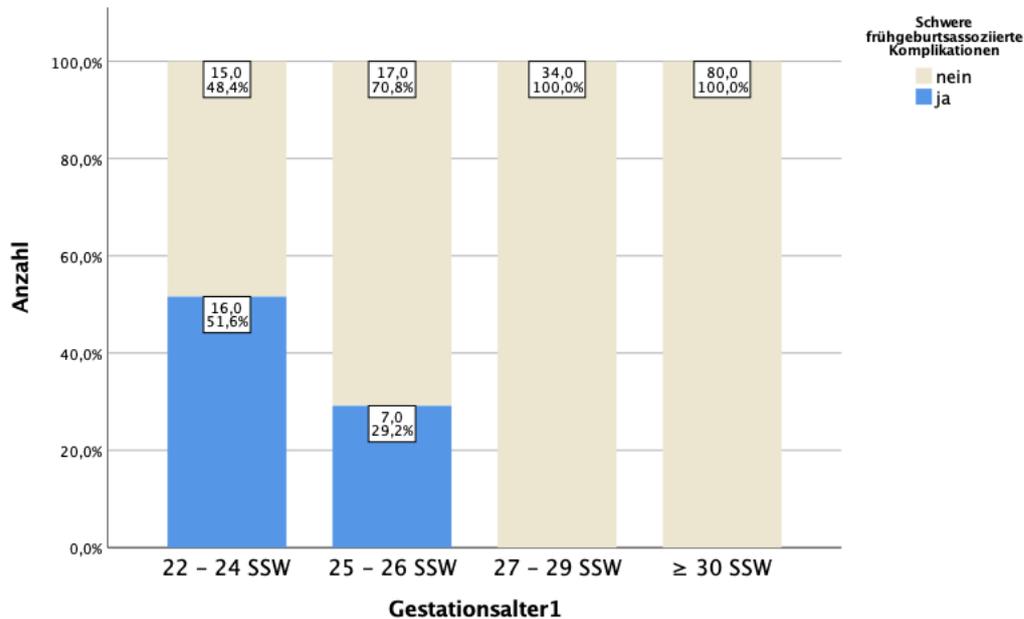
Von einer schweren frühgeburtsassoziierten Komplikation waren 23 Kinder (13,6 %) betroffen. Das Frühgeborenen-Kollektiv wies insgesamt 26 schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen auf. Die häufigste schwere Komplikation war die schwere IVH in 10,7 % bei 18 FG. Eine IVH Grad IV trat nicht auf. Eine schwere BPD trat als zweithäufigste schwere Komplikation in 3 % bei 5 Kindern auf. Eine schwere Ausprägung der ROP mit einer Therapiebedürftigkeit wurde bei 2 FG (1,2 %) festgestellt. Eine schwere NEC, definiert als NEC mit Operation und Kurzdarmsyndrom, erlitt lediglich 1 FG (0,6 %). Eine schwere periventrikuläre Leukomalazie kam in keinem Fall des untersuchten Patientenkollektivs vor.

Tab. 43 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen

	Häufigkeit	Prozente von allen Fällen	Prozente innerhalb schwerer Komplikationen
Schwere IVH	18	10,7 %	78,3 %
Schwere BPD	5	3,0 %	21,7 %
Schwere ROP	2	1,2 %	8,7 %
Schwere NEC	1	0,6 %	4,4 %
Porencephalie	0	0 %	0 %

4.8.2. Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Abb. 54 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter



Das Auftreten einer schweren frühgeburtsassoziierten Komplikation stand mit $p < 0,001$ in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem kindlichen Gestationsalter. So waren von einem schweren Ausprägungsgrad der frühgeburtsassoziierten Komplikationen ausschließlich sehr kleine FG mit 22 bis 24 SSW (51,6 %) und mit 25 bis 26 SSW (29,2 %) betroffen. Reifere FG > 26 SSW wiesen hingegen keine schweren frühgeburtsassoziierten Komplikationen mehr auf.

Zwischen dem Vorliegen einer schweren IVH bzw. einer schweren BPD konnte jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gestationsalter nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Kein statistisch signifikanter Zusammenhang lag zwischen einer schweren NEC ($p = 0,214$) und einer schweren ROP ($p = 0,231$) jeweils mit dem Gestationsalter vor.

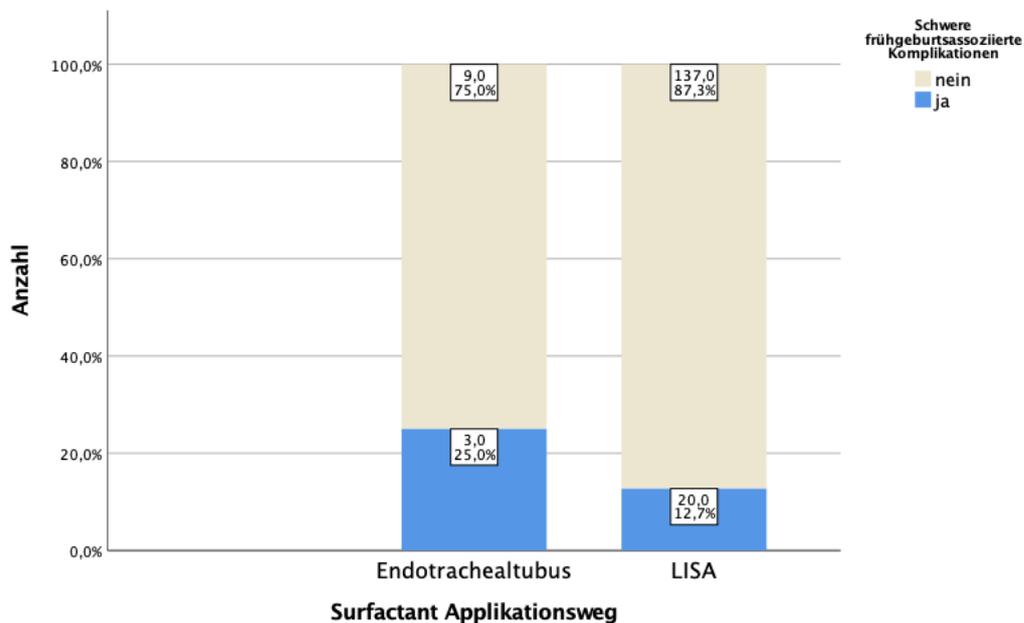
Tab. 44 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter

		Häufigkeit	Prozente
≤ 26 SSW	nein	32	58,2 %
	ja	23	41,8 %
	Gesamt	55	100,0 %
> 26 SSW	nein	114	100,0 %

4.8.3. Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Applikationsweg

In Abhängigkeit vom Surfactant-Applikationsweg überlebten FG aus der LISA-Gruppe in 87,3 % und FG aus der invasiven Gruppe in 75 % ohne eine schwere frühgeburtsassoziierte Komplikation. Folglich bestand bei der invasiven Gabe mit 25 % eine höhere Tendenz als bei der LISA-Gabe mit 12,7 %. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte dabei jedoch nicht hergestellt werden ($p = 0,233$). Zwischen dem Auftreten der einzelnen schweren Komplikationen bestand ausschließlich zwischen der schweren NEC (1 FG) ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) mit dem Applikationsweg (invasive Gabe).

Abb. 55 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg



Tab. 45 Einzelne schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg I

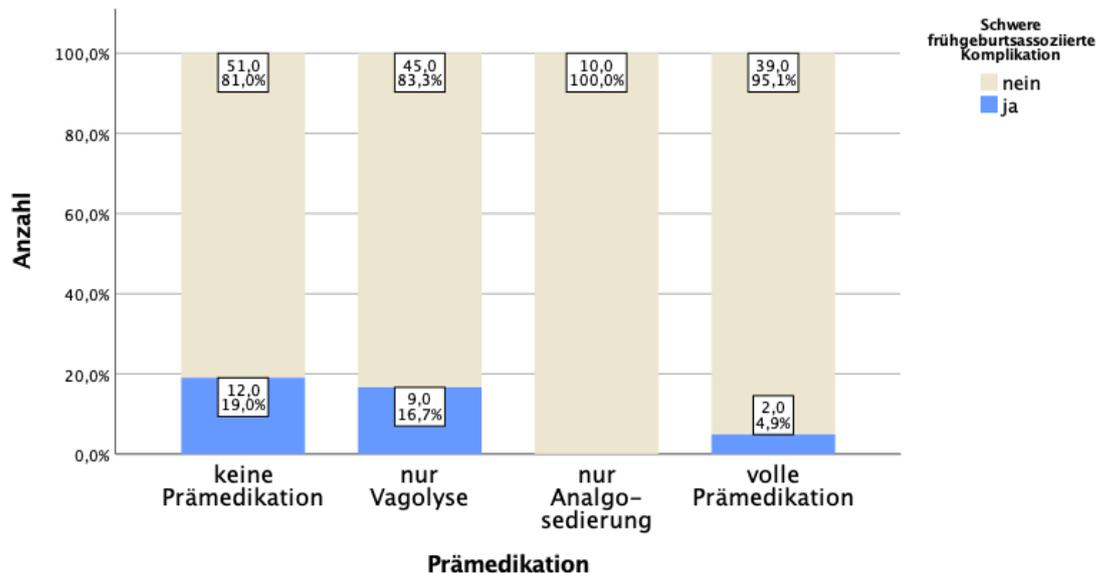
		Schwere IVH	Schwere BPD	Schwere ROP	Schwere NEC	
Endotrachealtubus	Anzahl	2	0	0	1	3
	Innerhalb Surfactant-Applikationsweg%	66,7 %	0,0 %	0,0 %	33,3 %	
LISA	Anzahl	16	5	2	0	20
	Innerhalb Surfactant-Applikationsweg%	80,0 %	25,0 %	10,0 %	0,0 %	
Gesamt	Anzahl	18	5	2	1	23

Tab. 46 Einzelne schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg II

		Häufigkeit	Prozente innerhalb Applikationsweg
Endotrachealtubus	Schwere IVH	2	16,7 %
	Schwere NEC	1	8,3 %
LISA	Schwere IVH	16	10,2 %
	Schwere BPD	5	3,2 %
	Schwere ROP	2	1,3 %

4.8.4. Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie

Abb. 56 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Prämedikation



Von den 23 frühgeborenen Kindern des untersuchten Patientenkollektivs, die eine schwere frühgeburtsassoziierte Komplikation aufwiesen, wurden 47,8 % prämediziert und 52,2 % nicht prämediziert. Innerhalb der Prämedikationsgruppe wurde die Prämedikation überwiegend in 81,8 % mit einer ausschließlichen Vagolyse und lediglich in 18,2 % mit einer vollen Prämedikation realisiert. Zwischen einer verabreichten Prämedikationstherapie und dem Auftreten einer schweren Komplikation konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,118$). Diese lag ebenfalls nicht zwischen den konkreten Prämedikationsumständen und dem Auftreten einer schweren Komplikation vor ($p = 0,093$).

Tab. 47 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter und Prämedikation

		Häufigkeit	Prozente
22 - 24 SSW	keine Prämedikation	9	100,0 %
	ausschließliche Vagolyse	7	100,0 %
25 - 26 SSW	keine Prämedikation	3	100,0 %
	ausschließliche Vagolyse	2	100,0 %
	volle Prämedikation	2	100,0 %

4.8.5. Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen in Abhängigkeit vom Applikationsweg und der Prämedikationstherapie

Tab. 48 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg und Prämedikation

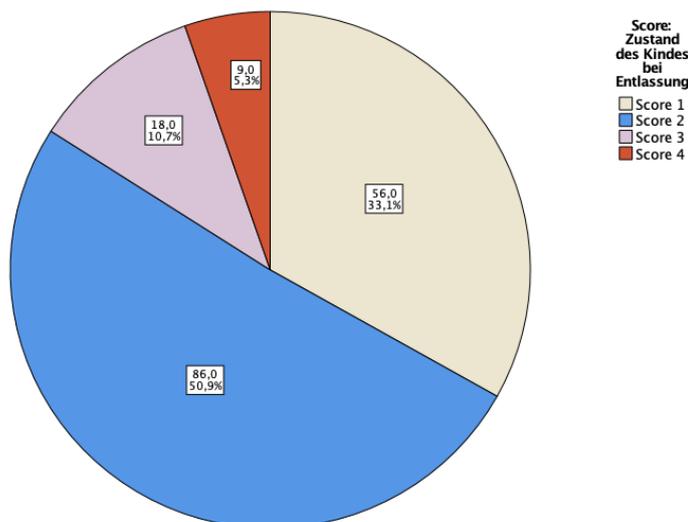
		Häufigkeit	Prozente
Endotrachealtubus	keine Prämedikation	3	100,0 %
LISA	keine Prämedikation	9	100,0 %
	ausschließliche Vagolyse	9	100,0 %
	volle Prämedikation	2	100,0 %

4.9 Score: Zustand des Kindes bei Entlassung

4.9.1. Überblick

Der größte Anteil des untersuchten frühgeborenen Patientenkollektivs überlebte mit einer therapierbaren neonatologischen Komplikation (50,9 %). Etwa ein Drittel der FG (33,1 %) erreichte ein Überleben ohne eine signifikante Komplikation. Unter einer nicht therapierbaren Komplikation erkrankten 10,7 %, 9 FG starben (5,3 %). Insgesamt wies das Patientenkollektiv einen mittleren Score von 1,9 auf.

