

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Kinderheilkunde IV mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets**

**Klinische Evaluation
einer automatischen FiO_2 -Regelung
bei beatmeten Frühgeborenen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Antonietta Hallenberger, geb. Giordano
aus
Leonberg**

2006

Dekan:	Professor Dr. C.D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C.F. Poets
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Hofbeck

*Meinem Ehemann,
meinen Eltern und Geschwistern*

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Sauerstoff in der Neonatologie.....	1
1.1.1	Anwendung von Sauerstoff.....	2
1.1.2	Toxizität von Sauerstoff	3
1.1.3	SpO ₂ -Zielbereich bei Frühgeborenen	4
1.2	Sauerstoffregelung.....	5
1.3	Automatische Sauerstoffregelung durch den FiO ₂ -Controller	6
1.4	Fragestellung und Ziele dieser Studie.....	7
2	Pulsoximetrie und FiO ₂ -Controller	9
2.1	Pulsoximetrie	9
2.2	Der FiO ₂ -Controller	12
2.2.1	Theoretischer Hintergrund	12
2.2.2	Der Algorithmus	14
2.2.3	Technische Umsetzung	19
3	Material und Methodik	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Studienpopulation	21
3.2.1	Einschlusskriterien	21
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	21
3.3	Studienablauf.....	22
3.3.1	Studienphasen.....	22
3.3.2	Behandlungsvarianten	23
3.3.3	Ablauf der Protokolle.....	24
3.4	Definitionen der Studie.....	25
3.5	Aufzeichnung der Daten.....	27
3.5.1	Aufzeichnung und Parameter.....	27
3.5.2	Versuchsaufbau.....	29
3.5.3	Protokollierung.....	31

3.6	Berechnung der erforderlichen Patientenzahlen	32
3.7	Genehmigung durch die Ethik-Kommission	32
3.8	Auswertung	32
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Pilotphase	34
4.1.1	Patienten.....	34
4.1.2	Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs	35
4.1.3	Hyperoxische Episoden	35
4.1.4	Hypoxische Episoden	36
4.1.5	FiO ₂ -Anpassungen.....	36
4.1.6	SpO ₂ -Alarme.....	37
4.1.7	SpO ₂	37
4.1.8	Delta FiO ₂	37
4.2	Hauptstudie.....	39
4.2.1	Patienten.....	39
4.2.2	Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs	39
4.2.3	Hyperoxische Episoden	40
4.2.4	Hypoxische Episoden	41
4.2.5	FiO ₂ -Anpassungen.....	41
4.2.6	SpO ₂ -Alarme.....	41
4.2.7	SpO ₂	42
4.2.8	Delta FiO ₂	42
5	Diskussion	44
5.1	Ziele und Hypothesen	44
5.1.1	FiO ₂ -Controller	45
5.1.2	Hyperoxische und hypoxische Episoden	47
5.1.3	Arbeitsbelastung	49

5.2	Limitationen.....	51
5.2.1	Studiendesign	52
5.2.2	Methoden und Datenerfassung.....	52
5.2.3	Patienten.....	56
5.3	Schlussfolgerung	58
6	Zusammenfassung	59
7	Anhang	61
8	Literaturverzeichnis.....	63
9	Danksagung	67

1 EINLEITUNG

1.1 SAUERSTOFF IN DER NEONATOLOGIE

Frühgeborene unter der 30. Schwangerschaftswoche sind heute in größeren Zentren für intensivmedizinische Neonatologie keine Seltenheit mehr. Die kleinen Patienten können dort adäquat versorgt werden und es kann auf kritische Situationen besser reagiert werden als dies vor wenigen Jahren der Fall war. Jedoch bringt die Unreife von Frühgeborenen viele Risiken mit sich, die erkannt und verhindert bzw. behandelt werden müssen. Ein wichtiges Kriterium ist dabei die Lungenreife der Frühgeborenen und die daraus resultierende Notwendigkeit, den kleinen Patienten zusätzlich Sauerstoff zuzuführen.

Sauerstoff wird in der Neonatologie in verschiedenen Situationen eingesetzt - als lebensrettende Maßnahme in den ersten Lebensminuten- oder stunden, als Unterstützung bei der Adaptation von Neugeborenen oder als Hilfe zur Vermeidung hypoxischer Erkrankungen von Frühgeborenen.

Doch die Auswirkungen von Sauerstoff können in zwei verschiedene Richtungen gehen. Sowohl zu viel als auch zu wenig Sauerstoff kann zu erheblichen Schäden im Sinne von Folgeerkrankungen einer Sauerstofftherapie führen. Häufig treten z.B. die Retinopathia praematurorum (engl. Retinopathia of Prematurity, ROP) [Distefano et al. (1998)] oder hypoxische Schäden am Gehirn auf [Low et al. (1992)].

Somit muss abgewogen werden, ob bzw. wieviel Sauerstoff für einen kleinen Patienten nötig ist und welche Konzentration er nicht übersteigen sollte.

1.1.1 ANWENDUNG VON SAUERSTOFF

Durch die Unreife der Lunge bei Frühgeborenen können pulmonale Adaptationsstörungen auftreten, die in der Neonatologie eine Anwendung von Sauerstoff nötig machen.

Etwa 60-80 % der Frühgeborenen unter der 28. Gestationswoche und 15-30 % zwischen der 32. und 36. Woche sind davon betroffen und benötigen initial zusätzlichen Sauerstoff (O₂) [Kliegman RM in Nelson´s Textbook of Pediatrics, 15th Edition].

Durch die Anwendung von Sauerstoff sollen primär zerebrale Langzeitschäden durch O₂-Mangel (Hypoxämie) vermieden werden.

Allerdings können auch zu hohe O₂-Konzentrationen (Hyperoxämie) in der Atemluft bzw. starke Schwankungen des Blutsauerstoffs zu einer Schädigung der unreifen Lunge [Clark et al. (1971), Shanklin et al. (1967), Northway et al. (1967)] im Sinne einer chronischen Lungenerkrankung (bronchopulmonalen Dysplasie, BPD) und zu einer Schädigung der Netzhaut [Ashton et al. (1953), Phelps et al. (1984)] im Sinne einer Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) führen.

Schon Anfang der 50-er Jahre war bekannt, dass O₂ eine Rolle in der Entwicklung der ROP spielt, indem es die Proliferation retinaler Blutgefäße anregt [Ashton et al. (1953)]. Ursprünglich ging man davon aus, allein die Hyperoxämie sei der Faktor für die Entstehung der ROP. Später fand man Anhaltspunkte dafür, dass auch die Hypoxämie eine Rolle spielt [Phelps et al. (1984), Distefano et al. (1998)].

Somit sollte in der Anwendung von Sauerstoff bedacht werden, Hyper- und Hypoxämien zu vermeiden. Dies bedarf einer genauen Regulation des zuzuführenden Sauerstoffs (engl. fraction of inspired oxygen, FiO₂), die dem jeweiligen O₂-Bedarf des Frühgeborenen angepasst werden soll.

1.1.2 TOXIZITÄT VON SAUERSTOFF

O₂ ist jedoch nicht bedenkenlos anzuwenden. Hohe Konzentrationen von Sauerstoff wirken toxisch, da sie Sauerstoffradikale produzieren.

Diese Sauerstoffradikale stehen im Zusammenhang mit Erkrankungen wie der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), der Retinopathia praematurorum (engl. Retinopathia of prematurity, ROP) und dem persistierenden Ductus Botalli [Saugstad OD (1990)].

Die BPD ist eine gefürchtete Komplikation der Beatmungstherapie. Zu hohe O₂-Konzentrationen und/oder ein zu hoher Beatmungsdruck können die Bildung von Sauerstoffradikalen fördern und somit durch Gewebsschäden am Bronchialgewebe zu einer bronchopulmonaren Dysplasie führen [Saugstad OD (1990), Shanklin et al. (1967), Northway et al. (1967)].

Die ROP ist eine viel diskutierte Komplikation, für deren Entstehung mehrere Faktoren beteiligt sind. Zwei wichtige Faktoren sind zum einen die Hyperoxie und zum anderen die Hypoxie. Zu viel Sauerstoff im Blut führt zu einer Schädigung der Netzhaut, da O₂ die Proliferation retinaler Gefäße stimuliert [Ashton et al. (1953)]. Später wurde herausgefunden, dass sich aber auch die Hypoxie auf den Beginn und den Verlauf einer ROP auswirkt [Phelps et al. (1984), Distefano et al. (1998)]. Auch der Wechsel und starke Schwankungen zwischen Hyper- und Hypoxie fördern nach einer neueren Studie das Auftreten einer ROP [Cunningham et al. (1995)]. Beide, Hypoxie und Hyperoxie, tragen zu einer erhöhten Produktion von Sauerstoffradikalen bei bzw. schwächen die Abwehr gegen diese [Saugstad OD (1990)].

Sowohl eine erhöhte Sauerstoffkonzentration im Blut als auch ein O₂-Mangel in der Lunge können beim Neugeborenen die kardiorespiratorische Adaptation beträchtlich beeinflussen und folglich zu einem Persistieren des fetalen Kreislaufs führen.

Im Tierversuch führten hohe O₂-Konzentrationen in der Atemluft schon nach kurzer Zeit zu Veränderungen des pulmonalen Kapillarendothels, zu interstitiellem und alveolärem Ödem und schließlich zur Zerstörung des Alveolarepithels mit Bildung von hyalinen Membranen [Clark et al (1971)].

1.1.3 SPO₂-ZIELBEREICH BEI FRÜHGEBORENEN

Insbesondere extrem früh geborene Kinder und/oder solche mit Schädigung der Lunge im Sinne einer BPD können ihre Sauerstoffsättigung im Blut nicht alleine in einem bestimmten Zielbereich halten. Somit wird die Entscheidung zur Anwendung von Sauerstoff zu einem großen Teil nach dem Sättigungsgrad von O₂ im Blut des Frühgeborenen getroffen.

Es gibt allerdings eine beträchtliche Ungewissheit über den SpO₂-Bereich (SpO₂: Sauerstoffsättigung im Blut), der bei Kindern mit O₂-Therapie erzielt werden sollte. Es gibt dazu auch noch keine randomisierten klinischen Studien. Die Frage, wann Sauerstoff gegeben werden soll, basiert auf Referenzdaten gesunder Kinder und auf Schlussfolgerungen aus Studien beobachteter kranker Kinder [Poets (1998)].

Bis heute gibt es anhaltend Diskussionen über den optimalen SpO₂-Bereich [Tin et al. (2002)]. Über einen idealen Bereich, in dem die Sauerstoffsättigung eines Frühgeborenen liegen sollte, und wann man Frühgeborenen Sauerstoff geben sollte, gibt es noch keinen Konsens in der Literatur [Tin et al. (2003)].

In der vorliegenden Studie wurde der Zielbereich für die SpO₂ auf 87-96% festgelegt. Wir orientierten uns dabei an einer früheren Veröffentlichung über einen automatischen FiO₂-Controller [Claire N, et al. (2001)]. In neueren Studien werden höhere Grenzen (91-98%) vorgeschlagen [Askie et al. (2003)]. An der Universitätsklinik in Tübingen wird in der Neonatologie bereits seit einigen Jahren 96% als obere SpO₂-Grenze verwendet, und die Inzidenzen an

schwerwiegender ROP (>Stufe 2) wurden für signifikant niedriger befunden als in einer benachbarten Universitätsklinik, die einen Zielbereich von 80-90% anwendet [Poets et al. (2003)].

1.2 SAUERSTOFFREGELUNG

Bei Frühgeborenen treten durch die Unreife bzw. durch die Schädigung ihrer Lunge häufig Schwankungen der SpO₂ auf. Bei beatmeten Patienten mit Sauerstoffbedarf erfordert dies eine sehr häufige manuelle Regelung der FiO₂ durch das zuständige Pflegepersonal.

Die Sauerstoffzufuhr so zu regeln, dass die Sauerstoffsättigung in einem definierten Zielbereich bleibt und optimal an den Sauerstoffbedarf des Frühgeborenen angepasst ist, ist auf der Intensivstation gerade bei instabilen Frühgeborenen teilweise mehrmals pro Stunde nötig und somit sehr zeitaufwendig. Es erfordert außerdem viel Erfahrung und hohe Aufmerksamkeit des Personals.

Im Routinebetrieb einer Frühgeborenen-Intensivstation kann das Pflegepersonal häufig nicht sofort auf zu hohe bzw. zu niedrige SpO₂-Alarmer reagieren. Somit gibt es Zeiträume, in denen die Frühgeborenen hyper- bzw. hypoxischen Zuständen ausgesetzt sind, die das Risiko, Folgeerkrankungen zu entwickeln, erhöhen.

Diese Einschränkungen der manuellen FiO₂-Regelung machen eine automatische Regelung der SpO₂ wünschenswert, die die Sauerstoffanpassungen selbständig vornehmen kann.

Seit den 70er Jahren wird versucht, die Sauerstoffzufuhr mit Hilfe spezieller Regler (FiO₂-Controller) automatisch anzupassen. Die meisten FiO₂-Controller wurden jedoch nie direkt an Frühgeborenen getestet [Yu (1987), Raemer (1997), Tehrani (1992), Tehrani (1994)]. Von den Controllern, die an Kindern getestet wurden, basierten zwei auf invasiven arteriellen Blutgasmessungen, was für das Kind eine zusätzliche Belastung darstellte [Sano (1985), Beddis

(1979), Dugdale (1988)]. Andere basierten auf Pulsoximetrie [Morozoff (1992), Bhutani (1992), Sun (1997), Claire (2001)]. In einigen Arbeiten konnte belegt werden, dass die SpO_2 durch automatische Sauerstoffzufuhr länger und häufiger in einem definierten Zielbereich gehalten werden konnte als durch manuelle Regulation [Beddis (1979), Sano (1985), Yu (1987), Morozoff (1992), Tehrani (1994), Sun (1997), Raemer (1997), Claire (2001)]. Andere erreichten unbefriedigende klinische Resultate [Bhutani et al. (1992)].

Viele Änderungen und Verbesserungen waren noch nötig, um die Rohdatenerfassung, die Datenfilterung und adaptive Prozesse zu optimieren. Daraufhin begann die Entwicklung eines FiO_2 -Controllers, der diese Kriterien aufgreifen sollte.

1.3 AUTOMATISCHE SAUERSTOFFREGELUNG DURCH DEN FiO_2 -CONTROLLER

Basis dieses automatischen FiO_2 -Reglers (FiO_2 -Controller) ist ein Algorithmus, der auf Grundlage definierter SpO_2 -Bereiche diese in einem benutzerdefinierten Zielbereich reguliert [Seyfang et al. (2001)].

Durch die automatische Anpassung der FiO_2 an den Sauerstoffbedarf des Frühgeborenen reguliert der FiO_2 -Controller die SpO_2 im gewünschten Zielbereich. Dieser Zielbereich betrug in der durchgeführten Studie 87-96% SpO_2 .

Das Regelungsverhalten des Controllers ist tendenziell konservativ ausgelegt. D.h. er reagiert auf kurze Ausreißer der SpO_2 nicht zu früh mit einer FiO_2 -Veränderung, um unnötige Änderungen der FiO_2 in Phasen mit stark schwankenden Rohdaten bzw. während Phasen mit vielen SpO_2 -Artefakten zu verhindern.

Mit Hilfe einer Computersimulation wurde der FiO_2 -Controller bereits theoretisch getestet und evaluiert [Seyfang et al. (2001), Urschitz et al. (2002)]. In der

vorliegenden Studie wurde er erstmals klinisch an Frühgeborenen eingesetzt und sein Regelverhalten genau dokumentiert.

Der Algorithmus des FiO_2 -Controllers wird in Kapitel 2.2.2 genauer beschrieben.

1.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELE DIESER STUDIE

Diese Studie soll überprüfen, ob der Einsatz eines FiO_2 -Controllers gegenüber der Routineversorgung durch das diensthabende Pflegepersonal oder einer geschulten, ständig anwesenden Person (optimiertes Schema, Goldstandard) signifikante Unterschiede hinsichtlich verschiedener Parameter zeigt.

Das Ziel der Pilotphase war es, die Tauglichkeit des FiO_2 -Controllers zu validieren und die FiO_2 -Empfehlungen kritisch zu überprüfen. Das Ziel der Hauptstudie war es, die Wirksamkeit des Controllers überprüfen.

Die primäre Zielvariable ist der Prozentsatz der Zeit innerhalb des gewünschten Zielbereichs (87-96% SpO_2). Dieser soll lange gehalten oder so oft wie möglich erreicht werden.

Die Anzahl hypoxischer Episoden (d.h. $\text{SpO}_2 < 87\%$ für > 5 Sekunden) und hyperoxischer Episoden (d.h. $\text{SpO}_2 > 96\%$ für > 5 Sekunden), sowie die Anzahl der manuellen FiO_2 -Anpassungen und die FiO_2 -Differenz (Differenz zwischen FiO_2 am Ende und FiO_2 zu Beginn einer Phase) sollen reduziert werden.

Zusätzlich sollte mit dieser Studie abgeschätzt werden, ob die Anzahl der pflegerischen Interventionen und Monitoralarmsignale signifikant reduziert werden können und somit eine Entlastung des Personals durch den Controller nachgewiesen werden kann.

Auf der Basis, oben genannte Punkte zu verbessern, soll diese Arbeit ein Schritt in die Richtung sein, Folgeerkrankungen und Schäden durch eine Sauerstofftherapie in Zukunft zu verringern und dadurch die Versorgung für das Frühgeborene in dieser Hinsicht weiter zu optimieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir mit Hilfe dieser Studie folgende Ziele und Hypothesen aufstellten:

- Ziel der Pilotstudie: Überprüfung des FiO₂-Controllers auf Tauglichkeit.
Ziel der Hauptstudie: Überprüfung des FiO₂-Controllers auf Wirksamkeit.
- *Hypothese 1:* Der FiO₂-Controller kann den definierten Zielbereich (87-96%) durch automatisches Regulieren der FiO₂ häufiger und länger erreichen als die manuelle Regulation durch das Pflegepersonal. Die FiO₂-Differenz lässt sich durch den Einsatz des Controllers reduzieren.
- *Hypothese 2:* Hypoxische und hyperoxische Episoden sowie SpO₂-Schwankungen (dargestellt als die Standardabweichung der SpO₂) können mit dem FiO₂-Controller reduziert werden.
- *Hypothese 3:* Die Anzahl der manuellen FiO₂-Anpassungen, sowie die Anzahl der pflegerischen Interventionen und Monitoralarne, d.h. somit die Arbeitsbelastung des Pflegepersonals kann durch den Einsatz des FiO₂-Controllers signifikant reduziert werden.

2 PULSOXIMETRIE UND FiO_2 -CONTROLLER

2.1 PULSOXIMETRIE

Grundlage für die Funktion eines FiO_2 -Controllers ist die Pulsoximetrie. Hierbei spielen die Qualität der Rohdaten bzw. die Häufigkeit und das Erkennen von Artefakten eine wichtige Rolle. Gerade in Phasen körperlicher Unruhe ist es schwierig, kontinuierliche Daten der SpO_2 und somit eine zuverlässige und gute Funktionalität eines FiO_2 -Controllers zu erlangen.

Mit Hilfe einer neuartigen Pulsoximetrie-Technologie ist es möglich, durch akkuratere Rohsignalerfassung Phasen mit bewegungsabhängigen Artefakten zu erkennen [Dumas et al. (1996)]. Diese können als Signal so weitergegeben werden, dass der FiO_2 -Controller nicht auf einen bewegungsabhängigen Sättigungsabfall reagiert.

Durch die Verwendung eines solchen Pulsoximeters mit Masimo-SET Technologie (Radical; Fa. Masimo) konnte in der vorliegenden Studie die maximale Leistung des FiO_2 -Controllers erreicht werden.

Konventionelle Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie basiert auf dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten von oxygeniertem und de-oxygeniertem Hämoglobin. Die vom Gewebe absorbierte Menge an rotem Licht (optisches Spektrum 650-750 nm) und infrarotem Licht (optisches Spektrum 850-1000 nm) korreliert mit dem Verhältnis zwischen oxygeniertem und de-oxygeniertem Hämoglobin. Die relative Intensitätsabnahme im Gewebe ist proportional zur Sauerstoffsättigung des Gewebes. D.h. aufgrund der absorbierten Lichtmenge lässt sich die Sauerstoffsättigung des Gewebes mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes berechnen [Poets 1994].

Die absorbierte Lichtmenge besteht aus einer pulsatilen und einer basalen Komponente. Die pulsatile Komponente ergibt sich fast ausschließlich durch die Absorption des in das Gewebe einströmenden arteriellen Blutes. Die basale Komponente ergibt sich aus der Absorption des Lichts durch das Gewebe, das venöse und kapilläre Gefäßbett, und einem Teil des arteriellen Gefäßbettes. Das Pulsoximeter berechnet das Verhältnis aus den Quotienten zwischen pulsatiler und basaler Absorption im roten (660 nm) und infraroten (910 nm) Bereich. Dieser Wert korreliert mit der arteriellen O_2 -Sättigung des Gewebes [Poets 1994].

Das vom Pulsoximeter empfangene Signal ist sehr störanfällig, da es im Vergleich zum Hintergrundrauschen relativ schwach ist. Somit können plötzliche Bewegungen der Extremität, an der der Sensor befestigt ist, aber auch optische Shunts, die bei Verschiebungen des Hautsensors vorkommen und bei denen Licht am Gewebe vorbei direkt vom Sender auf den Empfänger trifft, oder eine reduzierte Hautdurchblutung zu Störungen bei der Signalübertragung führen [Poets 1994].

Bereits in früheren Studien wurde über häufige SpO_2 -Signalartefakte und Unterbrechungen bei nicht-sedierten Frühgeborenen berichtet [Bhutani et al. (1992)]. Dieses Problem wurde dadurch umgangen, dass artefaktreiche Phasen der SpO_2 aus der weiteren Auswertung einfach ausgeschlossen wurden.

In eigenen Vorstudien zur Evaluation des FiO_2 -Controllers zeigte die konventionelle Pulsoximetrie bei nicht-sedierten Frühgeborenen eine hohe Störanfälligkeit für Artefakte und damit unzuverlässige SpO_2 -Werte. Eine zuverlässige Steuerung der FiO_2 mit einem Controller schien in solchen Phasen nicht möglich [eigene Daten, nicht publiziert].

Masimo-SET Pulsoximetrie

Diese neue Technologie ermöglicht es, auch in Phasen mit körperlicher Unruhe kontinuierliche Daten der SpO_2 [Dumas et al. (1996)] und somit ein zuverlässiges Regeln durch den FiO_2 -Controller zu erreichen.