Abb. 57 Score: Zustand des Kindes bei Entlassung

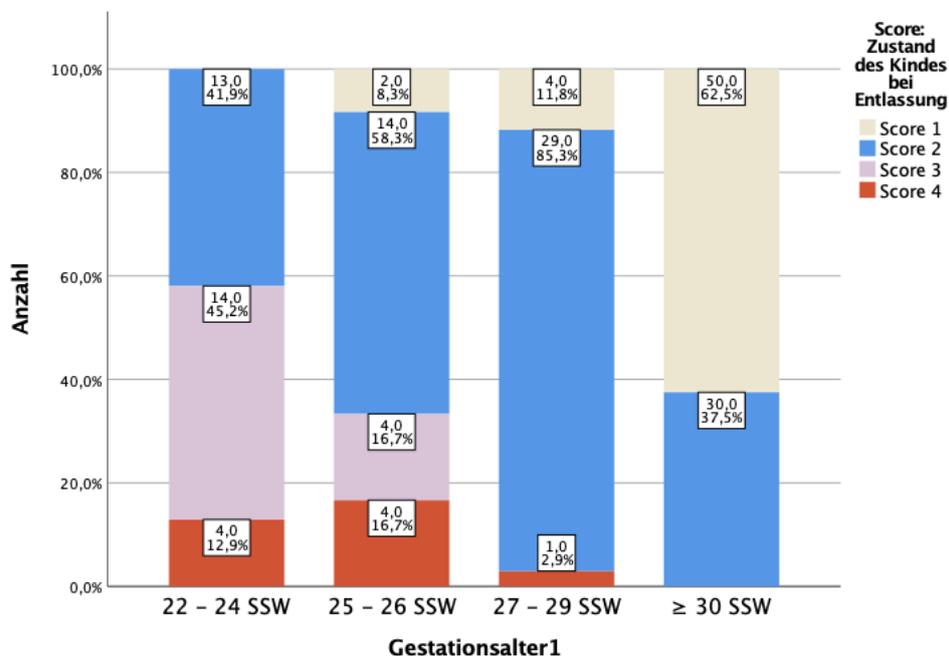


4.9.2. Score in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Mit steigendem Gestationsalter zeigte sich eine statistisch signifikante Tendenz für einen günstigeren Score ($p < 0,001$).

- ◇ Sehr kleine FG ≤ 26 SSW überlebten in 49,1 % mit einer therapierbaren Komplikation. 32,7 % wiesen eine nicht therapierbare Komplikation auf und 14,5 % starben. Lediglich 3,6 % der sehr kleinen FG überlebten ohne eine signifikante Komplikation, wobei kein Kind mit einem Gestationsalter von 22 bis 24 SSW ohne eine signifikante Komplikation überlebte.
- ◇ Reifere FG > 26 SSW überlebten in 47,4 % ohne eine signifikante Komplikation und 51,8 % mit einer therapierbaren Komplikation. Eine nicht therapierbare Komplikation trat in dieser Gestationsaltersgruppe nicht mehr auf, nur 1 FG starb (0,9 %).

Abb. 58 Score nach Gestationsalter



Tab. 49 Mittlerer Score nach Gestationsalter

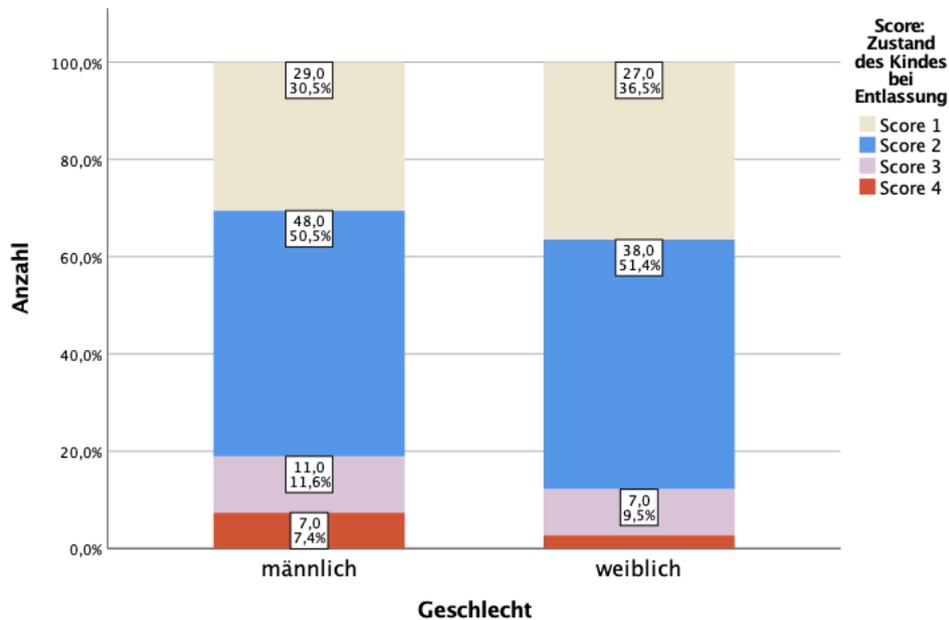
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
22 - 24 SSW	31	2	4	2,71	0,693
25 - 26 SSW	24	1	4	2,42	0,881
27 - 29 SSW	34	1	4	1,94	0,489
≥ 30 SSW	80	1	2	1,38	0,487
Score insgesamt	169	1	4	1,88	0,800

4.9.3. Score in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Score war nicht vom kindlichen Geschlecht abhängig ($p = 0,507$). Insgesamt überlebten mit 36,5 % jedoch mehr weibliche FG ohne eine signifikante Einschränkung als männliche FG

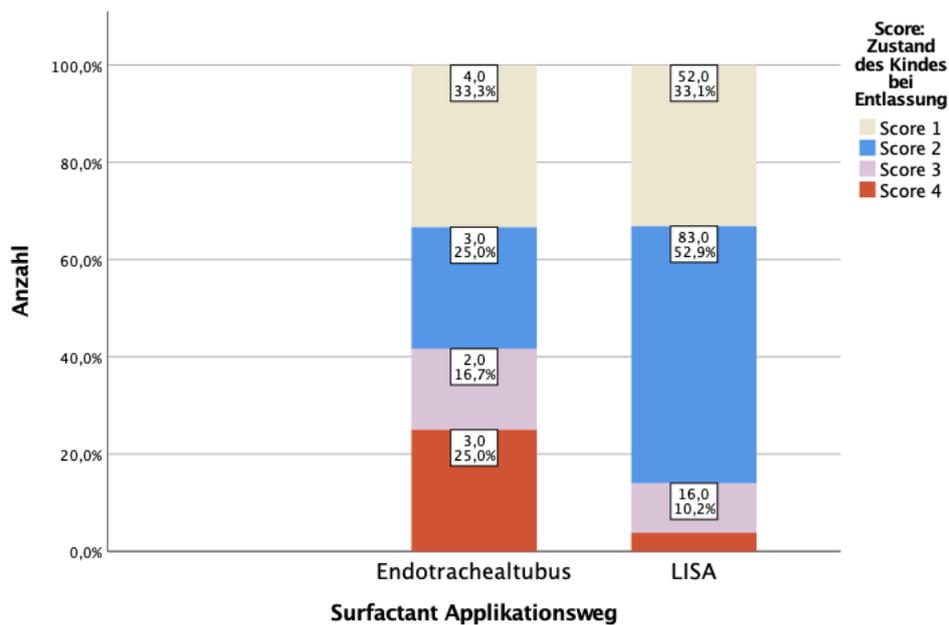
(30,5 %). Ebenso erlitt mit 7,4 % ein größerer Anteil der männlichen FG einen Exitus letalis. Im Vergleich starben lediglich 2,7 % der weiblichen FG.

Abb. 59 Score nach Geschlecht



4.9.4. Score in Abhängigkeit vom Applikationsweg

Abb. 60 Score nach Applikationsweg



In Abhängigkeit vom Surfactant-Applikationsweg zeigte sich, dass FG mit einer LISA-Gabe mit $p = 0,009$ einen statistisch signifikant besseren mittleren Score und damit ein günstigeres Überleben aufwiesen. Die LISA-Gruppe wies einen mittleren Score von 1,9 auf, FG der invasiven Gruppe überlebten mit einem mittleren Score von 2,3. Ein Überleben ohne eine

signifikante Komplikation war in beiden Applikationswegen gleichwertig in 33,3 % (invasive Gabe) und in 33,1 % (LISA-Gabe) möglich. FG der LISA-Gruppe überlebten mit 52,9 % jedoch deutlich häufiger mit einer therapierbaren Komplikation im Vergleich von FG aus der invasiven Gruppe, die in 25 % eine therapierbare Komplikation aufwiesen. FG der invasiven Gruppe erlitten mit 16,7 % zudem häufiger eine nicht therapierbare Komplikation als FG der LISA-Gruppe (10,2 %). Mit 25 % starb ein höherer Anteil aus der invasiven Gruppe, während FG aus der LISA-Gruppe lediglich in 3,8 % einen Exitus letalis aufwiesen.