Der wesentliche Faktor für die Artefakterkennung ist das Einbeziehen eines SpO_2 -Signalqualitätsindikators („Signal IQ“) in die Online-Software. Dieser Parameter gibt Aufschluss darüber, ob gültige Daten bzw. Artefakte vorliegen. Der Signal IQ liefert Werte zwischen 0 und 1. Bei Werten unter 0,3 liegen sicher Bewegungs-Artefakte vor. Bei Werten über 0,3 kommen Artefakte nur extrem selten vor [Urschitz et al. (2002)].

Um artefaktbedingte SpO_2 -Schwankungen zu erkennen und aus der weiteren Analyse auszuschließen, wurden in der vorliegenden Studie alle SpO_2 -Daten mit einem Signal-IQ unter 0,3 ausgefiltert. Dadurch kann der Controller die Anpassungen der FiO_2 noch präziser vornehmen.

2.2 DER FiO_2 -CONTROLLER

Ein Aspekt für die Entwicklung des Controllers war, bei den Frühgeborenen zu jeder Zeit adäquate FiO_2 -Anpassungen vornehmen zu können, um O_2 -Spitzen bzw. O_2 -Schwankungen im Blut zu vermeiden oder zu reduzieren.

Die direkte Betreuung und Überwachung des Frühgeborenen durch das Pflegepersonal soll jedoch nicht ersetzt werden, da nicht jede SpO_2 -Änderung einfach nur durch Erhöhen oder Senken der FiO_2 behoben werden kann. Gerade Sättigungsabfälle entstehen oft durch Situationen, die menschliches Handeln erfordern. Beispielsweise muss Sekret in der Lunge abgesaugt werden, oder das Kind muss bei Apnoen durch physiotherapeutische Maßnahmen der Krankenschwester zur Atmung angeregt werden. Auch kann sich die Lage des Prongs der nasalen CPAP-Atemhilfe verändern, so dass die Krankenschwester den Prong wieder richtig einsetzen muss.

In solchen Fällen wäre der FiO_2 -Controller überfordert. Er kann solche kritischen Situationen jedoch erkennen und das Intensivpersonal auf notwendige Maßnahmen hinweisen. Der Controller ist somit nicht als Überwachungsform oder als Notfallinstrument zur Beherrschung kritischer Situationen konzipiert, sondern zur langfristigen Optimierung einer Sauerstofftherapie innerhalb festgesetzter Grenzen.

2.2.1 THEORETISCHER HINTERGRUND

Basis jeglicher FiO_2 -Regelung ist die Definition erwünschter und unerwünschter SpO_2 -Werte und der entsprechend durchzuführenden Aktionen. Dazu werden die möglichen SpO_2 -Werte in 5 Bereiche (qualitative Stufen) eingeteilt: Zielbereich (unterteilt in oberer Normbereich, mittlerer Normbereich und unterer Normbereich), Hyperoxämie und Hypoxämie.

Diesen qualitativen Stufen werden jeweils 5 verschiedene Aktionen zugeordnet (keine Änderung, Senken um 1 bzw. 3%, Heben um 2 bzw. 5%; siehe Tabelle 1).

Qualitative Stufe	SpO_2 -Werte (%)	Aktion (FiO_2 -Anpassung)
Hyperoxämie	97-100	-3% ↓
obere Normbereich	94-96	-1% ↓
mittlerer Normbereich	90-93	+/-0 =
unterer Normbereich	87-89	+2% ↑
Hypoxämie	<87	+5% ↑

Tabelle 1: Definition der qualitativen Stufen und dazugehörige Aktionen.

Da die SpO_2 -Rohdaten bei Frühgeborenen stark schwanken, wäre es nicht sinnvoll, bei jeder Änderung der SpO_2 und bei Verlassen eines qualitativen Bereiches mit einer Änderung der FiO_2 zu reagieren. Dies führte zu starken O_2 -Schwankungen im Blut, die gerade vermieden werden sollen.

Ziel ist es, in solchen Situationen erst einen Trend zu erkennen, bevor eine FiO_2 -Anpassung vorgenommen wird und folglich in Phasen mit unklarem Trend eher konservativ vorzugehen. Erst wenn ein Trend eindeutig festgestellt werden kann, sollte die Sauerstoffzufuhr verändert werden. Dadurch soll das Verhalten eines medizinischen Experten imitiert werden.

Wurde schließlich eine Änderung durchgeführt, muss dem System (Frühgeborenes, Pulsoximetrie, FiO_2 -Controller, O_2 -Abgabe und Verteilung) genügend Zeit zur Erreichung eines neuen Gleichgewichts (steady-state) eingeräumt werden. Zu frühe Änderungen der FiO_2 vor Einstellung eines steady-state sollten vermieden werden.

2.2.2 DER ALGORITHMUS

Hintergrund

Grundlage für eine optimale FiO_2 -Anpassung ist das Erkennen von realen SpO_2 -Abfällen bzw. die Unterscheidung zwischen realen Sättigungsabfällen/-schwankungen und Artefakten. So soll bei raschen Schwankungen und fraglichen Artefakten die Sauerstoffzufuhr erst nach kritischer Überprüfung, bei langsameren Schwankungen der SpO_2 bereits früher vorgenommen werden.

Der Algorithmus für den FiO_2 -Controller wurde aus diesen Überlegungen heraus so entworfen, in Phasen mit raschen Schwankungen nach einer Trendbeobachtung eher konservativ zu reagieren, und in Phasen mit langsamen Schwankungen sofort Änderungen der FiO_2 vorzunehmen. Dieser Ansatz versucht folglich, das Verhalten eines ständig anwesenden und erfahrenen Experten (Arzt oder Intensivkrankenschwester) zu imitieren [Miksch et al. (1999)].

Methodische Funktionsweise

Der Algorithmus erstellt um die SpO_2 -Rohdaten einen fiktiven Schlauch, der zu jedem Zeitpunkt einen Niedrigst- und Höchstwert der SpO_2 anzeigt (Schlauchmethode). Dieser Datenschlauch wird in einem weiteren Schritt zu einem Balken abstrahiert, der einer qualitativen Stufe entspricht (Definition qualitative Stufe siehe Tabelle 1). Ändert sich eine qualitative Stufe, z.B. von „Zielbereich“ auf „untere Normoxämie“, so wird auch die damit verbundene Aktion verändert, in diesem Fall von „ FiO_2 beibehalten“ auf „ FiO_2 erhöhen“.

Diese Datenabstraktionen dienen dazu, die anfänglichen Rohdaten in qualitative Stufen einteilen zu können, um einen Trend der O_2 -Sättigung zu erkennen und anzuzeigen, die den Controller dazu veranlassen, die FiO_2 zu verändern oder beizubehalten.

In Phasen mit starken Sättigungsschwankungen wird der Schlauch sehr breit, d.h. Datenwerte ändern sich so oft und/oder so stark, dass keine Aktionen mehr vorgenommen werden [Seyfang et al. (2001)].

Der Algorithmus beginnt erst wieder Aktionen zu setzen, wenn die SpO_2 -Werte sich stabilisieren und nicht mehr stark schwanken.

Ziel dieses Algorithmus ist es, den Zielbereich im mittleren Normbereich (90-93%, siehe Tabelle 1) möglichst lange zu halten bzw. möglichst oft zu erreichen, um nicht verfrüht auf kurze und extreme Ausreißer zu reagieren.

Antwortverhalten (Modi) des FiO_2 -Controllers

Prinzipiell sind folgende Antwortverhalten (Modi) des FiO_2 -Controllers möglich (siehe auch Tabelle 2):

- Erhöhen/Senken der FiO_2 um +2%, +5%, -1%, -3%
- WAIT-Modus: Wartefunktion (keine Änderung der FiO_2)
- CHECK-Modus: unklare Datenlage (keine Änderung der FiO_2)

Modus	Aktion (FiO_2 -Anpassung)	
FiO_2 -Anpassung	Erhöhen	+2% +5%
	Senken	-1% -3%
WAIT	Wartefunktion	keine Änderung der FiO_2
CHECK	unklare Datenlage	keine Änderung der FiO_2

Tabelle 2: Mögliche Antwortverhalten des FiO_2 -Controllers.

Der FiO_2 -Controller erkennt durch Datenabstraktion der SpO_2 -Rohdaten einen Trend der O_2 -Sättigung und gegebenenfalls ein Verlassen einer qualitativen Stufe. Dementsprechend kann eine FiO_2 -Anpassung vorgenommen werden.

Eine Wartefunktion (WAIT, Mindestwartezeit zwischen zwei Aktionen) soll übereilte Reaktionen verzögern, um vorzeitige, schädliche FiO_2 -Änderungen und -Schwankungen zu vermeiden. Das System bekommt dadurch ausreichend Zeit, ein neues Gleichgewicht (steady state) zu finden. Abhängig vom Modus der Sauerstoffzufuhr (O_2 -Zufuhr in den Inkubator oder direkt durch die CPAP-Atemhilfe bzw. Beatmungstubus) ergeben sich unterschiedliche Mindestwartezeiten. Diese Mindestwartezeit ist ein variabel programmierbarer Parameter und betrug in der vorliegenden Studie 2 Minuten.

Der CHECK-Modus zeigt an, dass eine Änderung der FiO_2 durch den Controller aufgrund der SpO_2 -Datenlage (beispielsweise bei unklarem Trend) nicht sinnvoll erscheint. Die Daten werden weiterhin analysiert, es wird aber keine Änderung der FiO_2 vorgeschlagen. Unterschieden wird in diesem Modus lediglich zwischen ALARM ($\text{SpO}_2 < 80\%$; Intervention erforderlich) und NO-OP (unklarer Trend; keine Intervention erforderlich). Dabei wird auf dem Bildschirm „CHECK“ angezeigt.

Der FiO_2 -Controller wurde in zwei theoretischen Studien getestet. Dabei konnte das Antwortverhalten des Controllers erfolgreich evaluiert werden [Seyfang et al. (2001), Urschitz et al. (2002)].

Beispiel einer Regelung anhand von Abbildung 1

Die Regelungsweise des automatischen FiO_2 -Controllers soll anhand der Abbildung 1 (siehe unten) nochmals genauer veranschaulicht werden. Diese zeigt eine retrospektive Analyse anhand aufgezeichneter SpO_2 -Daten von Frühgeborenen.

Dargestellt ist eine 45-minütige Trend-Graphik, die folgende Parameter zeigt: die SpO_2 -Rohdaten (schwarze Linie, in Abbildung als 1 gekennzeichnet), den ersten Schritt der SpO_2 -Datenabstraktion (roter Schlauch, 2) und den zweiten Schritt der SpO_2 -Datenabstraktion (blauer Balken, 3a+b).

Die Datenabstraktionen dienen dazu, einen Trend der O_2 -Sättigung anzuzeigen und in bestimmte Sättigungsbereiche (qualitative Stufen, s. Tabelle 1) zu unterteilen, die den Controller dazu veranlassen, die FiO_2 zu verändern oder beizubehalten.

Die blauen Balken entsprechen SpO_2 -Bereichen. Der erste Balken (3a) zeigt an, dass die Sättigung eher im höheren Bereich liegt und indiziert, die FiO_2 zu senken. Die Reaktion des Controllers kann am schwarzen, nach unten gerichteten Balken (4) erkannt werden. Der zweite blaue Balken (3b) zeigt an, dass die Sättigung im vorgegebenen Zielbereich liegt. Der Controller gibt keine Empfehlung, die FiO_2 zu verändern, sondern zeigt an, dass die SpO_2 im Zielbereich ist (5) und indiziert „ FiO_2 beibehalten“ (5).

In Phasen mit starken Sättigungs-Schwankungen wird der Schlauch sehr breit (6). Der Controller reagiert in solchen Phasen sehr konservativ, indem er weitere Änderungen der FiO_2 blockiert (7), um so unnötige oder unsinnige Änderungen zu verhindern bzw. auf kurze Ausreißer der SpO_2 nicht verfrüht zu reagieren.

Die WAIT-Funktion (8) zeigt an, dass gerade eine Änderung vorgenommen wurde und entspricht der Wartezeit bis zur nächsten Aktion. Diese Mindestwartezeit soll übereilte Reaktionen verzögern, um vorzeitige, schädliche FiO_2 -Änderungen und -Schwankungen zu vermeiden.

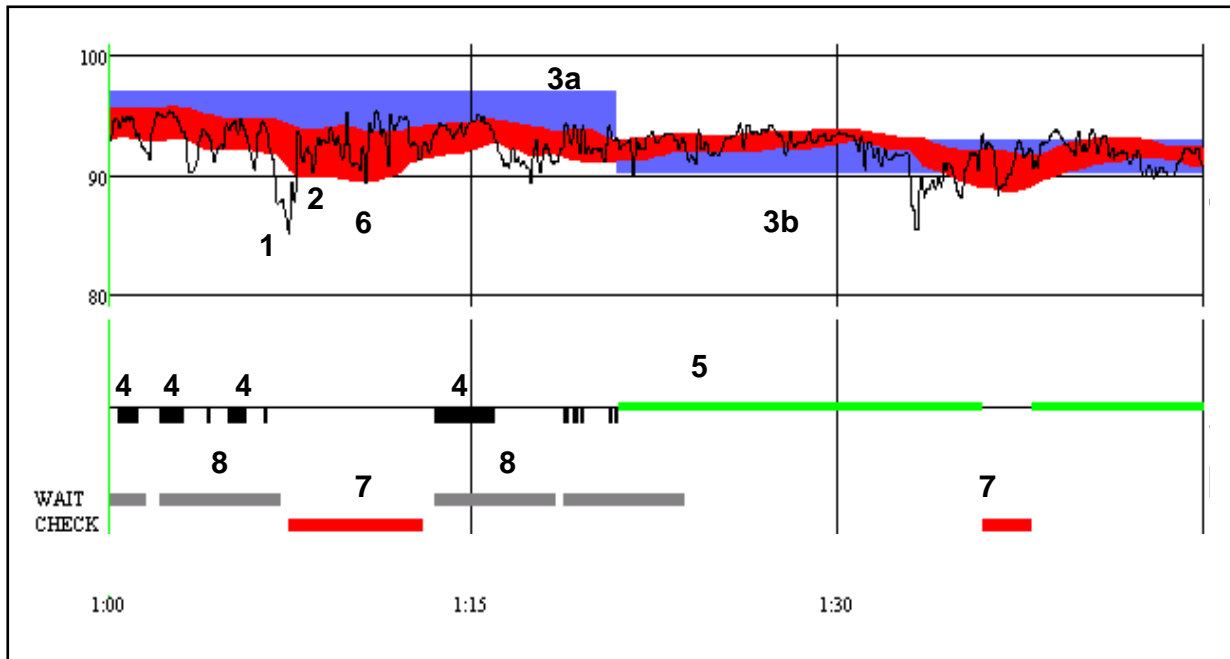


Abbildung 1: Retrospektive Analyse anhand von aufgezeichneten SpO₂-Daten von Frühgeborenen. SpO₂-Rohdaten (schwarze Linie, 1), erster Schritt der SpO₂-Datenabstraktion (roter Schlauch, 2), zweiter Schritt der SpO₂-Datenabstraktion (blaue Balken, 3a+b). Der erste blaue Balken (3a) zeigt „SpO₂ zu hoch“ und indiziert „FiO₂ senken“ (4); der zweite blaue Balken (3b) zeigt „SpO₂ im Zielbereich“ und indiziert „FiO₂ beibehalten“ (5). Bei starken SpO₂-Schwankungen wird der Schlauch sehr breit (6) und blockiert weitere Änderungen der FiO₂ (7). Die WAIT-Funktion (8) zeigt an, dass gerade eine Änderung vorgenommen wurde und entspricht der Wartezeit bis zur nächsten Aktion.

2.2.3 TECHNISCHE UMSETZUNG

Der FiO_2 -Controller ist als Software auf einem PC realisiert. Der Eingang der SpO_2 -Daten vom Pulsoximeter erfolgt über die serielle Schnittstelle des PCs. Über eine weitere serielle Schnittstelle werden die Daten an das zu steuernde O_2 -Abgabegerät (Beatmungsgerät) gesendet.

Auf dem Bildschirm können folgende Parameter online verfolgt werden:

- Aktuelle FiO_2
- Aktuelle SpO_2 (aktualisiert im 1sek Takt)
- Letztempfohlene/-durchgeführte FiO_2 -Änderung
- Status Trenderkennung (SpO_2 OK, unklare Datenlage, WAIT, CHECK)

Um vom Controller neu gemachte FiO_2 -Änderungen nicht zu übersehen, wird jede neue Empfehlung bzw. Änderung der FiO_2 mit einem akustischen Hinweis begleitet. Manuelle Änderungen sind weiterhin jederzeit möglich.

Der Versuchsaufbau wird in Kap. 3.5.2 ausführlicher beschrieben.

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Crossover-Studie mit 3 Phasen und 3 Behandlungsvarianten (FiO₂-Administrationsprotokolle).

Zusätzlich wurden vor und nach den Phasen jeweils Baseline-Messungen durchgeführt. Die Patienten wurden in eine der drei folgenden Behandlungsfolgen eingeteilt (siehe Tabelle 3).

Gruppe	Baseline	Phase I	Phase II	Phase III	Baseline
1	Baseline 1	Administrations- protokoll 1	Administrations- protokoll 2	FiO ₂ -Controller	Baseline 2
2	Baseline 1	Administrations- protokoll 2	FiO ₂ -Controller	Administrations- protokoll 1	Baseline 2
3	Baseline 1	FiO ₂ -Controller	Administrations- protokoll 1	Administrations- protokoll 2	Baseline 2

Tabelle 3: Studiendesign. Zuordnung der Patienten in verschiedene Gruppen mit unterschiedlichem Ablauf der Behandlungsvarianten.

Die 3 Gruppen unterscheiden sich lediglich in der Reihenfolge der Administrationsprotokolle. Dadurch wurde erreicht, dass alle Varianten bezüglich der Reihenfolge durchlaufen wurden. Die Zuteilung der Patienten auf eine dieser 3 Gruppen erfolgte durch einen entsprechenden Randomisierungsplan. Die verschiedenen Administrationsprotokolle werden in Kapitel 3.3.2 weiter ausgeführt.

3.2 STUDIENPOPULATION

3.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

In diese Studie wurden 24 Frühgeborene aufgenommen, bei denen folgende Kriterien erfüllt waren:

- a) Gestationsalter bei Geburt unter 34 Schwangerschaftswochen.
- b) Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung unter 34 Schwangerschaftswochen.
- c) Sauerstoff- und n-CPAP-Therapie (nasale Atemhilfe mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck, engl. continuous positive airway pressure).
- d) Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung der Eltern zur Teilnahme an dieser Untersuchung.

3.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Frühgeborene, die andere Beatmungsformen als n-CPAP hatten oder zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 34 Schwangerschaftswochen waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Abbruchkriterien:

- a) Akute respiratorische Verschlechterung.
- b) Änderung der Körperlage.
- c) Blutabnahme, Röntgen, klinische Untersuchung.
- d) Erreichen einer FiO_2 von 21% für länger als 15 Minuten.

3.3 STUDIENABLAUF

3.3.1 STUDIENPHASEN

Zur Sicherstellung der bestmöglichen Funktionalität des Controllers wurde die Studie in eine Pilotphase und eine Hauptstudie aufgeteilt.

Pilotphase

In die Pilotphase wurden 12 der 24 Patienten eingeschlossen. Hier arbeitete der FiO_2 -Controller im offenen Regelkreis (open-loop Modus). D.h. vom Controller gemachte Vorschläge für die Anpassung der FiO_2 wurden erst nach kritischer Überprüfung durch die Doktorandin bestätigt und dann manuell ausgeführt. Zusätzliche manuelle Änderungen konnten zu jeder Zeit vorgenommen werden.

Mit Hilfe der erhobenen Daten aus der Pilotstudie sollte die prinzipielle Sicherheit des Controllers gezeigt und der Controller für die Hauptstudie feinjustiert werden. Darüber hinausgehende notwendige Änderungen der FiO_2 erfolgten wie in Administrationsprotokoll 1 durch das diensthabende Pflegepersonal.

Hauptstudie

Die Hauptstudie schloss sich direkt an die Auswertung der Pilotstudie an und umfasste weitere 12 Patienten. In der Hauptstudie arbeitete der FiO_2 -Controller im geschlossenen Regelkreis (closed-loop Modus). Veränderungen der FiO_2 wurden automatisch und selbständig durch den Controller durchgeführt und auf dem Monitor angezeigt. Die Doktorandin überwachte und protokollierte die Änderungen und konnte wenn nötig manuell intervenieren oder den Controller deaktivieren. Auch hier waren zusätzliche manuelle Änderungen jederzeit möglich.

3.3.2 BEHANDLUNGSVARIANTEN

Sowohl in der Pilotphase als auch in der Hauptstudie wurden die Patienten gemäß Tabelle 3 (s.o.) einer Gruppe randomisiert zugeordnet. Die verschiedenen Behandlungsvarianten unterschieden sich in der Art der Sauerstoffzufuhr.

Administrationsprotokoll 1 (AP1)

Das FiO_2 -Administrationsprotokoll 1 entspricht dem üblichen Schema der FiO_2 -Anpassung auf einer Neugeborenen-Intensivstation (klinisches Setting). Hierbei wurde die FiO_2 entsprechend der SpO_2 -Alarmer des auf der Station verwendeten Pulsoximeters durch das diensthabende Pflegepersonal während der klinischen Routine manuell angepasst.

Administrationsprotokoll 2 (AP2)

Das FiO_2 -Administrationsprotokoll 2 entspricht einem optimierten Schema (Goldstandard Setting). Die FiO_2 wurde zusätzlich zur diensthabenden Pflegekraft durch eine geschulte und ständig anwesende Person (Doktorandin) nach klinischen Gesichtspunkten kritisch überprüft und kontinuierlich angepasst. Die FiO_2 -Anpassung erfolgte in diesem Protokoll nach Orientierung am Masimo-Pulsoximeter.

FiO_2 -Controller Protokoll (FiO_2 -CP)

Das dritte Protokoll umfasste die automatische SpO_2 -Analyse und die halbautomatische bzw. automatische FiO_2 -Regelung durch den Controller im open-loop bzw. im closed-loop Modus. Dabei wurde im open-loop Modus die vom Controller empfohlene FiO_2 -Anpassung erst nach kritischer Prüfung manuell durch dieselbe Person wie in Protokoll 2 (Doktorandin) bestätigt.

Im closed-loop Modus wurde die vom Controller selbständig durchgeführte FiO_2 -Anpassung von der Doktorandin überwacht und gegebenenfalls interveniert. Darüber hinausgehende notwendige Änderungen der FiO_2

erfolgten durch das diensthabende Pflegepersonal. Auch in diesem Protokoll orientierte sich die FiO_2 -Anpassung am Masimo-Pulsoximeter.