Abb. 61 Exitus letalis nach Gestationsalter bei invasiver Applikation I

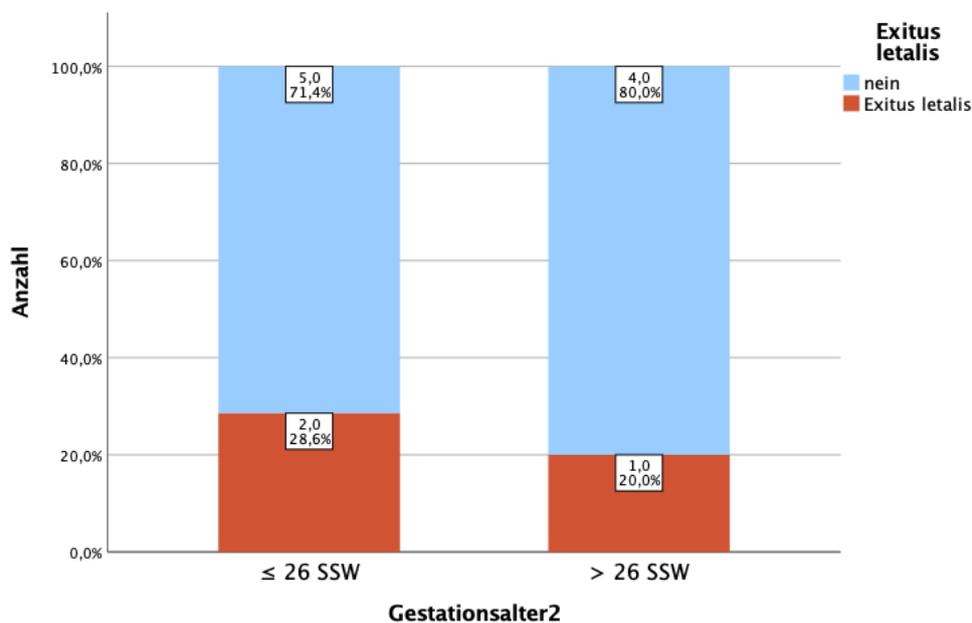


Abb. 62 Exitus letalis nach Gestationsalter bei invasiver Applikation II

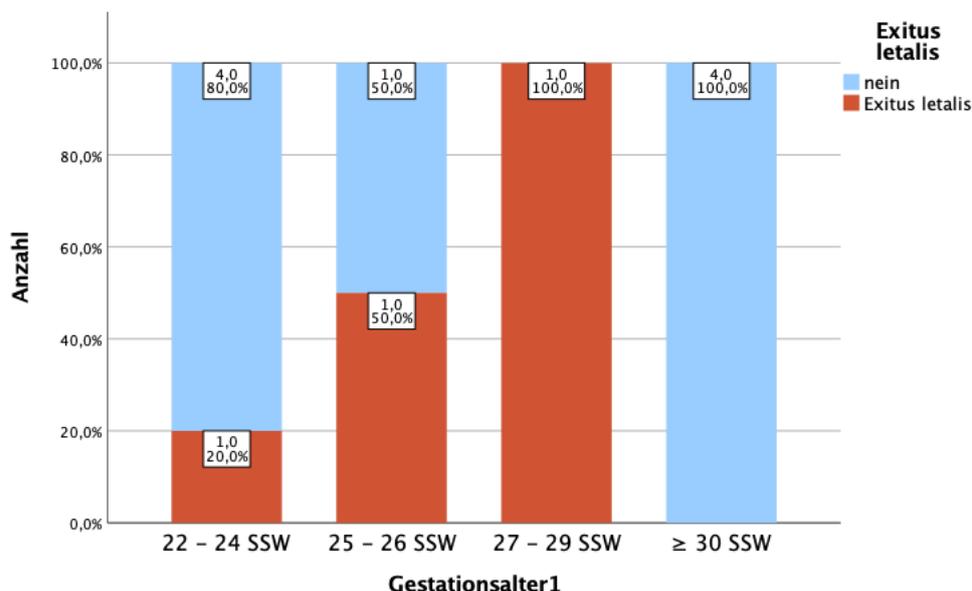


Abb. 63 Exitus letalis nach Gestationsalter bei Applikation über LISA I

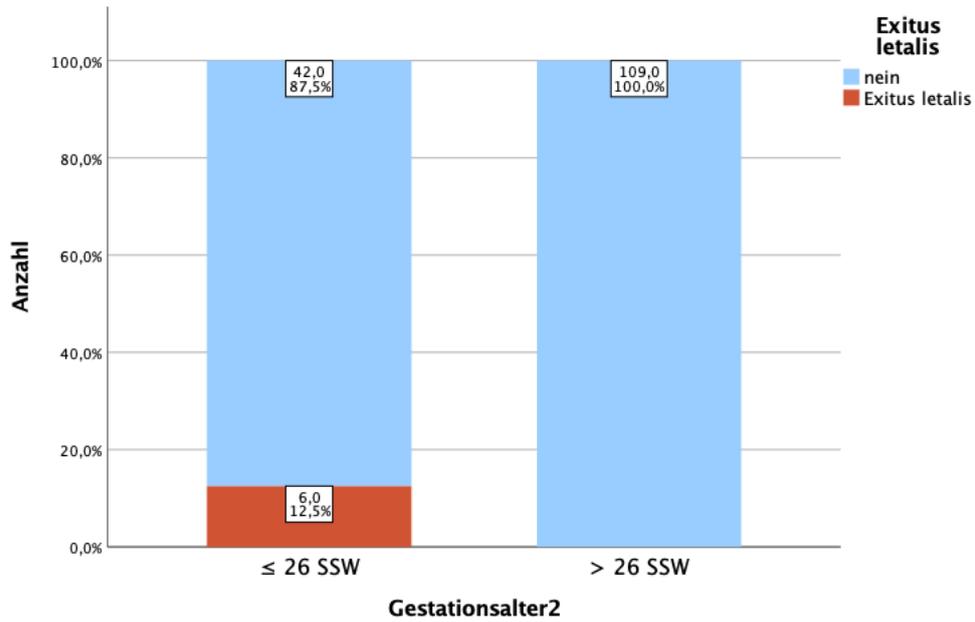
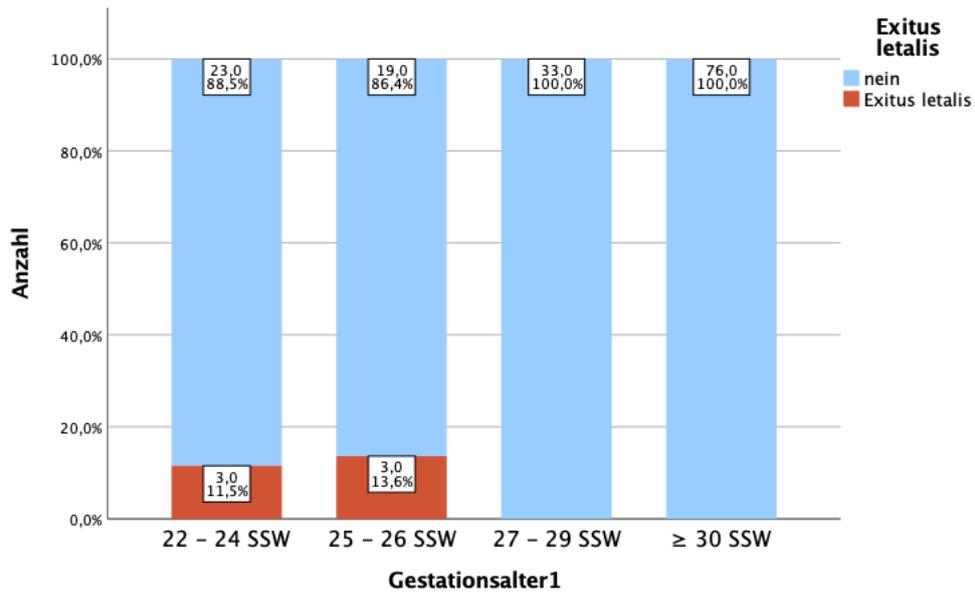
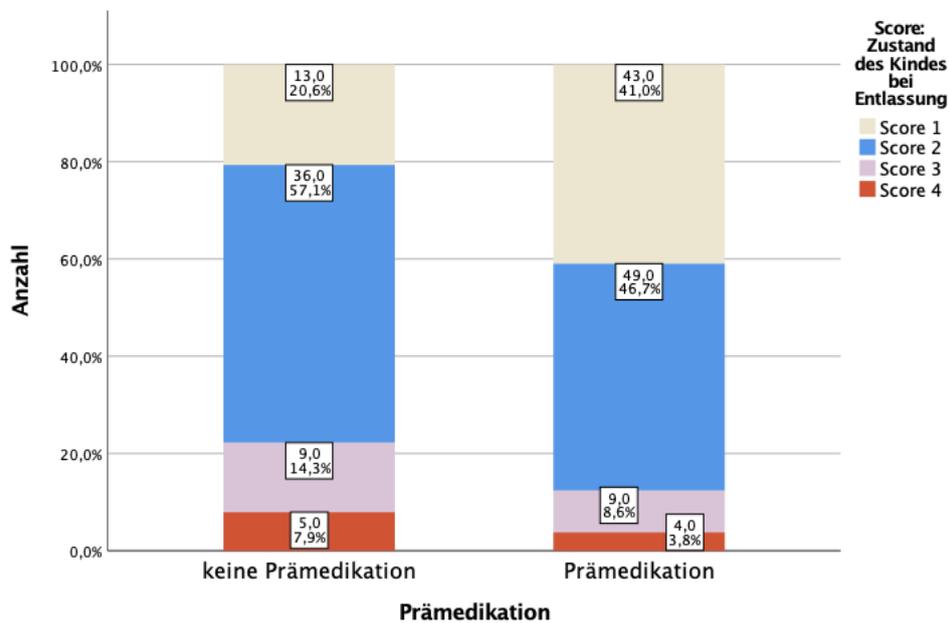


Abb. 64 Exitus letalis nach Gestationsalter bei Applikation über LISA II



4.9.5. Score in Abhängigkeit von der Prämedikationstherapie

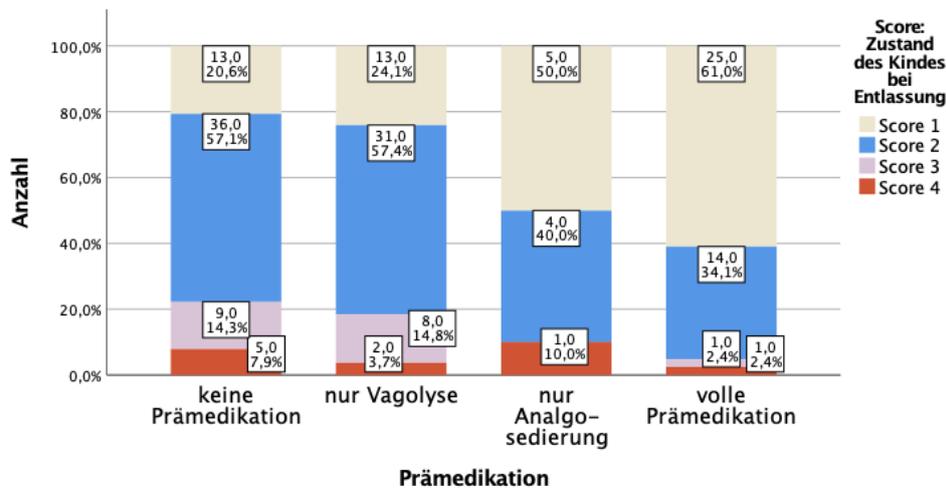
Abb. 65 Score nach Verabreichung Prämedikation



Prämedizierte FG überlebten mit einem günstigeren Outcome und wiesen einen mittleren Score von 1,75 auf. Ohne eine Prämedikation lag der mittlere Score hingegen bei 2,10. Es konnte dabei ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit $p = 0,042$ hergestellt werden. Insgesamt muss jedoch die mögliche Interaktion mit dem Gestationsalter berücksichtigt werden, wobei die Unterschiede im kindlichen Outcome in Abhängigkeit von der Prämedikation überwiegend auf die Gruppe der reiferen FG mit einem Gestationsalter von > 26 SSW zurückzuführen ist.

FG mit einer Prämedikationstherapie überlebten in 41 % ohne eine signifikante und in 46,7 % mit einer therapierbaren Komplikation. Lediglich 8,6 % wiesen eine nicht therapierbare Komplikation auf und 3,8 % starben. Zusammenfassend war der Anteil der frühgeborenen Kinder mit einer nicht therapierbaren Komplikation oder einem Exitus letalis in der Gruppe ohne Prämedikationstherapie höher, während gleichzeitig weniger FG ein Überleben ohne eine signifikante Komplikation erreichten.

Abb. 66 Score nach konkreter Prämedikationstherapie



Der Score war statistisch signifikant von den konkreten Prämedikationsumständen abhängig ($p = 0,009$):

- ◇ Frühgeborene Kinder mit einer **vollen Prämedikation** erzielten insgesamt betrachtet den günstigsten mittleren Score von 1,5. Sie überlebten mit dem höchsten Anteil ohne eine signifikante Komplikation (61 %) und dem geringsten Anteil an einem Exitus letalis (2,4 %). Der Zusammenhang zwischen dem Score-Wert und einer vollen Prämedikationstherapie war innerhalb der Prämedikationsgruppe auf einem statistisch signifikanten Niveau ($p = 0,007$).
- ◇ FG mit einer **ausschließlichen Analgosedierung** wiesen ebenfalls einen günstigen mittleren Score von 1,7 auf, jedoch ohne eine statistisch signifikante Abhängigkeit ($p = 0,496$). Sie überlebten in 50 % ohne eine signifikante und in 40 % mit einer therapierbaren Komplikation. Während eine nicht therapierbare Komplikation in dieser Prämedikationsgruppe nicht vorlag, wies der Anteil des Exitus letalis mit 10 % den höchsten Anteil insgesamt auf.
- ◇ Bei einer **ausschließlichen Vagolyse** lag der mittlere Score bei 2,0. Hierbei konnte innerhalb der Prämedikationsgruppe zudem ein statistisch signifikanter Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0,001$).
- ◇ FG **ohne eine Prämedikationstherapie** überlebten insgesamt betrachtet mit dem ungünstigsten mittleren Score von 2,1 ($p = 0,045$). Sie wiesen damit das schlechteste Überleben innerhalb des gesamten Patientenkollektivs auf.

Insgesamt überlebten damit FG mit einer vollen Prämedikationstherapie mit dem günstigsten Outcome, während FG mit einer ausschließlichen Vagolyse oder ohne Prämedikation das ungünstigste Outcome aufwiesen.

Tab. 50 Mittlerer Score nach Prämedikationstherapie

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
fehlende Angabe	1				
keine Prämedikation	63	1	4	2,10	0,817
ausschließliche Vagolyse	54	1	4	1,98	0,739
ausschließliche Analgosedierung	10	1	4	1,70	0,949
volle Prämedikation	41	1	4	1,46	0,674

Abb. 67 Score nach konkreter Prämedikationstherapie nach Gestationsalter I

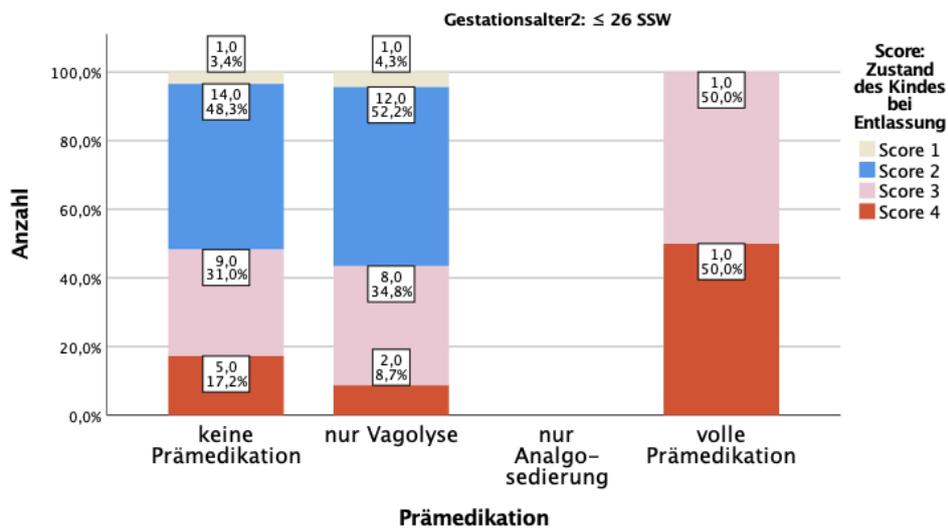
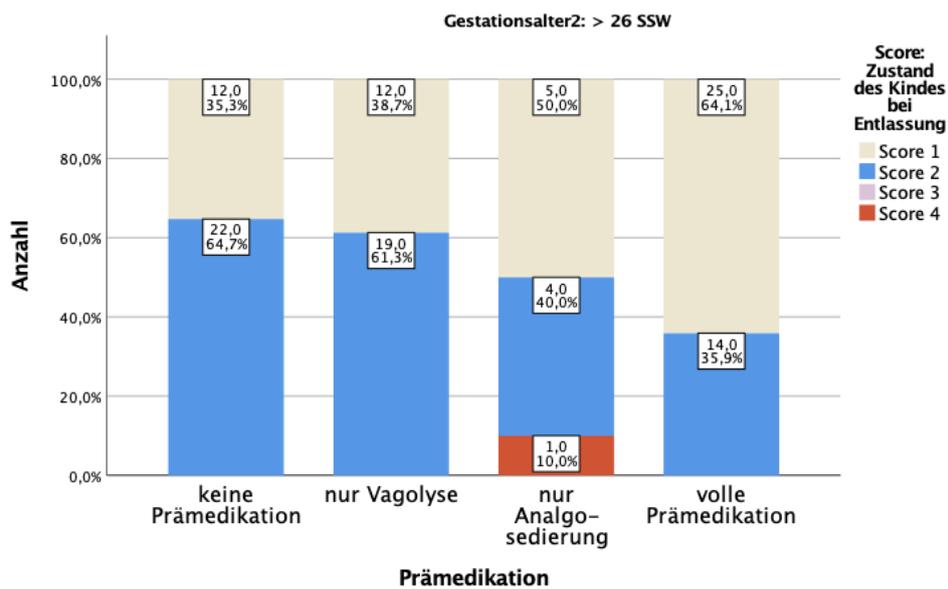


Abb. 68 Score nach konkreter Prämedikationstherapie nach Gestationsalter II



5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war die deskriptive Analyse der Surfactant-Therapie des Kölner Frühgeborenenkollektivs im Jahr 2018. Insbesondere sollte die Ausdifferenzierung der Prämedikationstherapie in Abhängigkeit vom Gestationsalter und vom Surfactant-Applikationsweg sowie der Einfluss auf den Therapieerfolg der LISA-Applikation und auf das kindliche Outcome bei Entlassung dargestellt werden.