Baseline (BL)

Jeweils vor und nach Durchlaufen dieser drei Behandlungsvarianten wurden Baseline-Messungen durchgeführt (BL1/BL2). Die Baseline-Messung umfasste ausschließlich die Online-Aufzeichnungen der Parameter. Es war in dieser Zeit kein Untersucher anwesend und es erfolgte keine studienspezifische Intervention oder Dokumentation.

Die Baseline-Messungen sollen evtl. vorhandene Effekte des Studienablaufs auf den Probanden aufdecken (z.B. Anwesenheit der Untersucher, Unruhe während der Studie, Beeinflussung des Pflegepersonals, usw.). Die FiO_2 wurde in diesem Protokoll entsprechend der SpO_2 -Alarmer des auf der Station verwendeten Pulsoximeters angepasst.

3.3.3 ABLAUF DER PROTOKOLLE

Nach Zuordnung der teilnehmenden Frühgeborenen in eine Studiengruppe wurden die 3 Behandlungsvarianten und die Baseline-Phasen an einem Tag durchgeführt (siehe Tabelle 3).

Ein Protokoll umfasste jeweils 1,5h Messung, zwischen den einzelnen Protokollen wurden Pflegemaßnahmen vorgenommen und die Nahrung zugeführt. In diesem Zeitraum wurden keine Daten aufgezeichnet, auch wurden diese Phasen nicht in die Analyse eingeschlossen.

Ein Studienende war vorgesehen, wenn alle 3 Behandlungsvarianten und die Baseline-Phasen ausgeführt worden waren. Die Studie endete vorzeitig bei erheblicher Verschlechterung der klinischen Situation (z.B. akute Erkrankung

oder Reanimation), bei klinischen Maßnahmen wie Blutentnahmen, Röntgen, Intubation oder bei Erreichen einer FiO_2 von 21 % für länger als 15 Minuten während der Studie.

3.4 DEFINITIONEN DER STUDIE

Folgende Definition der verschiedenen Kriterien wurde festgelegt:

- SpO_2 -Zielbereich: 87-96%
- Hypoxische Episoden:
 - Phasen mit einer $\text{SpO}_2 < 87\%$ für länger als 5 Sekunden
 - Jede Phase mit $\text{tcPO}_2 < 50\text{mmHg}$
- Hyperoxische Episoden:
 - Phasen mit einer $\text{SpO}_2 > 96\%$ für länger als 5 Sekunden
 - Jede Phase mit $\text{tcPO}_2 > 80\text{mmHg}$
- Überschießende Hyperoxämie:
 - Auftreten einer Hyperoxämie von mehr als 60 Sekunden Länge innerhalb von 2 Minuten nach einer FiO_2 -Erhöhung (im Rahmen einer Hypoxämie)
- Alarmgrenzen des Philips Patientenmonitors:
 - Apnoealarm: - Ab 20 Sekunden Atemstillstand
 - Herzfrequenzalarme:
 - Bradykardiealarm: $< 100/\text{min}$
 - Tachykardiealarm: $> 220/\text{min}$

- Alarmgrenzen des Masimo-Pulsoximeters:
SpO₂-Alarmer:
 - Hypoxämie: unter 87%
 - Hyperoxämie: über 96%
 - Alarm nach 30 Sekunden Stummschaltung wieder aktiv

- Alarmgrenzen des Transkutanmonitors:
tcPO₂-Alarmer:
 - Hypoxämie: unter 50mmHg
 - Hyperoxämie: über 80mmHg

- Gegebenenfalls notwendige klinische Interventionen:
 - Manuelles Quittieren eines akustischen Alarms am entsprechenden Monitor
 - Manuelle Stimulation des Frühgeborenen
 - FiO₂-Anpassung am CPAP-Gerät
 - Maskenbeatmung
 - Absaugen
 - Nahrung/Pflege

- Datenerhebung:
Folgende Parameter, die die klinische Situation des Frühgeborenen und die Belastung des Personals beschreiben sollen, wurden für jedes einzelne Protokoll erhoben:
 - Prozentsatz der Zeit innerhalb und außerhalb des Zielbereichs.
 - Anzahl und mittlere Dauer der Hypoxämien und Hyperoxämien.
 - Anzahl und mittlere Dauer der überschießenden Hyperoxämien.
 - Durchschnittliche Pulsfrequenz, Standardabweichung und Maximalwerte der Pulsfrequenz.
 - Durchschnittliche FiO₂ und Prozentsatz der Zeit unter und über diesem Mittelwert.
 - Anzahl der manuellen FiO₂-Änderungen, im FiO₂-Controllerprotokoll unterteilt in Änderungen durch den Controller und das Pflegepersonal.

- Häufigkeit und Art von Alarmen der Routineüberwachung.
- Häufigkeit und Art der notwendigen klinischen Interventionen.

3.5 AUFZEICHNUNG DER DATEN

3.5.1 AUFZEICHNUNG UND PARAMETER

Alle Frühgeborenen mit Sauerstofftherapie und n-CPAP Beatmung werden auf der Intensivstation routinemäßig überwacht. Diese Überwachung ist standardisiert und umfasst neben Atmung, Herzfrequenz und Hauttemperatur auch die SpO_2 , die transkutan über eine Hautsonde gemessenen Partialdrücke für O_2 und CO_2 ($tcPO_2/tcCO_2$) sowie die FiO_2 .

Zur Aufzeichnung der Daten wurden während der einzelnen Protokolle die SpO_2 , Herzfrequenz und weitere Systemdaten aus dem Masimo-Pulsoximeter, die Daten der $tcPO_2$ aus dem KONTRON-Transkutanmonitor sowie die Daten der FiO_2 -Sonde aufgezeichnet (siehe Tabelle 4). Diese Daten wurden online übernommen und mit Hilfe eines Laptops und einer speziellen Software (Masimo DPLOG) einmal pro Sekunde gespeichert.

Im Rahmen der Studie wurde zusätzlich zum auf der Station üblicherweise verwendeten Pulsoximeter ein Pulsoximeter der Firma Masimo am Frühgeborenen angebracht. Dieser sollte bewegungsabhängige Artefakte reduzieren und somit die Signalerfassung optimieren (siehe Kapitel 2.1, Pulsoximetrie). Der Controller und die Doktorandin in AP2 richteten sich bei der FiO_2 -Anpassung nach den Messungen dieses Pulsoximeters.

Die Sonde für die Transkutanmessung von O_2 und CO_2 wurde auf $44^\circ C$ erwärmt. Um Verbrennungen der Haut zu vermeiden, wurde der Ort der Sonde alle 2 Stunden bei besonders unreifen und kleinen Frühgeborenen, jedoch spätestens nach 3,5 Stunden während der Pflegerunden gewechselt.

Gemessene Parameter	Geräte /Software	Hersteller
<i>SpO₂ + Herzfrequenz</i>	Pulsoximeter Masimo-SET, Radical	Masimo Inc., Irvine, USA
<i>SpO₂ + Herzfrequenz</i>	Patient Monitoring System, IntelliVue MP70	Philips Company, Böblingen
Atmungsparameter	Beatmungsgerät „Stephanie“	Stephan GmbH, Gackebach
Atmungsparameter	Beatmungsgerät „Leoni“	Heinen+Löwenstein GmbH, Bad Ems
<i>tcPO₂/tcCO₂</i>	Linde Medical Sensors: MicroGas 7650 rapid	Linde Medical Supporting Care, Basel, CH
<i>FiO₂</i>	FiO ₂ -Sonde im zuführenden Beatmungsschlauch	MED Technik/J.K. Kranz GmbH
-	PC Nr. 1: Datenerfassung	Gateway 2000 Solo Masimo DPLOG
-	PC Nr. 2: FiO ₂ -Controller	Peacock Procida

Tabelle 4: Gemessene Parameter, verwendete Geräte/Software und Hersteller. Kursiv dargestellte Parameter wurden online übernommen und mit Hilfe eines Laptops und spezieller Software (Masimo DPLOG) einmal pro Sekunde gespeichert.

3.5.2 VERSUCHSAUFBAU

Der Versuchsaufbau soll durch die Abbildung Nr. 2 [aus Claure et al. (2001)] veranschaulicht werden:

Die am Frühgeborenen gemessenen Werte (siehe Tabelle 4) wurden online auf dem Laptop Nr.1 übernommen und mit Hilfe einer speziellen Software (Masimo DPLOG) einmal pro Sekunde gespeichert. Das Pulsoximeter, dessen Sensor wenn möglich am rechten Fuß des Frühgeborenen befestigt war, zeigte die SpO_2 und die Herzfrequenz an. Die Bezeichnung „mFiO₂“ in Abbildung 2 (manuelle Regelung der FiO₂) entspricht den Administrationsprotokollen 1 und 2 mit manueller Regelung der FiO₂ durch das diensthabende Pflegepersonal bzw. durch die Doktorandin. Die Bezeichnung „cFiO₂“ in Abbildung 2 (automatische FiO₂-Regelung durch den Controller) entspricht dem FiO₂-Controller-Protokoll.

War eine manuelle FiO₂-Regelung notwendig, konnte die Krankenschwester je nach Sauerstoffsättigung die FiO₂ direkt am Beatmungsgerät regeln. Im Falle der automatisch geregelten FiO₂ durch den Controller wurden die Daten aus dem Masimo-Pulsoximeter (Datum, Uhrzeit, SpO_2 und Pulsfrequenz) zusätzlich zu einem Laptop geführt, auf dem die Software des FiO₂-Controllers installiert war. Die Software führte die Analyse der SpO_2 -Daten durch und zeigte die FiO₂-Empfehlung bzw. -Änderung durch graphische Elemente am Bildschirm an (siehe auch Kap. 2.2.3).

Im open-loop Modus wurden diese FiO₂-Empfehlungen von der Doktorandin erst kritisch überprüft und anschließend unmittelbar ausgeführt, wenn sie für sinnvoll erachtet wurden. Im closed-loop Modus wurde die Empfehlung durch eine Verbindung an ein spezielles Beatmungsgerät („Leoni“, Heinen+Löwenstein GmbH) weitergesendet, das die FiO₂ durch ein vom Controller gesteuertes Signal anpasste. Durch eine serielle Schnittstelle konnten diese Signale durch das Beatmungsgerät erkannt werden. Das herkömmliche Beatmungsgerät („Stephanie“, Stephan GmbH) wurde nur in den

Administrationsprotokollen 1 und 2, sowie in den Baseline-Messungen verwendet. Abgelehnte und somit nicht durchgeführte Empfehlungen wurden auf dem Computer speziell vermerkt. Die PC-Software protokollierte kontinuierlich alle Zustände des Systems, die eingehenden Daten des Pulsoximeters und alle akzeptierten und abgelehnten Empfehlungen.

Die Körperlage des Frühgeborenen wurde zu Beginn des ersten Protokolls vom Pflegepersonal nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt und von der Doktorandin dokumentiert. Sie wurde während der folgenden Protokolle, wenn keine klinische Notwendigkeit bestand, nicht mehr verändert. Während der Protokolle blieben die Beatmungseinstellungen (mit Ausnahme der FiO_2) unverändert, und es erfolgten keine speziellen medizinischen oder pflegerischen Maßnahmen wie Blutabnahmen, Röntgen oder klinische Untersuchungen.

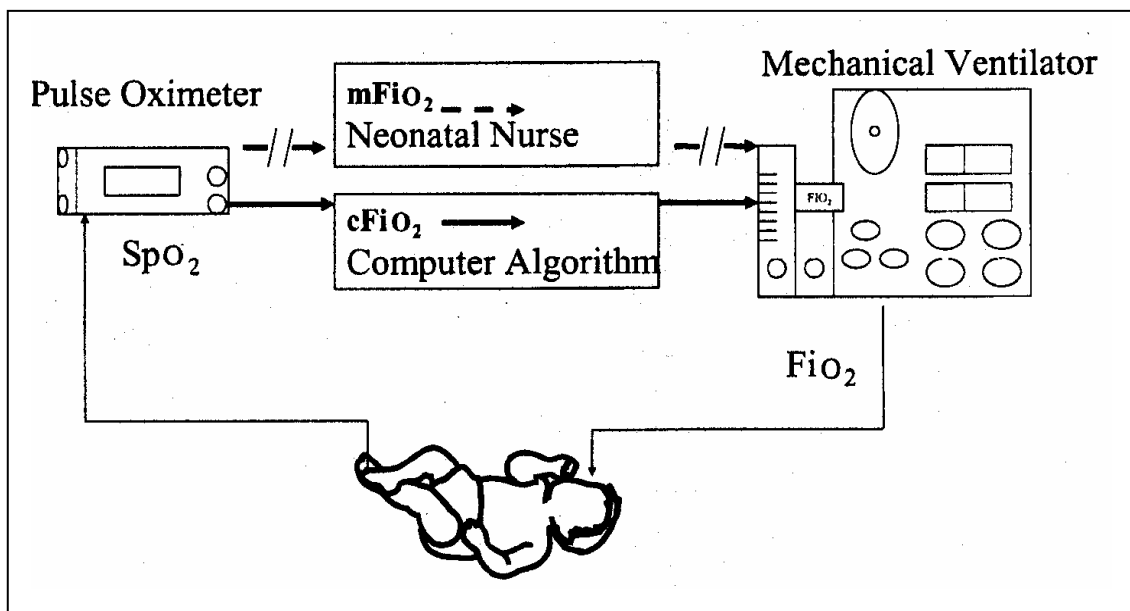


Abbildung 2: Versuchsaufbau (Schema).

3.5.3 PROTOKOLLIERUNG

Während der Phasen mit Administrationsprotokoll 1 und 2 und dem FiO₂-Controller-Protokoll war die Doktorandin anwesend und es wurde zusätzlich handschriftlich dokumentiert. In den Baseline-Phasen war kein Untersucher anwesend, es wurden lediglich online die Parameter aufgezeichnet, aber nicht schriftlich mit dokumentiert. Die Dokumentation auf dem Protokoll wurde durch senkrechte Bleistiftstriche (für jede Intervention einen Strich) umgesetzt.

Dieses Dokumentationsblatt umfasste folgende Informationen (siehe Anhang 1 und 2):

- Anonyme Codenummer des Kindes.
- Angaben zum Kind (Geburtsdatum, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht).
- Datum, Beginn und Ende der Protokolle.
- Atmungsparameter zu Beginn des Protokolls (CPAP-Gerät, PEEP, FLOW, Start-FiO₂).
- Körperlage des Kindes (Bauchlage/Rückenlage).
- Ort der Sensoren (rechts/links, Fuß/Arm).
- Eichung des FiO₂-Sensors.
- Alle akustischen Alarme der Überwachungsmonitore (Atmung, SpO₂, tcPO₂, Herzfrequenz).
- Alle Interventionen des Pflegepersonals (siehe Definitionen in Kapitel 3.4).
- FiO₂-Anpassungen (manuell oder automatisch durch den FiO₂-Controller): durchgeführte und nicht durchgeführte (abgelehnte) Anpassungen.

3.6 BERECHNUNG DER ERFORDERLICHEN PATIENTENZAHLEN

Die Stichprobenberechnung zeigte, dass 12 Studienteilnehmer pro Studienphase ausreichen, um einen 2%-igen Anstieg im Zielbereich mit 0,05 Typ 1 und 0,2 Typ 2 Fehler zu erkennen. Es wurde hierbei ein mittlerer Prozentsatz von 92% für die Phase mit manueller Regelung durch das Pflegepersonal im Routinebetrieb angenommen sowie eine Standardabweichung von 2,2% für die Differenz der Prozentsätze zwischen der manuellen Regelung im Routinebetrieb und der automatischen Regelung durch den FiO₂-Controller (sowohl im open-loop als auch im closed-loop Modus). Insgesamt waren 24 Patienten erforderlich.

3.7 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIK-KOMMISSION

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

3.8 AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung berücksichtigte die Anlage des Versuchs als 3-Phasen-Crossover. Zunächst wurden die Daten auf mögliche Carryover-Effekte untersucht. Da keine Carryover-Effekte festgestellt wurden, wurden die Behandlungseffekte (Effekte der unterschiedlichen Protokolle) nach Berücksichtigung möglicher Phaseneffekte anhand der Daten der Phasen AP1, AP2 und FiO₂-CP mit Hilfe der multifaktoriellen Blockvarianzanalyse überprüft. Es wurden keine Phaseneffekte festgestellt.

Paarvergleiche mit Dunnett's t-Test wurden durchgeführt, wenn der Globaltest auf dem Niveau $\alpha = 5 \%$ signifikant war. Hierfür wurde AP1 als Referenzkategorie herangezogen.

Die primäre Zielvariable war der Prozentsatz der Zeit, in der die SpO₂ innerhalb des Zielbereichs (87-96%) lag. Die sekundären Zielvariablen waren der Mittelwert und die Standardabweichung der SpO₂, die Anzahl der hypoxischen Episoden (d.h. SpO₂ unter 87% für länger als 5 Sekunden) und hyperoxischen Episoden (d.h. SpO₂ über 96% für länger als 5 Sekunden), die Anzahl der manuellen FiO₂-Anpassungen und die FiO₂-Differenz (Differenz zwischen FiO₂ am Ende und FiO₂ zu Beginn der Studie).

Die deskriptive Statistik (Mittelwert und Standardabweichung, Median und Bereich) wurde benutzt, um demographische Merkmale und die Zielvariablen zusammenzufassen. Die primäre Zielvariable wurde transformiert, um eine normal verteilte Testvariable zu erreichen. Es wurden die Mittelwerte der umgewandelten Zielvariable durch alle Behandlungsvarianten hindurch (Phasen I-III und Baseline 1+2) untereinander verglichen. Hierfür wurde die Blockvarianzanalyse mit dem Patienten als Zufallsfaktor verwendet. Die Modelle wurden an die Studienphasen-Effekte und Kofaktoren (Körperposition, Seite, an der das Pulsoximeter befestigt war) angepasst.

Der Dunnett's Test wurde für die paarweise post-hoc Analyse durchgeführt, hierfür wurde das Administrationsprotokoll 1 als Referenz-Kategorie der FiO₂ verwendet. Vergleiche zwischen Werten von sekundären Zielvariablen wurden angestellt, indem man nicht-parametrische Tests benutzte, wo es angebracht war (Friedman-Test und Wilcoxon-Test). Diese Tests wurden nicht für multiples Testen adjustiert.

Ein p-Wert < 0,05 wurde für statistisch signifikant gehalten. Die Analysen wurden mit einer Statistik-Software ausgeführt (Statistical Package for the Social Science, Version 11.5 für Windows, SPSS, Chicago, IL).

4 ERGEBNISSE

4.1 PILOTPHASE

4.1.1 PATIENTEN

In die Pilotphase wurden 13 Kinder aufgenommen, davon 12 ausgewertet. Ein Kind wurde ausgeschlossen, da die FiO_2 für länger als 15 Minuten 21% betrug. Ein Kind wurde zwei Mal untersucht, da es während der ersten Untersuchung eine FiO_2 von 21% erreichte; bei diesem Kind wurde nur die 2. Untersuchung in die Studie aufgenommen. Die Controller-Software funktionierte während der gesamten Studie gut und alle Kinder tolerierten die open-loop FiO_2 -Controller-Phase.

Das mediane Gestationsalter bei Geburt lag bei 24,5 Wochen (Bereich 24-28) und das Geburtsgewicht bei 735 Gramm (Bereich 420-1060). Die Frühgeborenen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median 21 Tage alt (Bereich 8-57). Die mediane FiO_2 betrug zu Beginn der Studie 31% (Bereich 23-43). Der PEEP (positive end-expiratory pressure) lag im Median bei 5,5 Millibar (Bereich 4,0 - 7,0 ; Tabelle 5).

Charakteristikum	Einheit	Pilotphase n=12	Hauptstudie n=12
		Median (Bereich)	Median (Bereich)
Geschlecht	n ♂/♀ (%)	5/7 (42/58)	7/5 (58/42)
Gestationsalter bei Geburt	Wochen	24,5 (24-28)	25,5 (24-33)
Geburtsgewicht	Gramm	735 (420-1060)	800 (600-2490)
Alter bei Studienbeginn	Tage	21 (8-57)	20,5 (4-78)
FiO ₂ bei Studienbeginn	Fraktion	0,31 (0,23-0,43)	0,29 (0,23-0,34)
PEEP (Positive end-expiratory pressure) bei Studienbeginn	Millibar	5,5 (4,0-7,0)	6,0 (4,0-7,0)

Tabelle Nr. 5: Demographische Merkmale der Patienten (Pilotphase und Hauptstudie).

4.1.2 PROZENTSATZ DER ZEIT INNERHALB DES ZIELBEREICHS

Der Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs variierte stark und reichte von 22,0 bis 97,8%. Im Vergleich zu AP1 war der Median der Zielvariablen während AP2 um 6,1% höher und während des FiO₂-CP um 5,4% höher. Dies war statistisch nicht signifikant (ANOVA: $p > 0,05$). Andere Zielvariablen waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 6).

4.1.3 HYPEROXISCHE EPISODEN

Hyperoxische Episoden kamen am seltensten in AP2 vor (Median 8,5 Episoden) und am häufigsten in BL1 (25,5 Episoden). Der Unterschied zwischen AP1 und dem FiO₂-CP war im Median bei 12,5 und 12,0 Episoden nicht signifikant (Tabelle 6).

4.1.4 HYPOXISCHE EPISODEN

Hypoxische Episoden kamen am seltensten in BL1 vor (14,5 Episoden) und am häufigsten in AP2 (28,5 Episoden). Im Unterschied zwischen AP1 und FiO₂-CP kamen hypoxische Episoden mit 22,0 im AP1 etwas häufiger vor als im FiO₂-CP (19,5 Episoden). Der Unterschied war nicht signifikant (Tabelle 6).

4.1.5 FIO₂-ANPASSUNGEN

Insgesamt wurden 101 FiO₂-Anpassungen während aller FiO₂-Controller-Phasen durchgeführt. 31 FiO₂-Anpassungen (30,7% von allen; Median 2,0, Bereich 0-8) wurden durch die eigentliche Pflegekraft durchgeführt und 70 (69,3% von allen; Median 6, Bereich 0-17) wurden vom Controller vorgeschlagen und von der am Bett sitzenden Doktorandin durchgeführt. 4 weitere FiO₂-Empfehlungen wurden von der Doktorandin abgelehnt. Drei Vorschläge konnten deshalb nicht ausgeführt werden, da der Controller eine Senkung der FiO₂ vorschlug, obwohl das Kind bereits 21% FiO₂ erreicht hatte. Die Software nahm den vierten Vorschlag zurück, bevor er ausgeführt werden konnte. Der Controller war in dieser Phase noch so programmiert, dass er 21% nicht als unterste Grenze für ein Herunterregulieren der FiO₂ erkennen konnte.