5.1.1. Praxis

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in 62,5 % prämediziert. Insgesamt wurde in 56,5 % eine Vagolyse, in 30,4 % eine Analgosedierung und in 24,3 % eine volle Prämedikation verabreicht. Mit steigendem Gestationsalter konnte eine zunehmende Indikation für eine Prämedikationstherapie dargestellt werden ($p = 0,003$). Ebenso beeinflusste das Gestationsalter die konkrete Prämedikationstherapie ($p < 0,001$), wobei sehr kleine FG insbesondere eine ausschließliche Vagolyse erhielten. Eine ausschließliche Analgosedierung war nur vereinzelt und ebenso wie eine volle Prämedikation eher bei reiferen FG indiziert. Eine Prämedikation war unabhängig vom Surfactant-Applikationsweg in vergleichbarem Anteil notwendig (58,3 % invasiv vs. 62,8 % LISA). Obwohl sich die konkrete Prämedikationstherapie nicht vom Applikationsweg abhängig zeigte, konnten nachfolgende Tendenzen dargestellt werden: Eine volle Prämedikation war häufiger bei der invasiven Gabe indiziert; die vorherrschende Prämedikation bei LISA machte eine ausschließliche Vagolyse aus. Unabhängig vom Surfactant-Applikationsweg bestand mit steigendem Gestationsalter eine zunehmende Prämedikationstendenz. Bei der invasiven Gabe bestand bei sehr kleinen FG ≤ 26 SSW mit 71,4 % eher keine Prämedikationsindikation, bei LISA wurde in 50 % nicht prämediziert. Bei reiferen FG > 26 SSW war eine Prämedikation in 100 % bei der invasiven Gabe und in 68,8 % bei LISA indiziert. Die konkrete Therapie wurde bei sehr kleinen FG unabhängig vom Applikationsweg meist mit einer ausschließlichen Vagolyse realisiert. Innerhalb der Prämedikationsgruppe war bei reiferen FG > 26 SSW eine volle Prämedikation bei einer invasiven Applikation (80 %) eher als bei der LISA-Gabe (46,7%) indiziert.

5.1.2. Therapieerfolg

Der Therapieerfolg bei der LISA-Applikation lag bei 82,2 %. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit vom Gestationsalter (≤ 26 SSW in 60,4 % vs. > 26 SSW in 91,7 % mit $p < 0,001$) und vom kindlichen Geschlecht. Insgesamt war der Therapieerfolg der LISA-Applikation bei dem weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt ($p < 0,001$). Obwohl kein Zusammenhang zu einer verabreichten Prämedikation oder zu der konkreten Prämedikationstherapie bestand, zeigte sich der höchste Anteil eines Therapieerfolges mit 89,2 % unter einer vollen

Prämedikation. Das höchste Therapieversagen konnte mit 28,8 % unter einer ausschließlichen Vagolyse auf signifikantem Niveau dargestellt werden ($p = 0,028$).

5.1.3. Outcome

Insgesamt überlebte das frühgeborene Patientenkollektiv mit einem mittleren Score von 1,9 und zeigte ein günstiges mittleres Outcome. Der größte Anteil überlebte mit 50,9 % mit einer therapierbaren neonatologischen Komplikation. Das Gestationsalter konnte als entscheidender Faktor der Ausprägung des Scores nachgewiesen werden ($p < 0,001$), wobei mit zunehmendem Alter ein günstigeres Überleben möglich war. FG mit einer LISA-Applikation überlebten signifikant mit einem günstigeren Outcome im Vergleich zu FG mit einer invasiven Gabe ($p = 0,009$). Sie überlebten häufiger mit einer therapierbaren Komplikation und mit einem geringeren Anteil einer nicht therapierbaren Komplikation; ein Exitus letalis trat zudem in weniger Fällen auf (3,8 % bei LISA vs. 25 % bei invasiver Gabe). Prämedizierte FG wiesen ein günstigeres Outcome auf ($p = 0,042$), wobei sich auch eine statistisch signifikante Abhängigkeit des erreichten Scores von den konkreten Prämedikationsumständen aufzeigen ließ ($p = 0,009$). Während FG mit einer vollen Prämedikation mit dem günstigsten mittleren Score überlebten ($p = 0,007$), wiesen FG mit einer ausschließlichen Vagolyse einen ungünstigeren mittleren Score ($p = 0,001$) und nicht-prämedizierte FG den ungünstigsten mittleren Score des untersuchten Patientenkollektivs auf ($p = 0,045$). Hierbei muss die Interaktion mit dem kindlichen Gestationsalter berücksichtigt werden. Die Unterschiede im kindlichen Outcome in Abhängigkeit von der Prämedikation sind dabei überwiegend auf die Gruppe der reiferen FG mit einem Gestationsalter > 26 SSW zurückzuführen. Das Outcome zeigte keine Abhängigkeit vom kindlichen Geschlecht ($p = 0,507$).

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1. Stärken der Methoden

Da der Fokus der Studie auf der Darstellung der Praxis der Surfactant-Therapie mitsamt den angewendeten Begleitumständen lag, war es sinnvoll, ausschließlich die 169 FG mit einer Surfactant-Therapie in der Gesamtheit des Variablensatzes umfassend und das Hintergrundkollektiv nur oberflächlich in seinen neonatologischen Basisdaten zu erfassen. Durch den an Neodat strukturierten SPSS-Variablensatz war eine systematische Erfassung der neonatologischen Parameter möglich. Es erwies sich als vorteilhaft, das untersuchte Patientenkollektiv in differenzierte Gestationsaltersgruppen aufzuteilen, um die Unterschiede anhand des Gestationsalters darstellen und analysieren zu können. Um Unterschiede in der Surfactant-Praxis in Abhängigkeit vom Applikationsweg herauszustellen, wurden die FG des Hauptkollektivs in zwei Gruppen – invasive und LISA-Gabe – eingeteilt, wobei sich eine aussagekräftige Größe der LISA-Gruppe mit 157 FG zeigte. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der LISA-Gruppe und der invasiven Gruppe in mittlerem

Gestationsalter (29,0 vs. 27,3 mit $p = 0,335$), Geburtsgewicht (1301 g vs. 1235 g mit $p = 0,282$) und Kopfumfang (26,8 cm vs. 25,3 cm mit $p = 0,229$) aufzeigen. Ausschließlich in der Körperlänge unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant (38,5 cm vs. 35,7 cm mit $p < 0,001$).

Das retrospektive Studiendesign erbrachte den Vorteil, dass sämtliche patientenbezogenen Daten zum Zeitpunkt des Erhebungsbeginns vollständig vorlagen. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln sah keine Beratungsnotwendigkeit oder Bedenken gegen das Forschungsprojekt. Zudem konnte angenommen werden, dass die ärztliche Datenerhebung im Rahmen der Primärversorgung vor diesem Hintergrund unbeeinflusst war.

Es war zielführend, zunächst die Patientendaten anhand des Programms Neodat zu erfassen, da hier die unmittelbare Primärversorgung des Kindes in seiner Gesamtheit mit allen relevanten Aspekten unmittelbar und strukturiert erfasst wurde. In einem zweiten Schritt war es sinnvoll, die in Neodat fehlenden Angaben durch Patientenakten, Arztbriefe, Primärversorgungsprotokolle und elektronische Kurvendokumente aus dem Programm Orbis zu vervollständigen. Da nur die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die in der Universitätsfrauenklinik Köln geboren wurden (inborn), konnte eine neonatologische Versorgung aller untersuchten FG unter vergleichbaren Bedingungen sichergestellt werden. Eine Repräsentativität der Studie war anzunehmen, da ein breites Spektrum von frühgeborenen Patienten untersucht wurde. Das Gestationsalter der 169 FG mit Surfactant-Therapie umfasste das Spektrum von 22,0 bis 36,1 SSW mit einem mittleren Gestationsalter von 28,9 SSW und einem Geburtsgewicht von Minimum 280 g bis 3336 g mit einem mittleren Gewicht von 1296 g. Vor diesem Hintergrund könnten sich die Befunde auf andere frühgeborene Populationen übertragen lassen.

5.2.2. Limitationen der Methoden

Die vorliegende Studie war primär durch die geringe Fallzahl der invasiven Gruppe mit lediglich 12 frühgeborenen Patienten gegenüber der LISA-Gruppe mit 157 Patienten limitiert. Dieses asymmetrische Gruppenverhältnis reflektierte zwar die Vorrangstellung der Less Invasive Surfactant Application an der Universitätskinderklinik Köln, schränkte jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse des invasiven Applikationsweges ein. Um diese Schwäche der Studie zu lösen, würde sich die Durchführung einer weitergehenden Studie aus einem größeren Patientenkollektiv aus mehreren Jahren anbieten, um so insgesamt eine höhere Fallzahl an Patienten einzuschließen. Obwohl es sich als vorteilhaft erwies, den Fokus der Studie unmittelbar auf die FG mit einer Surfactant-Therapie zu legen und nicht das gesamte Kollektiv mit 420 FG in seiner neonatologischen Versorgung zu erfassen, könnte dies als ein weiterer Limitationspunkt angesehen werden. Beide genannten Aspekte hätten den Umfang der vorliegenden Dissertation überstiegen.

Eine weitere Limitation war durch das retrospektive Studiendesign begründet. Die dadurch bestehende Abhängigkeit von der Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben in den Patientendaten stellte eine mögliche Fehlerquelle dar. Je nach ärztlicher Dokumentation zeigten sich in wenigen Fällen geringfügige Unterschiede in der Neodat-Dokumentation, die zumeist den Umfang der Freitext-Spalten betrafen und sich in fehlenden Angaben oder in Differenzen mit Orbis-Patientendaten ausdrückten. Nicht auszuschließen sind Fehler bei der Übertragung der Daten in den SPSS-Variablensatz durch die Autorin dieser Studie. Abschließend konnte das rein deskriptive Studiendesign lediglich Zusammenhänge deskriptiv darstellen und untersuchen, um hieraus Konsequenzen für die Frühgeborenen-Praxis abzuleiten. Endgültige Nachweise konnte die Studie hingegen nicht darlegen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich zu anderen Befunden

Im Folgenden soll die Forschungsfrage nach der Praxis der Prämedikationstherapie vor der Surfactant-Applikation anhand der drei aufgezeigten Fragenkomplexe (Praxis – Therapieerfolg – Outcome) vor dem Hintergrund der Forschung ausdifferenziert und verglichen werden.

5.3.1.1. Praxis

Über die Anwendung einer Prämedikation vor der wenig invasiven LISA-Applikation ist bislang kein Konsens gefunden worden.^{5,12,19,22,26,28,29,30,32,57,58,63,102} Die ideale Prämedikationstherapie sollte Schmerz, Diskomfort, traumatische Verletzungen und hämodynamische Instabilitäten minimieren und gleichzeitig keine ungünstigen Nebenwirkungen entfalten.⁶⁷ Eine solche Therapie ist in der neonatologischen Versorgung von frühgeborenen Patienten bislang noch nicht verfügbar.

Noch vor einigen Jahren zeigten mehrere Studien, dass die wenig invasive LISA-Applikation ohne eine vorherige Prämedikation von frühgeborenen Patienten gut toleriert wird.^{25,26,56} Jüngst wird die Anwendung einer Prämedikationstherapie in der Literatur vermehrt beschrieben, wobei im internationalen Vergleich statt eines einheitlichen Konzeptes nach wie vor starke Differenzen bei der Applikation zu konstatieren sind.²⁸ Heiring konnte etwa darlegen, dass in den nordischen Ländern – Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden – mehr als in anderen Ländern, nämlich in 78 %, eine Prämedikationstherapie angewendet wird.⁴⁴ Nach der Studie wurde in 52 % immer, in 26 % gelegentlich und in 22 % nie eine Prämedikationstherapie an 73 nordischen neonatologischen Intensivstationen im Jahr 2015 verabreicht.⁴⁴ Demgegenüber verzichteten nach einer europaweiten Untersuchung aus dem Jahr 2017 jedoch 52 % der Neonatologen auf eine Prämedikationsverabreichung vor der LISA-Applikation.^{19,57} Eine andere Studie aus dem Jahr 2020, die sich mit der LISA-Applikation an 31 polnischen neonatologischen Kliniken beschäftigte, kam zu dem Ergebnis, dass in 79 % keine Prämedikationstherapie appliziert wurde.⁹¹

Die vorliegende Studie konnte für den Untersuchungszeitraum belegen, dass sich gegenüber dem europäischen Durchschnitt an der Universitätskinderklinik Köln mittlerweile eine umfassende Prämedikationsstrategie abzuzeichnen scheint. Das untersuchte frühgeborene Patientenkollektiv wurde hier überwiegend in 62,5 % vor der Surfactant-Prozedur prämediziert.

5.3.1.1.1. Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter

Die Abhängigkeit der Verabreichung einer Prämedikationstherapie vom kindlichen Gestationsalter wird kontrovers diskutiert. Teilweise wird vertreten, dass eine Prämedikationsindikation lediglich nach ärztlichem Ermessen und abhängig vom kindlichen Zustand gestellt wird.^{23,30,32,38,48,93} Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht des betroffenen Kindes werden hiernach nicht als entscheidende Kriterien aufgefasst.³⁰ In anderen Studien wird demgegenüber das steigende Gestationsalter als maßgeblicher Einflussfaktor für eine Prämedikationsentscheidung bestimmt.^{22,32,48,88,101} Die vorliegende Studie konnte dies für die Prämedikationsindikation an der Kölner Universitätskinderklinik im Untersuchungszeitraum 2018 bestätigen. Die Prämedikationsstrategie an der Universitätskinderklinik Köln umfasste sowohl sehr kleine als auch reifere FG.