Die Häufigkeit von FiO₂-Anpassungen unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen Behandlungsvarianten (Friedman-Test: $p < 0,001$). Es gab während AP2 signifikant mehr FiO₂-Anpassungen (im Median 17,5 Anpassungen) als in AP1 (2,5 Anpassungen) und im FiO₂-CP (8,0 Anpassungen), Wilcoxon Test: $p < 0,005$ für beide. Der Unterschied zwischen FiO₂-CP und AP1 war statistisch nicht signifikant (Tabelle 6).

4.1.6 SpO_2 -ALARME

Die häufigsten SpO_2 -Alarme kamen in AP2 vor (Median 53,5; Bereich 5-86). Es gab nur einen geringen Unterschied zwischen den einzelnen Protokollen. Der Unterschied zwischen AP1 und FiO_2 -CP war gering, es gab im Median nur 2 Alarme mehr im FiO_2 -CP (Tabelle 6).

4.1.7 SpO_2

Die mittlere Sauerstoffsättigung schwankte von 87,6 bis 97,2%. Im Median unterschieden sich die Studienphasen nicht wesentlich voneinander. In der Standardabweichung (SA) der Sauerstoffsättigung gab es einen Trend für eine Reduktion der SpO_2 -Werte während AP2 und FiO_2 -CP (SA jeweils 3,8) im Vergleich zu AP1 (SA 4,1) und BL2 (SA 4,2); (Tabelle 6).

4.1.8 ΔFiO_2

ΔFiO_2 ist die Differenz zwischen der FiO_2 am Ende der Studienphase und zu Beginn der Studienphase. Es zeigt an, ob am Ende der Studienphase mehr oder weniger FiO_2 zugeführt wurde. Es gab in diesem Studienteil eine Tendenz in Richtung weniger FiO_2 nach dem FiO_2 -CP (Median -2% weniger, Bereich -9 bis 4% weniger; Tabelle 6).

Studien- variable	Behandlungsvarianten Pilotphase				
	BL1	AP1	AP2	FiO ₂ -CP	BL2
% der Zeit innerhalb des Zielbereichs	75,3 (37,3-94,8)	79,7 (22,0-95,2)	85,8 (55,9-97,1)	85,1 (69,9-97,8)	79,4 (66,5-97,4)
Hyperoxische Episoden	25,5 (0-107)	12,5 (0-88)	8,5 (0-44)	12,0 (0-45)	12,0 (0-45)
Hypoxische Episoden	14,5 (3-60)	22,0 (1-85)	28,5 (2-54)	19,5 (5-52)	24,5 (2-55)
FiO ₂ - Anpassungen • insgesamt *	-	2,5 (0-15)	17,5 (7-33)	8,0 (1-23)	-
• davon Pfl- gepersonal	-	-	-	2,0 (0-8)	-
• davon automatisch	-	-	-	6,0 (0-17)	-
SpO ₂ -Alarme	-	45,5 (12-92)	53,5 (5-86)	47,5 (5-79)	-
SpO ₂	92,5 (92,0-93,0)	92,0 (89,1-97,2)	91,7 (90,2-93,8)	91,7 (87,6-93,4)	92,1 (89,0-94,4)
SpO ₂ (SA)	3,5 (2,1-6,8)	4,1 (2,0-5,2)	3,8 (2,2-6,2)	3,8 (2,4-6,4)	4,2 (2,2-5,8)
Delta FiO ₂ (%)	-	0 (-6 bis 3)	-0,5 (-27 bis 5)	-2 (-9 bis 4)	-

Tabelle Nr. 6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Pilotphase.
 Abkürzungen: BL1 bzw. 2 = Baseline 1 bzw. 2, AP1 bzw. 2 =
 Administrationsprotokoll1 bzw. 2, FiO₂-CP = FiO₂-Controller-Protokoll, SA =
 Standardabweichung

* p<0,005

4.2 HAUPTSTUDIE

4.2.1 PATIENTEN

In die Hauptstudie wurden 13 Kinder aufgenommen, davon 12 ausgewertet. 1 Kind wurde ausgeschlossen und ein weiteres Kind wurde zwei Mal untersucht, da beide Kinder länger als 15 Minuten eine FiO_2 von 21% erreicht hatten. Die Controller-Software funktionierte während der gesamten Studie gut und alle Kinder tolerierten die closed-loop FiO_2 -Controller-Phase.

Das mediane Gestationsalter bei Geburt lag bei 25,5 Wochen (Bereich 24-33) und das Geburtsgewicht bei 800 Gramm (Bereich 600-2490). Die Frühgeborenen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median 20,5 Tage alt (Bereich 4-78). Die mediane FiO_2 betrug zu Beginn der Studie 29% (Bereich 23-34). Der PEEP lag im Median bei 6,0 Millibar (Bereich 4,0 - 7,0 ; Tabelle 5).

4.2.2 PROZENTSATZ DER ZEIT INNERHALB DES ZIELBEREICHS

Der Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs war am höchsten in AP2 (91,0%) und am niedrigsten in BL2 (81,2%). Im Durchschnitt wurde der Zielbereich in AP2 (91,0%) und im FiO_2 -CP (90,5%) öfter erreicht als in AP1 (81,7%) und in den Baseline-Phasen (82,9 bzw. 81,2%). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (ANOVA: $p=0,01$). Die paarweise post-hoc-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen AP1 und dem FiO_2 -CP (Dunnett-Test: $p=0,02$), aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen AP1 und AP2 (Dunnett-Test: $p=0,06$). Ein Boxplot-Diagramm des Prozentsatzes der Zeit im Zielbereich ist in Abbildung 3 dargestellt.

Zwischen AP1 (81,7%) und den beiden Baseline-Phasen (82,9 bzw. 81,2%) wurden keine wesentlichen Unterschiede beobachtet.

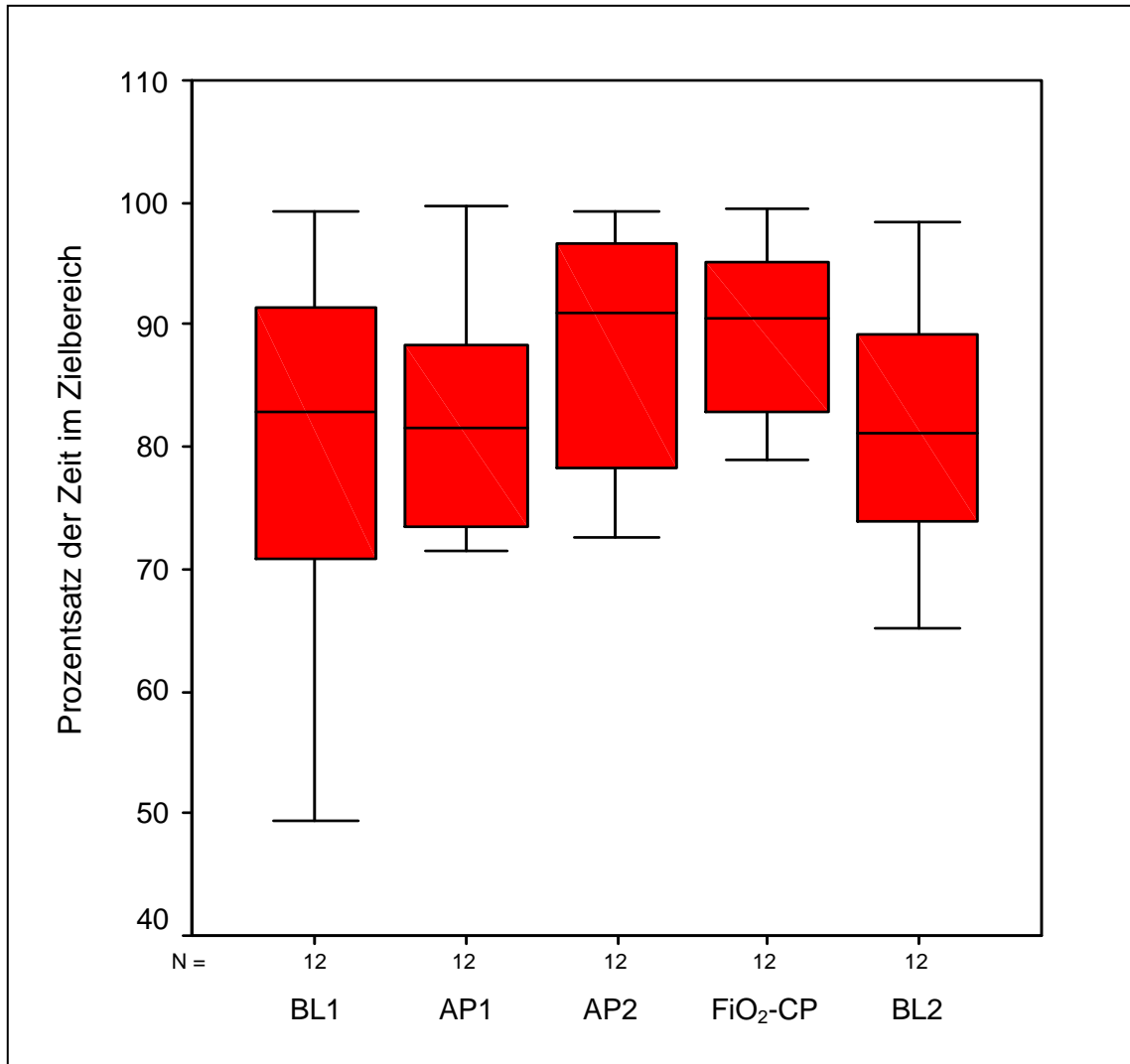


Abbildung 3: Boxplot-Diagramm der primären Zielvariable (Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs) in den verschiedenen Behandlungsvarianten. Angezeigt sind der Median (horizontale Linie im roten Rechteck), Bereich (Begrenzung des roten Rechtecks nach oben bzw. unten) und minimale und maximale Werte (vertikale Linie über- bzw. unterhalb des roten Rechtecks).

4.2.3 HYPEROXISCHE EPISODEN

Hyperoxische Episoden kamen am seltensten vor in AP2 (6,0 Episoden) und am häufigsten in BL2 (24,0 Episoden). Während AP2 und FiO₂-CP gab es einen Trend in Richtung weniger hyperoxämische Perioden im Vergleich zu AP1 (14,5 Episoden) und den Baseline-Phasen (14,5 bzw. 24,0 Episoden). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant (Friedman-Test: $p=0,05$; Tabelle 7).

4.2.4 HYPOXISCHE EPISODEN

Hypoxische Episoden kamen am häufigsten in AP1 (19,0 Episoden) vor, in den anderen Protokollen kamen sie etwa gleich häufig vor (13,0-14,0 Episoden; Tabelle 7).

4.2.5 FiO_2 -ANPASSUNGEN

Der FiO_2 -Controller führte in den FiO_2 -CP insgesamt 132 FiO_2 -Anpassungen aus (Median 11,5; Bereich 4-19). Keine davon musste von der Doktorandin korrigiert oder abgelehnt werden. Die Anzahl der manuellen FiO_2 -Anpassungen variierte stark (Friedman Test: $p < 0,001$) und war im FiO_2 -CP am niedrigsten. Die automatischen Anpassungen durch den Controller sind hierbei nicht eingeschlossen. Paarweise Vergleiche zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen AP1 (4,5 Anpassungen) und dem FiO_2 -CP (0,5 Anpassungen), Wilcoxon Test: $p = 0,004$.