Bei reiferen FG ist nach verbreiteter Literaturansicht eine Prämedikation indiziert.⁵⁸ Grund dafür ist, dass die invasive Laryngoskopie (die äquivalent zu einer invasiven Intubation auch bei der wenig invasiven LISA-Gabe notwendig ist) vor allem für kräftigere, wache FG mit Stress und Schmerz verbunden ist.^{19,48,63,67,75} Die reiferen FG wehren sich aktiv gegen diesen schmerzhaften, invasiven Eingriff und können damit das Prozedere erschweren oder unmöglich machen.⁵⁸ Die kindliche Intoleranz kann – entsprechend einem invasiven Intubationsprozedere – zerebrale und kardiovaskuläre Komplikationen wie eine arterielle Hypotension^{15,30,32,57,58,103} auslösen.^{28,29} Die zerebralen Komplikationen können durch einen verminderten zerebralen venösen Rückfluss über eine intrakranielle Hypertension zu einer intraventrikulären Haemorrhagie führen.^{29,30,75} Entsprechend dieser Auffassung zeigte die vorliegende Studie, dass reifere FG ab einem Gestationsalter von > 26 SSW bereits in 70,2 % und FG ≥ 30 SSW schließlich in 75 % prämediziert wurden. Vor diesem Hintergrund konnte diese Studie somit darlegen, dass für die Gruppe der reiferen FG in der Universitätskinderklinik Köln eine umfassende Prämedikationsindikation gegeben war.

Bei kleinen, unreifen FG mit geringem Gewicht ist nach Literaturansicht keine standardisierte Prämedikation vorgesehen.^{19,58} Auch nach Walter-Nicolet et al. werden sehr kleine FG weniger als reifere FG (vor einer Intubation) prämediziert.¹⁰¹ Gleichzeitig wird jedoch gefordert, dass eine Prämedikation aus medizinischen und ethischen Gründen aufgrund der invasiven Laryngoskopie bedacht werden sollte.^{19,22,28} Ansätze einer solchen Prämedikationsstrategie, die auf die Stress-, Schmerz- und Komplikationsreduktion bei der Applikation abzielt, konnten für den Untersuchungszeitraum 2018 an der Universitätskinderklinik Köln nachgewiesen werden. Bereits die kleinsten FG mit 22 bis 24 SSW wurden hier in fast 40 % vor der

Surfactant-Applikation prämediziert. Somit konnte diese Studie belegen, dass die Prämedikation an der Kölner Universitätskinderklinik entgegen der Literatur auch schon die kleinsten FG umfasste.

5.3.1.1.2. Die konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter

Diese Studie konnte ein ausdifferenziertes Prämedikationskonzept in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter ableiten. Das Gestationsalter der betroffenen FG wirkte als bestimmender Einflussfaktor für die konkrete Ausgestaltung der Prämedikation. In dem untersuchten Jahr 2018 wurden sehr kleine FG des Patientenkollektivs mit einer ausschließlichen Vagolyse prämediziert. Für reifere FG hingegen war eine Analgosedierung plus Vagolyse als sogenannte volle Prämedikation oder ggf. eine ausschließliche Analgosedierung vorgesehen. Die konkreten Umstände der Prämedikationstherapie, die im untersuchten Jahr 2018 appliziert wurden, sollen im Folgenden in die Literatur eingebettet und vor diesem Hintergrund differenziert betrachtet werden.

5.3.1.1.2.1. Die Vagolyse

Die Vagolyse hat sich innerhalb der Prämedikationstherapie an einigen Zentren in Deutschland bereits als etabliertes Therapieprinzip vor der LISA-Applikation durchgesetzt.^{3,14,26,28,54,61,67,75} Studien, die eine Prämedikation mit Atropin vor der wenig invasiven Surfactant-Applikation umfassten,^{3,64,66,77,78} stehen den Untersuchungen gegenüber, die auf eine Prämedikation gänzlich verzichteten.^{12,20,25,26,54,56,59,73} Eine umfassende Therapie mit Atropin zur Vermeidung einer vagalen Stimulation wird teilweise in der Literatur empfohlen, um die Inzidenz von Bradykardie und Hypoxie zu minimieren.^{28,32,34,102} Eine Erhebung in England zeigte, dass Atropin nach Fentanyl das am meisten applizierte Prämedikationspräparat darstellt.¹⁵ Im Vergleich dazu beschrieb eine weitere Studie hingegen, dass die vagolytische Therapie im Jahr 2017 europaweit nur in 29 % verabreicht wurde.⁵⁷ Demgegenüber wurde die Vagolyse in der Kölner Universitätskinderklinik im Jahr 2018 umfassend innerhalb einer Prämedikationsgabe appliziert. Im direkten Vergleich zu dem in der Studie von Klotz⁵⁷ beschriebenem europäischem Durchschnitt fand die Vagolyse in der vorliegenden Studie bei mehr als der Hälfte der frühgeborenen Patienten in 56,5 % eine breite Anwendung. Obwohl eine Vagolyse häufig appliziert und empfohlen wird, ist sie nach Kribs nicht abschließend geklärt und bedarf weitergehender Untersuchungen.⁶¹

5.3.1.1.2.2. Die Analgosedierung

Die Anwendung einer Analgosedierung als Prämedikationstherapie bei der Surfactant-Praxis ist umstritten.^{12,15,17,19,23,28,30,45,93,94} Über die grundsätzliche Notwendigkeit einer adäquaten Schmerzprävention für Neu- und Frühgeborene besteht mittlerweile jedoch Einigkeit: Die American Academy of Pediatrics stellte bereits 2006 heraus, dass jede neonatologische Klinik ein adäquates Konzept zur Schmerzprävention für diese Patienten entwickeln und fest in die

Versorgung implementieren sollte.^{6,24} Auch an anderer Stelle wird die Dringlichkeit von Leitlinien für die klinische Praxis des Schmerzmanagements betont.^{17,52,101}

Die Analgosedierung wird zur Schmerzminimierung eingesetzt, um die Surfactant-Applikation für das betroffene Kind stressfreier und komplikationsloser zu machen.⁶⁷ Die Relevanz einer konsequenten Schmerzprävention für frühgeborene Patienten begründet sich dadurch, dass die Schmerzexposition in einer entscheidenden Phase der zerebralen Entwicklung mit der Implementierung des Stresssystems zu einem „poorer cognitive, motor, and behavioral neurodevelopment“ führen kann.⁹⁹ So verweisen Studien etwa auf die Schmerzsensibilität eines frühgeborenen Patienten und betonen mögliche negative Langzeiteffekte einer Schmerzexposition während der Surfactant-Prozedur in dieser vulnerablen Lebens- und Entwicklungsphase, die sich durch zerebrale und neurologische Einschränkungen äußern könnten.^{17,24,29,42,54,88,89,99,102} Insofern kann bereits eine gering dosierte analgetische Prämedikation die Surfactant-Prozedur schmerz- und stressfreier machen^{30,34,58} und so das langfristige Outcome der betroffenen Kinder verbessern.^{12,29} Darüber hinaus kann eine vorherige Prämedikation die Erfolgswahrscheinlichkeit der Applikation positiv beeinflussen.²⁸ Zugleich lassen sich Gründe für eine zurückhaltende Indikationsstellung einer pharmakologischen Sedierung benennen, die sich vor allem auf sehr kleine FG bezieht. Zu den Risiken einer Analgosedierung gehört etwa deren atemdepressive Wirkung,^{12,19,23,29,32,34,45,61,92} die zu einer erhöhten Inzidenz von Apnoen und Enttächtigungen führen kann.^{28,58,71} In der Folge kann eine vorübergehende respiratorische Therapie und ggf. eine invasive Beatmungstherapie notwendig werden.^{29,30} Unter Umständen kann eine Analgosedierung insofern die Zielsetzung der LISA-Therapie konterkarieren und ihren Erfolg gefährden.^{19,22,30} Neben den Risiken für die kindliche Spontanatmung kann die Analgosedierung zudem die kardiovaskuläre Funktion durch eine arterielle Hypotension negativ beeinflussen.^{12,15,30,32,57,58,103}

Aufgrund dieser Risiken wird sowohl in England (55 %) als auch in Europa (52 %) die nicht-pharmakologische Sedierung bevorzugt angewendet.^{15,23,30,32,45,47,48} Hierunter versteht man z.B. die Facilitated-Tucking-Stellung, die Gabe von oraler Glucose, Haut-zu-Haut-Kontakt bei Kangaroo Care oder das Stillen mit Muttermilch.^{99,102} Die genannten Maßnahmen einer nicht-pharmakologischen Sedierung werden insbesondere bei FG mit sehr geringem Gestationsalter in der Literatur empfohlen und in der Praxis breit angewendet.^{23,25,30,45,47,61,90,92,102}

Vor diesem Hintergrund einer Gleichzeitigkeit von Vorteilen und Risiken lassen sich unterschiedliche Praxisansätze für die Analgosedierung ausmachen. Einerseits wird die obligate Gabe einer analgetischen Therapie im Rahmen der LISA-Prozedur unter Verweis auf die Standardpraxis einer invasiven Intubation mit Ketamin oder Propofol begründet.¹⁹ Auch die Studie von Berneau nennt ein standardisiertes Prämedikationsprotokoll bestehend aus Atropin

plus Ketamin.¹⁴ Darüber hinaus kann mit Kanmaz⁵⁴ festgestellt werden, dass viele Neonatologen die Gabe von sedierenden Medikamenten prinzipiell bevorzugen. Andererseits wird vertreten, dass die LISA-Applikation großenteils ohne eine vorherige Analgosedierung realisierbar ist^{3,71,93} und daher eine standardisierte Verabreichung nicht erfolgen sollte.⁶⁴ Auch in anderen Studien werden sedierende Medikamente zwar nicht vollständig ausgeschlossen, aber in der Tendenz zurückhaltend appliziert: In einer Studie von Krajewski aus dem Jahr 2020 wurden lediglich 20,4 % analgosediert,⁵⁸ in einer kanadischen Studie erhielten durchschnittlich 17 % der FG < 33 SSW in allen erfassten Neugeborenen-Intensivstationen eine sedierende Medikation.¹⁷

Andere Studien differenzierten die Indikationsstellung in Abhängigkeit vom kindlichen Gestationsalter. Sehr kleine FG werden demnach eher nicht analgosediert.^{24,52,72,88} Erst bei kindlicher Intoleranz bei der LISA-Applikation sollte für FG < 26 SSW eine Analgosedierung im Rahmen eines zweiten Applikationsversuches erfolgen.^{23,45,48} Demgegenüber wird bei einer bestehenden Indikationsstellung einer Surfactant-Therapie bei reiferen FG > 32 SSW bzw. bei einem Geburtsgewicht > 1000 g gefordert, eine Analgosedierung aufgrund einer erhöhten Intoleranz gegenüber der Prozedur unmittelbar zu verabreichen.⁴⁵ Die technische Durchführung bei einer LISA-Katheterapplikation ohne vorherige Analgosedierung wird bei diesen reiferen FG schwieriger.⁶¹

An der Universitätskinderklinik Köln ließ sich im Rahmen dieser Studie ein ausdifferenziertes Konzept des Schmerzmanagements für FG ausmachen, das sich, insbesondere was die Analgosedierung betrifft, abhängig vom kindlichen Gestationsalter zeigte. Sehr kleine FG ≤ 26 SSW wurden nahezu ausnahmslos (96,3 % des gesamten Patientenkollektivs, 95,7 % der LISA-Gruppe) *nicht* analgosediert, da diese eine gute Toleranz gegenüber der Surfactant-Prozedur zeigten. Für diese unreiferen FG wurde statt einer pharmakologischen Analgosedierung primär auf nicht-pharmakologische Sedierungsmaßnahmen zur Stressminimierung abgestellt, zu denen weitere Unterstützungsmaßnahmen wie die Schmerz-, Kälte-, Licht- und Lärmvermeidung sowie eine Positionsunterstützung gehören.⁶¹ Bei reiferen FG ≥ 30 SSW hingegen wurde aufgrund der erhöhten Intoleranz auf eine pharmakologische Analgosedierung in 55 % des gesamten Patientenkollektivs, in 52,6 % der LISA-Gruppe zurückgegriffen. Die Surfactant-Praxis in dem untersuchten Jahr 2018 an der Universitätskinderklinik Köln umfasste folglich ein Prämedikationskonzept, das die Analgosedierung relational zum kindlichen Gestationsalter und unter Abwägung der jeweils individuellen Umstände der FG anwendete.

5.3.1.1.3. Prämedikation nach Surfactant-Applikationsweg

Im Folgenden soll die Prämedikationstherapie in Abhängigkeit zum Surfactant-Applikationsweg diskutiert werden. Die Verabreichung einer Prämedikation – besonders einer Analgosedierung – vor einer invasiven Intubation stellt eine anerkannte Therapiemaßnahme

dar, um die Effektivität und Sicherheit der Prozedur zu optimieren.^{21,94} Vor dem Hintergrund der Schmerzprävention empfiehlt die American Academy of Pediatrics⁶ eine analgetische Therapie im Falle einer nicht Notfallmäßigen Intubation,^{5,7,34} da diese einen schmerzhaften Eingriff mit möglichen hämodynamischen Störungen darstellt.⁸⁸

Obwohl es sich bei der LISA-Gabe um eine wenig invasive Prozedur handelt, macht sie ebenso wie die invasive Gabe via Endotrachealtubus eine invasive und schmerzhafte Laryngoskopie erforderlich.^{30,92} Diese ist insbesondere für reifere, wache FG mit Stress und Schmerz verbunden^{19,48,63,67,75} und kann entsprechend einer Intubation kardiovaskuläre Komplikationen – Entsättigungen, Apnoen, einen erhöhten Blutdruck oder einen verminderten Puls – auslösen.^{28,29} „[T]here is no reason to believe“, so de Kort et al., „these effects would be different in the context of a LISA procedure“.²⁸ Das Auftreten von ungünstigen Langzeitfolgen für das betroffene Kind durch das invasive Prozedere kann durch die Gabe einer Analgosedierung minimiert werden.²⁸ Vor diesem Hintergrund gibt es Forderungen, eine analgetische Therapie ebenfalls für die wenig invasive LISA-Gabe aus medizinischen und ethischen Hintergründen zu diskutieren.^{19,22,28}

Die vorliegende Studie zeigte, dass – unabhängig vom Surfactant-Applikationsweg – eine grundsätzliche Prämedikation etwa in gleichem Anteil indiziert war (62,8 % bei LISA vs. 58,3 % bei invasiver Gabe). Auch mit Blick auf die jeweils angewandte Prämedikationstherapie konnte keine signifikante Abhängigkeit vom Applikationsweg (LISA vs. invasiv) nachgewiesen werden. Allerdings zeigten sich Tendenzen: So wurde die Vagolyse geringfügig häufiger bei der wenig invasiven LISA-Applikation verabreicht (57,1 % LISA vs. 50 % invasive Gabe). Demgegenüber war die Analgosedierung deutlich stärker bei der invasiven Surfactant-Gabe indiziert (41,7 % bei invasiver Gabe vs. 29,5 % bei LISA). Ebenso wurden FG aus der invasiven Gruppe häufiger mit einer vollen Prämedikationstherapie bestehend aus Vagolyse und Analgosedierung prämediziert (33,3 % bei invasiver Gabe vs. 23,7 % bei LISA).

5.3.1.2. Therapieerfolg

In dem Untersuchungsjahr 2018 war die LISA-Applikation für das in dieser Studie analysierte Patientenkollektiv insgesamt erfolgreich. Lediglich in 17,8 % der Fälle kam es zu einem Therapieversagen, wodurch 28 FG innerhalb von 72 h nach Surfactant-Applikation via LISA intubiert und maschinell beatmet werden mussten. Der überwiegende Anteil von 82,2 % benötigte diese Maßnahme hingegen nicht. Nachfolgend sollen diese Ergebnisse mit anderen Studien abgeglichen werden.

Überblickt man bereits bestehende Studien zum Therapieerfolg der LISA-Applikation, kann konstatiert werden, dass in vielen Fällen *keine* unmittelbare Vergleichbarkeit gegeben ist – zu unterschiedlich sind die jeweils in die Untersuchung eingeschlossenen Gestationsalterswochen. Im Vergleich zu den Studien, die ein annähernd ähnliches Patientenkollektiv von 22 + 0 bis 36 + 6 SSW wie die hier vorliegende Studie umfassten, wird

deutlich, dass das grundsätzliche Therapieversagen in diesen deutlich höher ausfiel. Bei Aguar (2014³) kam es bei nahezu vergleichbarem Studiendesign von 24 + 0 bis 35 + 6 SSW in 34 % zu einem Therapieversagen. Kanmaz⁵⁴ stellte für FG < 32 SSW ein Therapieversagen in 30 % fest. Die Studie von Mohammadzadeh,⁷⁸ die das Gesamttherapieversagen für FG ≤ 34 SSW mit 10,5 % angab, ist ebenfalls nur bedingt vergleichbar. Während in jener lediglich FG mit einem Geburtsgewicht von 1000 g bis 1800 g betrachtet wurden, wiesen FG der LISA-Gruppe in der hier vorliegenden Studie ein Geburtsgewicht von 290 g bis 2960 g auf, wobei von diesen 36,3 % < 1000 g und damit extrem unreif waren.

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass der Therapieerfolg bei der LISA-Applikation signifikant vom zunehmendem Gestationsalter der frühgeborenen Kinder beeinflusst wurde: Therapieerfolg bei FG ≤ 26 SSW in 60,4 % vs. > 26 SSW in 91,7 %. Auch diese Aufteilung in Gestationsaltersgruppen lässt sich nur bedingt mit anderen Studien vergleichen. Bei Dargaville²⁵ kam es für die Gestationsaltersgruppe 25 bis 28 SSW in 32 %, für die Gestationsaltersgruppe 29 bis 32 SSW in 22 % zu einem Therapieversagen. Canals Candela²⁰ stellte für ein Patientenkollektiv von 25 bis 34 SSW ein Therapieversagen von 42 % der Fälle fest. In der Studie von Bao,¹² die FG 28 bis 32 SSW untersuchte, versagte die Therapie mit 17 %. Die AMV-Studie von Göpel et al.³⁸ wies ein Therapieversagen für FG 26 bis 28 SSW und < 1500 g in 28 % auf. In Relation zu den genannten Studien zeichnete sich ein höherer Therapieerfolg in der hier vorliegenden Studie ab, auch wenn dies aufgrund der unterschiedlich in den Blick genommenen Gestationsaltersgruppen sehr zurückhaltend bewertet werden muss. Tendenziell weisen insbesondere die Studien von Dargaville²⁵ eine ähnliche, wie in der hier vorliegenden Studie festgestellte Korrelation zwischen Therapieerfolg und Gestationsalter nach: So stieg der Therapieerfolg signifikant mit zunehmendem Gestationsalter an.

Als Vergleichsmoment besonders interessant sind die bereits von Kribs et al. (2007⁶⁶, 2010⁶⁴, 2015⁶²) zu FG an der Universitätskinderklinik Köln durchgeführten Studien. 23 bis 27 SSW in den Blick nehmend, stellte sie 2007 ein Therapieversagen von 34,5 % fest. In einer Studie von 2010, die FG von < 31 SSW und einem Geburtsgewicht von < 1500 g umfasste, versagte die Therapie in 29 %. 2015 wiederum ergab eine von ihr durchgeführte Studie zu FG 23 bis 26 SSW ein Therapieversagen von 47,1 %. Zwei Aspekte sind im Kontext der hier vorliegenden Studie hervorzuheben: Erstens wird hier noch einmal deutlich, dass ein Therapieversagen insbesondere bei sehr kleinen, unreifen FG auftritt. Zweitens weisen die Ergebnisse auf einen Konnex von Therapieerfolg und Praxiserfahrung des behandelnden Neonatologen mit der LISA-Applikation hin. So konnte das Therapieversagen an der Universitätskinderklinik Köln von 47,1 %⁶² auf 39,6 % in dem hier untersuchten Jahr 2018 für 22 (vorliegende Studie) bzw. 23⁶² bis 26 SSW reduziert werden. Dies deckt sich mit der Literatur, die das ärztliche

Erfahrungswissen in der LISA-Praxis als weiteren relevanten Faktor für den Therapieerfolg herausstellt.^{3,37,61,65,66,91}

Die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Studie mit der jüngst publizierten „The OPTIMIST-A“ Studie von Dargaville et al.²⁷ gestaltet sich unter einem anderen Gesichtspunkt problematisch. Die stark international ausgerichtete Studie verzeichnete ein Therapieversagen in 36,5 % der wenig invasiven Surfactant-Applikation. In der vorliegenden Studie kam es hingegen nur in 17,8 % zu einem Therapieversagen. Allerdings berücksichtigte die Studie von Dargaville lediglich die Gestationsalterswochen 25 + 0 bis 28 + 6 SSW; gerade die sehr unreifen FG mit 22, 23 und 24 SSW wurden nicht eingeschlossen. Außerdem stellte die Studie die wenig invasive Surfactant-Applikation einer Kontrollgruppe mit einer CPAP-Atemtherapie gegenüber; ein Vergleich mit der *invasiven* Applikationsform via Endotrachealtubus, wie er in der vorliegenden Studie erfolgte, blieb unberücksichtigt. Die Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Gestationsalter konnte aber auch in der Studie von Dargaville ausgemacht werden: In der Gruppe der FG mit 25 bis 26 SSW versagte die Therapie noch in 48,9 % (im Kölner Kollektiv in geringerem Anteil von 40,9 %); für FG mit 27 bis 28 SSW versagte sie in 29,1 % (im Kölner Kollektiv bei 12,1 %, wobei noch die 29 SSW miteinbezogen wurde).²⁷

Ferner stellt sich die Frage nach einem Zusammenhang von Prämedikationstherapie und Therapieerfolg. Letzterer zeigte sich in der vorliegenden Studie insgesamt als grundsätzlich *nicht* von der Prämedikationstherapie abhängig, wobei hier zwischen den einzelnen Prämedikationsformen zu unterscheiden ist. Während für die ausschließliche Analgosedierung keine Abhängigkeit festgestellt werden konnte, versagte demgegenüber die LISA-Applikation bei einer ausschließlichen Vagolyse auf statistisch signifikantem Niveau: Fast ein Drittel (28,8 %) der FG, die diese Prämedikationsform erhielten, mussten innerhalb 72 h intubiert und maschinell beatmet werden. Dieser Zusammenhang sollte jedoch zurückhaltend bewertet werden, da die ausschließliche Vagolyse insbesondere bei sehr kleinen FG angewendet wurde und es bei diesen aufgrund des unreifen Gestationsalters ohnehin, wie oben gezeigt, zu einem erhöhten Therapieversagen kam. Es ist daher anzunehmen, dass das Therapieversagen bei diesen sehr unreifen FG nicht primär durch die applizierte Prämedikationsform, sondern durch eine Korrelation mit dem geringen Gestationsalter bedingt war. Das Gestationsalter muss daher als der entscheidende Einflussfaktor für einen Therapieerfolg bzw. -misserfolg angesehen werden. Zuletzt konnte die vorliegende Studie das kindliche Geschlecht als relevanten Faktor für den Therapieerfolg der LISA-Therapie nachweisen, wobei dieser bei dem weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt war.

5.3.1.3. Outcome

Gegenüber den FG der invasiven Gruppe, die insgesamt in 25 % der Fälle einen Exitus letalis erlitten, zeigte sich innerhalb der LISA-Gruppe mit einer Gesamttodesrate von 3,8 % ein

statistisch signifikant besseres Outcome. Dieser Befund deckt sich mit dem Studienergebnis von Kribs et al.⁶⁵ (2008: 23 bis 32 SSW und < 1000 g), das einen unmittelbaren Mortalitätsabfall von einer invasiven Kontrollgruppe vor Einführung der LISA-Applikation im Jahr 2001 mit 26 % auf stabile Todesraten zwischen 11 und 14 % mit LISA nachweisen konnte.

Schlüsselt man die Todesrate nach Gestationsalter auf (≤ 26 SSW bzw. > 26 SSW) auf, kann eine Überlegenheit des LISA-Applikationsweges gegenüber einer invasiven Gabe festgestellt werden (invasiv 28,6 % bzw. 20 % vs. LISA 12,5 % bzw. 0 %). Diese starken Abweichungen sollten angesichts der geringen Fallzahl der invasiven Gruppe ($n = 12$) und des grundsätzlich anzunehmenden besonders vulnerablen Zustandes der intubationspflichtigen FG zurückhaltend bewertet werden.

Auch das kindliche Outcome lässt sich, wie bereits beim LISA-Therapieerfolg dargelegt, in Relation zu anderen Studien oftmals nur bedingt vergleichen. In der Tendenz unterschied sich die in dieser Studie ermittelte Todesrate von 3,8 % der LISA-Gruppe nur geringfügig von Studien mit ähnlichem Design, wie etwa bei Aguar³ (4,5 %) oder bei Mohammadizadeh⁷⁸ (5,2 %). Berücksichtigt man zudem das in der vorgelegten Studie breit aufgestellte FG-Kollektiv (im Vergleich zu Aguar³ auch 22, 23 und 36 SSW) sowie das Fehlen von Gewichtsvorgaben (wie bei Mohammadizadeh⁷⁸), ist die Mortalitätsrate von 3,8 % insgesamt als vorteilhafter zu bewerten.

Für das kindliche Outcome konnte diese Studie das Gestationsalter als entscheidenden Faktor nachweisen. Starben sehr kleine FG ≤ 26 SSW der LISA-Gruppe in 12,5 %, ließen sich für FG > 26 SSW keine Todesfälle (0 %) feststellen. Dieser Befund stimmt grundsätzlich mit anderen Studienergebnissen überein, wobei im Vergleich der Mortalitätsrate teilweise Unterschiede auszumachen sind. Mehler⁷³ ermittelte für FG < 26 SSW eine Rate von 20 %, Klebermass-Schrehoff et al.⁵⁶ für FG 23 bis 27 SSW 24,2 %, Kribs et al.⁶² (2015) für FG 23 bis 26 SSW 9,3 %, Kribs⁶⁶ (2007) für FG 23 bis 27 SSW 7 %. Das Gestationsalter als bestimmende Variable zeigte sich auch in der Studie von Dargaville,²⁶ der eine Todesrate von 9 % für FG 25 bis 28 SSW vs. 0 % für FG 29 bis 34 SSW feststellte. Für die reifere FG-Gruppe > 26 SSW konnte die vorliegende Studie eine noch bessere Überlebensrate nachweisen als Bao¹² (28 bis 32 SSW mit 2,1 %) oder Göpel et al.³⁸ (26 bis 28 SSW und < 1500 g mit 7 %).

In der „The OPTIMIST-A“ Studie²⁷ wurde eine Mortalitätsrate während der ersten Hospitalisierung in der wenig invasiven Surfactant-Applikationsgruppe mit 11,6 % angegeben. Diese hat sich im Vergleich zur CPAP-Kontrollgruppe mit 8,2 % insgesamt nicht statistisch signifikant unterschieden. Obwohl die Studie im Vergleich zu der vorliegenden Studie nur bedingt vergleichbar ist, bestand in dem Kölner FG-Kollektiv (in der auch sehr unreife FG ab 22 + 0 SSW eingeschlossen waren) in der LISA-Gruppe eine niedrigere Gesamttodesrate von 3,8 %. Schlüsselt man die Mortalitätsraten nach den Gestationsalterswochen auf, wird deutlich, dass sehr unreife FG mit 25 bis 26 SSW in der wenig invasiven Surfactant-Gruppe

eine höhere Rate von 17,8 % als in der CPAP-Gruppe von 8 % aufwiesen. Im Vergleich dazu lag die Mortalitätsrate im untersuchten Kölner Kollektiv in dem Gestationsalter 25 bis 26 SSW bei niedrigeren 13,6 %. Während die Mortalitätsrate in der vorliegenden Studie in der LISA-Applikationsgruppe FG mit einem Gestationsalter von 27 bis 29 SSW bei 0 % lag, wurde sie bei Dargaville bei FG mit 27 bis 29 SSW mit 7,9 % in der wenig invasiven Surfactant-Gruppe angegeben (und mit 8,3 % in der CPAP-Gruppe).

In der hier vorliegenden Studie konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass eine applizierte Prämedikationstherapie gegenüber einem vollständigen Verzicht auf eine Prämedikation signifikant ein günstigeres Outcome der FG insgesamt bedingte. Mit Blick auf die konkrete Prämedikationsausgestaltung können allerdings graduelle Differenzen für das Outcome aufgezeigt werden: Voll prämedizierte FG überlebten am günstigsten, gefolgt von FG mit einer ausschließlichen Analgosedierung. Einen signifikant ungünstigeren mittleren Score zeigten FG mit einer ausschließlichen Vagolyse. Dieser Zusammenhang sollte allerdings zurückhaltend bewertet werden, da vor allem reifere FG eher eine ausschließliche Analgosedierung oder eine volle Prämedikation erhielten, während insbesondere sehr unreife FG mit einer ausschließlichen Vagolyse prämediziert wurden. Damit könnte das günstigere Outcome voll prämedizierter bzw. ausschließlich analgosedierter FG auch mit dem in diesen Fällen gegebenen reiferen Gestationsalter begründet sein, das, wie diese Studie bereits belegte, als primärer Einflussfaktor für das Outcome angesehen werden kann. Gleiches gilt tendenziell für den grundsätzlichen Unterschied im Outcome zwischen prämedizierten und nicht-prämedizierten FG: Prämedizierte FG waren mit einem mittleren Gestationsalter von 29,9 gegenüber nicht-prämedizierten FG (27,4) etwas reifer. Äquivalent wie zum LISA-Therapieerfolg ist auch hier eine Korrelation mit dem kindlichen Gestationsalter, das als entscheidende Einflussgröße für ein günstigeres kindliches Outcome ausgemacht werden konnte, anzunehmen.

5.3.2. Bedeutung der Studie

Die vorgelegte Studie beschrieb ausdifferenzierend die Praxis der Surfactant-Applikation bei FG an der Universitätskinderklinik in Köln im Jahr 2018. Damit leistete sie einen statistischen Beitrag zum aktuell kontrovers diskutierten Forschungsfeld der Surfactant-Praxis in der Neonatologie. Dies gilt insbesondere für die Frage nach einer Prämedikationstherapie, deren Ausgestaltung in dieser Studie im Zusammenhang mit dem kindlichen Gestationsalter untersucht wurde. Die Bedeutung der Studie liegt vor allem darin begründet, dass sie zur statistisch signifikanten Überprüfbarkeit und Fundierung bereits bestehender Studienergebnisse beitrug. Im Gegensatz zu allen hier in den Blick genommenen Studien umfasste die durchgeführte Untersuchung *alle* in Frage kommenden Gestationsalterswochen von frühgeborenen Patienten ab der Grenze zur Lebensfähigkeit. Zudem ergab sich mit der systematischen Auswertung eines vollständigen Kalenderjahres ein breites Patientenkollektiv

(LISA: n = 157), das mit der Ausnahme von *outborn* FG ohne Einschränkungen (etwa bezüglich des Geburtsgewichts) untersuchte. Insgesamt gelang es der Studie damit, den Einfluss des Gestationsalters auf den Therapieerfolg und auf das Outcome herauszustellen sowie dessen Auswirkungen auf die Prämedikationstherapie aufzuzeigen.

5.3.3. Ausblick und offene Fragen

Ausgehend von der hier vorgelegten Studie zeigt sich einmal mehr der Bedarf nach Langzeituntersuchungen, die mit einem ähnlich weit gefassten Studiendesign das Outcome der mit LISA therapierten FG in einer längerfristigen Perspektive verorten. Zugleich ließe sich eine weiterführende Studie durchführen, die vergleichend mehrere Jahre und damit ein noch größeres Patientenkollektiv umfasst und so mögliche Langzeittrends erfassen könnte. Ferner lassen sich zwei offene Fragen ausmachen, die im Rahmen dieser Studie keine Berücksichtigung gefunden haben: Erstens werden in der Forschung „other forms of premedication with lesser effect on the respiratory drive“²⁸ gefordert.^{57,58} Zweitens besteht nach wie vor Forschungsbedarf nach einer „even more gentle“⁴⁸ Surfactant-Applikationsform, die etwa mit Blick auf eine non-invasive Vernebelung,^{1,13,35,53,76,82} eine nasopharyngeale Applikation^{55,95} oder eine Larynxmaske^{2,8,18,74,96} diskutiert wird.^{48,62,63,79} Hier wären in Zukunft weiterführende Studien wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; (10): CD008310. DOI: 10.1002/14651858.CD008310.pub2.
- (2) Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011; (7): CD008309. DOI: 10.1002/14651858.CD008309.pub2.
- (3) Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta paediatrica* 2014; 103(6): e229-233. DOI: 10.1111/apa.12611.
- (4) Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2017; 102(1): F17-23. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310299.
- (5) Allen KA. Premedication for neonatal intubation: which medications are recommended and why. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 2012; 12(2): 107-111. DOI: 10.1097/ANC.0b013e31824c1583.
- (6) American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2231-2241. DOI: 10.1542/peds.2006-2277.
- (7) Anand KJ; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2001; 155(2): 173-180. DOI: 10.1001/archpedi.155.2.173.
- (8) Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *American journal of perinatology* 2013; 30(3): 201-206. DOI: 10.1055/s-0032-1323592.
- (9) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A journal of diseases of children* 1959; 97(5): 517-523. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001.

- (10) Axelin A, Ojajärvi U, Viitanen J, Lehtonen L. Promoting shorter duration of ventilator treatment decreases the number of painful procedures in preterm infants. *Acta paediatrica* 2009; 98(11): 1751-1755. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01446.x.
- (11) Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; (11): CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.
- (12) Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC pediatrics* 2015; 15: 21. DOI: 10.1186/s12887-015-0342-7.
- (13) Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta paediatrica* 2000; 89(4): 460-464. DOI: 10.1080/080352500750028195.
- (14) Berneau P, Nguyen Phuc Thu T, Pladys P, Beuchée A. Impact of surfactant administration through a thin catheter in the delivery room: A quality control chart analysis coupled with a propensity score matched cohort study in preterm infants. *PLoS one* 2018; 13(12): e0208252. DOI: 10.1371/journal.pone.0208252.
- (15) Bhayat S, Kaur A, Premadeva I, Reynolds P, Gowda H. Survey of less Invasive Surfactant Administration in England, slow adoption and variable practice. *Acta paediatrica* 2020; 109(3): 505-510. DOI: 10.1111/apa.14995.
- (16) Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009; 123(1): 44-50. DOI: 10.1542/peds.2007-2872.
- (17) Borenstein-Levin L, Synnes A, Grunau RE, Miller SP, Yoon EW, Shah PS; Canadian Neonatal Network Investigators. Narcotics and Sedative Use in Preterm Neonates. *The Journal of pediatrics* 2017; 180: 92-98.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.031.
- (18) Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. *Paediatric anaesthesia* 2004; 14(2): 188-190. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.01173.x.
- (19) Brotelande C, Milési C, Combes C, Durand S, Badr M, Cambonie G. Premedication with ketamine or propofol for less invasive surfactant administration (LISA): observational study in the delivery room. *European journal of pediatrics* 2021; 180(9): 3053-3058. DOI: 10.1007/s00431-021-04103-1.
- (20) Canals Candela FJ, Vizcaíno Díaz C, Ferrández Berenguer MJ, Serrano Robles MI, Vázquez Gomis C, Quiles Durá JL. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario [Surfactant replacement therapy with a

- minimally invasive technique: Experience in a tertiary hospital]. *Anales de pediatria* 2016; 84(2): 79-84. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.04.013.
- (21) Carbajal R, Eble B, Anand KJ. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Seminars in perinatology* 2007; 31(5): 309-317. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.07.006.
- (22) Chevallier M, Durrmeyer X, Ego A, Debillon T; PROLISA Study Group. Propofol versus placebo (with rescue with ketamine) before less invasive surfactant administration: study protocol for a multicenter, double-blind, placebo controlled trial (PROLISA). *BMC pediatrics* 2020; 20(1): 199. DOI: 10.1186/s12887-020-02112-x.
- (23) Conlon SM, Osborne A, Bodie J, Marasch J, Ryan RM, Glenn T. Introducing Less-Invasive Surfactant Administration into a Level IV NICU: A Quality Improvement Initiative. *Children* 2021; 8(7): 580. DOI: 10.3390/children8070580.
- (24) Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European journal of pain* 2016; 20(4): 489-498. DOI: 10.1002/ejp.757.
- (25) Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2013; 98(2): F122-126. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301314.
- (26) Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2011; 96(4): F243-248. DOI: 10.1136/adc.2010.192518.
- (27) Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, et al. Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(24): 2478–2487. DOI: 10.1001/jama.2021.21892.
- (28) de Kort E, Kusters S, Niemarkt H, et al. Quality assessment and response to less invasive surfactant administration (LISA) without sedation. *Pediatric research* 2020; 87(1): 125-130. DOI: 10.1038/s41390-019-0552-z.
- (29) Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2019; 104(4): F378-383. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315015.
- (30) Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology* 2016; 109(4): 308-313. DOI: 10.1159/000443823.

- (31) Descamps CS, Chevallier M, Ego A, Pin I, Epiard C, Debillon T. Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2017; 102(5): F465. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312791.
- (32) Devi U, Pandita A. Surfactant delivery via thin catheters: Methods, limitations, and outcomes. *Pediatric pulmonology* 2021; 56(10): 3126-3141. DOI: 10.1002/ppul.25599.
- (33) Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2006; 91(3): F226-230. DOI: 10.1136/ad.2005.082271.
- (34) Fernandez C, Boix H, Camba F, Comuñas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *American journal of perinatology* 2020; 37(3): 277-280. DOI: 10.1055/s-0039-1678534.
- (35) Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2010; 23(5): 303-309. DOI: 10.1089/jamp.2009.0758.
- (36) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 1(8159): 55-59. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)90489-4.
- (37) Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta paediatrica* 2015; 104(3): 241-246. DOI: 10.1111/apa.12883.
- (38) Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9803): 1627-1634. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0.
- (39) Gortner L, Schüller SS, Herting E. Review demonstrates that less invasive surfactant administration in preterm neonates leads to fewer complications. *Acta paediatrica* 2018; 107(5): 736-743. DOI: 10.1111/apa.14161.
- (40) Gortner L, Herting E. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021l_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01-abgelaufen.pdf (zuletzt abgerufen am 15.11.2021).
- (41) Groneck P, Thomas W, Speer CP. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische

- Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), 2009. https://gnpi.de/wp-content/uploads/2020/07/024-014_S2_Praevention_und_Therapie_der_bronchopulmonalen_Dysplasie_Fruehgeborener_06-2009_06-2014.pdf (zuletzt abgerufen am 02.05.2022).
- (42) Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 2009; 143(1-2): 138-46. DOI: 10.1016/j.pain.2009.02.014.
- (43) Haagsman HP, Diemel RV. Surfactant-associated proteins: functions and structural variation. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology* 2001; 129(1): 91-108. DOI: 10.1016/s1095-6433(01)00308-7.
- (44) Heiring C, Jonsson B, Andersson S, Björklund LJ. Survey shows large differences between the Nordic countries in the use of less invasive surfactant administration. *Acta paediatrica* 2017; 106(3): 382-386. DOI: 10.1111/apa.13694.
- (45) Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Current opinion in pediatrics* 2020; 32(2): 228-234. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000878.
- (46) Herting E, Kribs A, Härtel C, et al. Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *European journal of pediatrics* 2020; 179(8): 1309-1313. DOI: 10.1007/s00431-020-03572-0.
- (47) Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2019; 104(6): F655-659. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316557.
- (48) Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early human development* 2013; 89(11): 875-880. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.023.
- (49) Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2015; 169(8): 731-739. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0510.
- (50) Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA pediatrics* 2015; 169(11): 1011-1017. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2401.
- (51) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 163(7): 1723-1729. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.

- (52) Johnston C, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, Filion F. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *The Clinical journal of pain* 2011; 27(3): 225-232. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181fe14cf.
- (53) Jorch G, Hartl H, Roth B, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatric pulmonology* 1997; 24(3): 222-224. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199709)24:3<222::aid-ppul9>3.0.co;2-o.
- (54) Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131(2): e502-509. DOI: 10.1542/peds.2012-0603.
- (55) Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 2004; 24(6): 360-365. DOI: 10.1038/sj.jp.7211103.
- (56) Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013; 103(4): 252-258. DOI: 10.1159/000346521.
- (57) Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *European journal of pediatrics* 2017; 176(2): 147-154. DOI: 10.1007/s00431-016-2812-9.
- (58) Krajewski P, Szecht D, Hożejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2020: 1-5. DOI: 10.1080/14767058.2020.1863365.
- (59) Krajewski P, Chudzik A, Strzałko-Głóskowska B, et al. Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome--our experiences. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2015; 28(10): 1161-1164. DOI: 10.3109/14767058.2014.947571.
- (60) Krampfl E, Klein K. Frühgeburtlichkeit bei Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2007; 47: 64-69. DOI: 10.1159/000100334.
- (61) Kribs A, Wieg C, Roth B, Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016, *Neonatologie Scan* 2016; 05(03): 197-217 DOI: 10.1055/s-0042-108267.

- (62) Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2015; 169(8): 723-730. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504.
- (63) Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2011; 96(4): F238-240. DOI: 10.1136/adc.2010.209098.
- (64) Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klinische Pädiatrie* 2010; 222(1): 13-17. DOI: 10.1055/s-0029-1241867.
- (65) Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience. *Acta paediatrica* 2008; 97(3): 293-298. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00617.x.
- (66) Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatric Anaesthesia* 2007; 17(4): 364-369. DOI:10.1111/j.1460-9592.2006.02126.
- (67) Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ; Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 2010; 125(3): 608-615. DOI: 10.1542/peds.2009-2863.
- (68) Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 2019; 39(3): 426-432. DOI: 10.1038/s41372-018-0302-9.
- (69) Lenzen-Schulte M. Frühgeburt als Syndrom: Kranke Lunge, schwächelnder IQ. *Deutsches Ärzteblatt* 2018; 115(14): A648-650.
- (70) Maier R, Hummler H, Kellner U, et al. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-010I_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Frühgeborene_2020-07.pdf (zuletzt abgerufen am 02.05.2022).
- (71) Mehler K, Broer A, Roll C, et al. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA. *Acta paediatrica* 2021; 110(3): 818-825. DOI: 10.1111/apa.15565.
- (72) Mehler K, Oberthuer A, Keller T, et al. Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. *JAMA pediatrics* 2016; 170(7): 671-677. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0207.

- (73) Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta paediatrica* 2012; 101(12): 1232-1239. DOI: 10.1111/apa.12015.
- (74) Micaglio M, Zanardo V, Ori C, Parotto M, Doglioni N, Trevisanuto D. ProSeal LMA for surfactant administration. *Paediatric anaesthesia* 2008; 18(1): 91-92. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2007.02371.x.
- (75) Millar C, Bissonnette B. Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 1994; 41(4): 281-287. DOI: 10.1007/BF03009904.
- (76) Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2019; 104(3): F313-319. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315051.
- (77) Mirnia K, Heidarzadeh M, Hoseini M, et al. Surfactant Administration via Thin Catheter during Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial in Alzahra hospital. *Iranian Journal of Neonatology IJN* 2013; 4(2): 5-9. DOI: 10.22038/ijn.2013.1075.
- (78) Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *Journal of research in pharmacy practice* 2015; 4(1): 31-36. DOI: 10.4103/2279-042X.150053.
- (79) More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA pediatrics* 2014; 168(10): 901-908. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1148.
- (80) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine* 2008; 358(7): 700-708. DOI: 10.1056/NEJMoa072788.
- (81) Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *The New England journal of medicine* 2015; 372(4): 331-340. DOI: 10.1056/NEJMoa1403489.
- (82) Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012; 101(4): 337-344. DOI: 10.1159/000337354.
- (83) Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133(1): 156-163. DOI: 10.1542/peds.2013-3443.

- (84) Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants ≤ 27 weeks. *Acta paediatrica* 2011; 100(3): 352-359. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02068.x.
- (85) Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics* 2016; 71(3): 128-134. DOI: 10.6061/clinics/2016(03)02.
- (86) Ricci F, Bresesti I, LaVerde PAM, et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress. *Pediatric research* 2021; 90(3): 576-583. DOI: 10.1038/s41390-020-01324-2.
- (87) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 2006; 354(20): 2112-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa054065.
- (88) Simon L, Trifa M, Mokhtari M, Hamza J, Treluyer JM. Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Critical care medicine* 2004; 32(2): 565-568. DOI: 10.1097/01.CCM.0000108883.58081.E3.
- (89) Stow PJ, McLeod ME, Burrows FA, Creighton RE. Anterior fontanelle pressure responses to tracheal intubation in the awake and anaesthetized infant. *British journal of anaesthesia* 1988; 60(2): 167-170. DOI: 10.1093/bja/60.2.167.
- (90) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 2017; 111(2): 107-125. DOI: 10.1159/000448985.
- (91) Szczapa T, Hożejowski R, Krajewski P; Study Group. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country. *PLoS one* 2020, 15(7): e0235363. DOI: 10.1371/journal.pone.0235363.
- (92) Tauzin M, Durrmeyer X. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2019; 24(4): 101004. DOI: 10.1016/j.siny.2019.04.004.
- (93) Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2015; 219(6): 266-273. DOI: 10.1055/s-0035-1547295.
- (94) Templin L, Grosse C, Andres V, et al. A Quality Improvement Initiative to Reduce the Need for Mechanical Ventilation in Extremely Low Gestational Age Neonates. *American journal of perinatology* 2017; 34(8): 759-764. DOI: 10.1055/s-0037-1598106.
- (95) Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1987; 294(6578): 991-996. DOI: 10.1136/bmj.294.6578.991.

- (96) Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biology of the neonate* 2005; 87(4): 217-220. DOI: 10.1159/000083370.
- (97) Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *The New England journal of medicine* 1994; 331(16): 1051-1055. DOI: 10.1056/NEJM199410203311603.
- (98) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. Surfaktantbehandling af nyfødte med respiratorisk distress-syndrom primært behandlet med nasalt kontinuerligt positivt luftvejstryk. En pilotundersøgelse [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for læger* 1992; 154(31): 2136-2139. PMID: 1509593.
- (99) Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric research* 2014; 75(5): 584-587. DOI: 10.1038/pr.2014.16.
- (100) Walmrath D, Günther A, Grimminger F, et al. Surfactant-Therapie für das akute Lungenversagen (ARDS). *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2001; 38: 514-523 DOI: 10.1007/s003900170051.
- (101) Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, et al. Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. *PLoS one* 2019; 14(4): e0215150. DOI: 10.1371/journal.pone.0215150.
- (102) Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatric drugs* 2010; 12(6): 353-365. DOI: 10.2165/11318900-000000000-00000.
- (103) Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatric anaesthesia* 2010; 20(7): 605-611. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03330.x.
- (104) Wirbelauer J, Thomas W, Speer CP. Früh- und Neugeborene mit einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): welche Rolle spielt die Surfactantsubstitution? [Preterm and term infants with acute respiratory distress syndrome (ARDS): what is the role of surfactant substitution?]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2009; 213(2): 33-41. DOI: 10.1055/s-0029-1202782.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Geburtsmodus nach Gestationsalter	25
Abb. 2 Verabreichung einer Prämedikation	27
Abb. 3 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter	28
Abb. 4 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter	31
Abb. 5 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter innerhalb Prämedikationsgruppe	31
Abb. 6 Vagolyse nach Gestationsalter.....	32
Abb. 7 Analgosedierung nach Gestationsalter	32
Abb. 8 Verabreichung einer Prämedikation nach Applikationsweg	33
Abb. 9 Konkrete Prämedikationstherapie nach Applikationsweg	33
Abb. 10 Konkrete Prämedikationstherapie nach Applikationsweg innerhalb Prämedikationsgruppe	34
Abb. 11 Prämedikation bei invasiver Applikation.....	35
Abb. 12 Konkrete Prämedikationstherapie bei invasiver Applikation innerhalb Prämedikationsgruppe	36
Abb. 13 Prämedikation bei Applikation über LISA	36
Abb. 14 Konkrete Prämedikationstherapie bei Applikation über LISA innerhalb Prämedikationsgruppe	37
Abb. 15 Surfactant Erstgabe.....	38
Abb. 16 Surfactant Erstgabe nach Gestationsalter.....	39
Abb. 17 Applikationsweg.....	39
Abb. 18 Applikationsweg nach Gestationsalter	40
Abb. 19 Surfactant Präparate	41
Abb. 20 Komplikationen unter Applikation nach Gestationsalter	43
Abb. 21 Gesamtanzahl der Surfactant-Applikationen.....	45
Abb. 22 Therapieerfolg bei LISA.....	46
Abb. 23 Therapieerfolg bei LISA nach Gestationsalter.....	46
Abb. 24 Therapieerfolg bei LISA nach Prämedikation.....	47
Abb. 25 Therapieerfolg bei LISA nach Vagolyse	48
Abb. 26 Therapieerfolg bei LISA nach Analgosedierung.....	48
Abb. 27 Therapieerfolg bei LISA nach Geschlecht.....	49
Abb. 28 Frühgeburtsassozierte Komplikationen	49
Abb. 29 Frühgeburtsassozierte Komplikationen nach Gestationsalter	50
Abb. 30 Frühgeburtsassozierte Komplikationen nach Applikationsweg	51

Abb. 31 PDA nach Gestationsalter	53
Abb. 32 PDA nach Applikationsweg	53
Abb. 33 ROP nach Gestationsalter.....	54
Abb. 34 ROP nach Applikationsweg.....	54
Abb. 35 IVH nach Gestationsalter.....	55
Abb. 36 IVH nach Applikationsweg.....	56
Abb. 37 BPD nach Gestationsalter	57
Abb. 38 BPD nach Applikationsweg	57
Abb. 39 Parenchymlutung nach Gestationsalter	58
Abb. 40 Parenchymlutung nach Applikationsweg.....	58
Abb. 41 Pneumothorax nach Gestationsalter	59
Abb. 42 Pneumothorax nach Applikationsweg	59
Abb. 43 FIP nach Gestationsalter	60
Abb. 44 FIP nach Applikationsweg	60
Abb. 45 NEC nach Gestationsalter	61
Abb. 46 NEC nach Applikationsweg	61
Abb. 47 PVL nach Gestationsalter.....	62
Abb. 48 PVL nach Applikationsweg.....	62
Abb. 49 Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung nach Gestationsalter	63
Abb. 50 Porencephalischer Defekt nach IVH oder Parenchymlutung nach Applikationsweg	63
Abb. 51 Posthämorrhagischer Hydrozephalus nach Gestationsalter	64
Abb. 52 Posthämorrhagischer Hydrozephalus nach Applikationsweg	64
Abb. 53 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen	65
Abb. 54 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter	66
Abb. 55 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg.....	67
Abb. 56 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Prämedikation.....	68
Abb. 57 Score: Zustand des Kindes bei Entlassung.....	69
Abb. 58 Score nach Gestationsalter	70
Abb. 59 Score nach Geschlecht	71
Abb. 60 Score nach Applikationsweg	71
Abb. 61 Exitus letalis nach Gestationsalter bei invasiver Applikation I.....	72
Abb. 62 Exitus letalis nach Gestationsalter bei invasiver Applikation II.....	72
Abb. 63 Exitus letalis nach Gestationsalter bei Applikation über LISA I.....	73
Abb. 64 Exitus letalis nach Gestationsalter bei Applikation über LISA II	73
Abb. 65 Score nach Verabreichung Prämedikation	74

Abb. 66 Score nach konkreter Prämedikationstherapie	75
Abb. 67 Score nach konkreter Prämedikationstherapie nach Gestationsalter I	76
Abb. 68 Score nach konkreter Prämedikationstherapie nach Gestationsalter II	76

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Ausdifferenzierung der erhobenen Parameter und Definitionen	18
Tab. 2 Neonatologische Basisdaten	23
Tab. 3 Geburtsgewicht nach Applikationsweg	24
Tab. 4 Schwangerschaftsrisiken und Geburtskomplikationen	24
Tab. 5 Lungenreifezyklen.....	24
Tab. 6 Unmittelbare Primärversorgung im Kreißsaal nach Gestationsalter.....	25
Tab. 7 Coffeintherapie	26
Tab. 8 Coffeintherapie nach Gestationsalter	26
Tab. 9 Postnatale Coffeincitratdosis Erstgabe (mg/kg KG)	26
Tab. 10 Postnatale Coffeincitratdosis Erstgabe (mg/kg KG) nach Gestationsalter	26
Tab. 11 Prämedikationstherapie	27
Tab. 12 Präparate Prämedikation	27
Tab. 13 Dosis Atropin (mg/kg KG).....	27
Tab. 14 Dosis Atropin (mg/kg KG) nach Gestationsalter	28
Tab. 15 Dosis Ketamin (mg/kg KG)	28
Tab. 16 Dosis Ketamin (mg/kg KG) nach Gestationsalter	28
Tab. 17 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter	29
Tab. 18 Gestationsalter und Geburtsgewicht nach Prämedikation.....	29
Tab. 19 Konkrete Prämedikationstherapie nach Gestationsalter	30
Tab. 20 Verabreichung einer Prämedikation nach Gestationsalter und Applikationsweg	34
Tab. 21 Surfactant Erstgabe nach Gestationsalter	38
Tab. 22 Indikation für eine Surfactant-Therapie	39
Tab. 23 Applikationsweg nach Gestationsalter.....	40
Tab. 24 Dosis Surfactant (mg/kg KG).....	41
Tab. 25 Dosis Surfactant (mg/kg KG) nach Gestationsalter	41
Tab. 26 Respiratorische Therapie unter Applikation.....	41
Tab. 27 Respiratorische Therapie unter Applikation nach Gestationsalter.....	42
Tab. 28 Komplikationen unter Applikation	42
Tab. 29 Komplikationen unter Applikation nach Applikationsweg I	43
Tab. 30 Komplikationen unter Applikation nach Applikationsweg II	43
Tab. 31 Behandlung der Komplikationen unter Applikation.....	44

Tab. 32 Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe (Tage:Stunden:Minuten).....	44
Tab. 33 Beatmungsstunden bis zur 1. Extubation bei invasiver Gabe nach Gestationsalter	44
Tab. 34 Surfactant Folgeapplikation nach Gestationsalter	45
Tab. 35 Therapieerfolg bei LISA nach Gestationsalter	46
Tab. 36 Therapieerfolg bei LISA nach Prämedikation	47
Tab. 37 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter	50
Tab. 38 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen)	51
Tab. 39 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen) nach Gestationsalter	52
Tab. 40 Frühgeburtsassoziierte Komplikationen (alle Ausprägungen) nach Applikationsweg	52
Tab. 41 Intraventrikuläre Haemorrhagie	55
Tab. 42 Bronchopulmonale Dysplasie	57
Tab. 43 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen.....	65
Tab. 44 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter.....	66
Tab. 45 Einzelne schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg I..	67
Tab. 46 Einzelne schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg II.	68
Tab. 47 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Gestationsalter und Prämedikation	69
Tab. 48 Schwere frühgeburtsassoziierte Komplikationen nach Applikationsweg und Prämedikation	69
Tab. 49 Mittlerer Score nach Gestationsalter	70
Tab. 50 Mittlerer Score nach Prämedikationstherapie.....	76

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.