Auch die Unterschiede zwischen AP1 und AP2 (11,5 Anpassungen) waren statistisch signifikant, Wilcoxon Test: $p = 0,032$, sowie der Unterschied zwischen AP2 und FiO_2 -CP, Wilcoxon Test: $p = 0,002$ (Tabelle 7).

4.2.6 SpO_2 -ALARME

Am häufigsten kamen SpO_2 -Alarmer in AP2 vor (Median 42,5; Bereich 8-71). In AP1 wurden am wenigsten Alarmer protokolliert (Median 32,5; Bereich 18-80). Es gab keinen wesentlichen Unterschied zwischen AP1 und FiO_2 -CP, im FiO_2 -CP kamen im Median 3 Alarmer mehr vor (Tabelle 7).

4.2.7 SpO_2

Auch in der Hauptstudie wurde eine leichte Reduktion der Standardabweichung der SpO_2 -Werte während AP2 und FiO_2 -CP im Vergleich zu AP1 und den Baseline-Phasen beobachtet (Tabelle 7).

4.2.8 ΔFiO_2

In der Hauptstudie wurde eine mediane FiO_2 -Differenz von -2% während des FiO_2 -CP gefunden. Dies war statistisch nicht signifikant (Tabelle 7).

Studien- variable	Behandlungsvarianten Hauptstudie				
	BL1	AP1	AP2	FiO ₂ -CP	BL2
% der Zeit innerhalb des Zielbereichs* ¹	82,9 (49,5-99,3)	81,7 (39,0-99,8)	91,0 (41,4-99,3)	90,5 (59,0-99,4)	81,2 (46,5-98,5)
Hyperoxische Episoden	14,5 (0-37)	14,0 (0-70)	6,0 (0-23)	7,0 (0-30)	24,0 (0-40)
Hypoxische Episoden	15,0 (0-39)	19,0 (0-51)	13,0 (0-46)	14,0 (0-33)	13,0 (0-36)
FiO ₂ - Anpassungen • insgesamt * ²	-	4,5 (1-13)	11,5 (2-29)	12,0 (5-21)	-
• davon Pfl- gepersonal	-	-	-	0,5 (0-7)	-
• davon automatisch	-	-	-	11,5 (4-19)	-
SpO ₂ -Alarmer	-	32,5 (18-80)	42,5 (8-71)	35,5 (16-52)	-
SpO ₂	92,0 (91,0-94,0)	91,9 (89,0-94,2)	91,3 (86,9-93,7)	92,3 (90,9-92,9)	92,6 (88,0-94,7)
SpO ₂ (SA)	3,9 (1,7-7,7)	3,6 (1,5-8,2)	3,1 (1,4-10,6)	3,1 (1,9-7,7)	3,7 (1,6-14,4)
Delta FiO ₂ (%)	-	0 (-7 bis 3)	-1 (-4 bis 3)	-2 (-5 bis 17)	-

Tabelle Nr. 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Hauptstudie.
Abkürzungen: BL1 bzw. 2 = Baseline 1 bzw. 2, AP1 bzw. 2 = Administrationsprotokoll1 bzw. 2, FiO₂-CP = FiO₂-Controller-Protokoll, SA = Standardabweichung.

*¹ p=0,01, *² p<0,001.

5 DISKUSSION

5.1 ZIELE UND HYPOTHESEN

Das Ziel der Studie in der Pilotphase war der Nachweis der Tauglichkeit, während die Hauptstudie den Nachweis der Wirksamkeit des FiO₂-Controllers als definiertes Ziel hatte. Um diese Ziele zu erreichen, wurden Hypothesen aufgestellt und validiert, die im folgenden näher beschrieben und diskutiert werden sollen. Im Kapitel 5.2 werden danach die bestehenden Limitationen dieser Studie diskutiert.

Im Wesentlichen waren es drei Hypothesen, die vor Beginn der Studie aufgestellt und direkt und prospektiv an Frühgeborenen geprüft wurden:

- *Hypothese 1:* Der FiO₂-Controller kann den definierten Zielbereich (87-96%) durch automatisches Regulieren der FiO₂ häufiger und länger erreichen als die manuelle Regulation durch das Pflegepersonal. Die FiO₂-Differenz lässt sich durch den Einsatz des Controllers reduzieren.
- *Hypothese 2:* Hypoxische und hyperoxische Episoden sowie SpO₂-Schwankungen (dargestellt als die Standardabweichung der SpO₂) können mit dem FiO₂-Controller im Hinblick auf Folgeerkrankungen durch Sauerstoff signifikant reduziert werden.
- *Hypothese 3:* Die Anzahl der manuellen FiO₂-Anpassungen, sowie die Anzahl der pflegerischen Interventionen und Monitoralarne, d.h. somit die Arbeitsbelastung des Pflegepersonals kann durch den Einsatz des FiO₂-Controllers signifikant reduziert werden.

5.1.1 *FiO₂-CONTROLLER*

In diversen Studien wurden bereits unterschiedlich konzipierte automatische FiO_2 -Controller getestet. Oftmals wurden sie nicht direkt an Kindern getestet [Yu 1987, Raemer 1997, Tehrani 1992, Tehrani 1994]. Es gab aber auch Studien zu automatischen FiO_2 -Controllern, die an Kindern erforscht wurden [Morozoff 1992, Beddis 1979, Dugdale 1988, Bhutani 1992, Sun 1997, Claire 2001]. Zwei dieser Controller basierten jedoch auf invasiven arteriellen SpO_2 -Messungen, die man durch Nabelarterienkatheter erzielen konnte [Beddis 1979, Dugdale 1988]. Die anderen vier basierten auf der Pulsoximetrie.

Ein Controller führte zu SpO_2 -Bereichen, die höher waren als der definierte Zielbereich, was besagt, dass ein weiteres Feinregeln des Algorithmus nötig ist [Morozoff 1992]. Ein anderer Controller hingegen konnte das Verhältnis der Zeit innerhalb des Zielbereichs nicht signifikant steigern [Bhutani 1992]. Der dritte Controller wurde nur im open-loop Modus evaluiert [Sun 1997], der vierte Controller wurde speziell für Kinder entwickelt, die mechanisch beatmet werden und häufige hypoxämische Phasen haben [Claire 2001].

Keiner dieser vier letztgenannten Controller konnte so viele Parameter berücksichtigen wie der FiO_2 -Controller in der vorliegenden Studie. Weder beruhten sie auf einem Pulsoximeter, der bewegungsabhängige SpO_2 -Artefakte identifizieren und sie aus der Analyse ausschließen konnte, noch waren sie speziell für Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht entwickelt, die eine nicht-invasive Atemunterstützung erhalten. Keiner konnte mit einem handelsüblichen neonatalen Beatmungsgerät eingesetzt werden.

In der vorliegenden Studie war der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Tauglichkeit bzw. der Wirksamkeit des Controllers der Prozentsatz der Zeit innerhalb des definierten Zielbereichs. Dieser konnte in der Pilotphase im open-loop Modus durch den FiO_2 -Controller im Median häufiger erreicht werden als durch das Pflegepersonal im Routinebetrieb. Dies war statistisch nicht

signifikant, jedoch konnte in diesem Studienteil gezeigt werden, dass der FiO_2 -Controller im open-loop Modus sinnvolle FiO_2 -Empfehlungen machen kann und den definierten Zielbereich sogar häufiger erreicht als das Pflegepersonal im Routinebetrieb. Die vom Controller gemachten Vorschläge wurden in diesem Studienteil zu 94,5% akzeptiert und umgesetzt. Dies war für eine Testphase ein erfolgreiches Ergebnis, da der Controller, wie oben erwähnt, erstmals direkt an Frühgeborenen getestet worden war. Es zeigte sich, dass der Controller durchaus in der Lage ist, vernünftige FiO_2 -Anpassungen vorzunehmen. Damit war die Tauglichkeit des FiO_2 -Controllers bewiesen und er konnte im closed-loop Modus in der Hauptstudie weiter getestet werden.

In der Hauptstudie konnte gezeigt werden, dass der FiO_2 -Controller im closed-loop Modus den definierten Bereich im Median noch häufiger erreichte als das Pflegepersonal im Routinebetrieb im open-loop Modus. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, was die angenommene Wirksamkeit des Controllers bestätigt und zeigt, dass der Controller tatsächlich in der Lage ist, die FiO_2 -Anpassung als Unterstützung für das Pflegepersonal sinnvoll und voll automatisch zu übernehmen. Hierdurch konnte die Wirksamkeit des FiO_2 -Controllers gezeigt werden. Zwar wurde im closed-loop Modus die FiO_2 -Regelung weiterhin kritisch von der am Bett sitzenden Doktorandin beobachtet und überprüft, in der Hauptstudie wurde aber keine vom Controller vorgenommene Änderung abgelehnt oder abgebrochen. Dies lässt darauf schließen, dass der Algorithmus bereits sehr exakt programmiert ist. Dennoch werden weitere Studien notwendig sein, um den Algorithmus zu optimieren und somit die automatische FiO_2 -Regelung zu verbessern.

Die Frage, ob das Pflegepersonal durch das Mitprotokollieren und durch die Anwesenheit der Doktorandin in der FiO_2 -Regelung bzw. in der Patientenbetreuung beeinflusst wurde, sollte durch die Baseline-Phasen aufgedeckt werden. In den Baseline-Phasen war im Vergleich zu den anderen Behandlungsvarianten kein Untersucher anwesend, der mitprotokollierte, so dass die Pflegekraft im Routinebetrieb unter gewohnten Bedingungen arbeiten

konnte. Zwischen AP1 und den beiden Baseline-Phasen wurden keine ersichtlichen Unterschiede bezüglich des primären Parameters beobachtet. Dies deutet an, dass die FiO₂-Regelung und die sonstige Betreuung der Frühgeborenen in den AP1-Phasen für die übliche Patientenbetreuung repräsentativ waren.

Es konnte ferner nicht herausgefunden werden, ob sich durch automatische FiO₂-Regelung der Sauerstoffbedarf reduzieren lässt. Durch Delta FiO₂ ließ sich eine Tendenz zur Senkung der FiO₂ durch den automatischen FiO₂-Controller feststellen. Am Ende der FiO₂-Controller-Protokolle betrug die FiO₂ im Median 2% weniger als zu Beginn dieser Studienphase, was bedeutet, dass dem Frühgeborenen weniger FiO₂ zugeführt wurde. Dies war statistisch jedoch nicht signifikant.

5.1.2 HYPEROXISCHE UND HYPOXISCHE EPISODEN

50 Jahre nachdem der Zusammenhang zwischen uneingeschränkter Sauerstoffanwendung und Folgeerkrankungen durch Sauerstofftherapie entdeckt wurde, gibt es immer noch kaum Klarheit über eine adäquate Richtlinie für die Anwendung von Sauerstoff [Tin et al. (2003)].

Für die Entwicklung einer ROP ist bekannt, dass O₂ die Proliferation retinaler Blutgefäße anregt [Ashton et al. (1953)]. Später fand man Anhaltspunkte dafür, dass nicht nur Hyperoxämien, sondern auch Hypoxämien eine Rolle in der Entwicklung der ROP spielen [Phelps et al. (1984), Distefano et al. (1998)]. In neueren Studien wird postuliert, dass sich nicht nur der SpO₂-Zielbereich bzw. ein Verlassen dieses Zielbereiches in Richtung Hyper-/Hypoxie auf den Beginn und auf das Fortschreiten einer ROP auswirkt, sondern auch das Ausmaß der Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks im Blut [Cunningham et al. (1995)].

Während der bislang üblichen manuellen FiO_2 -Regelung kommen sowohl Hypoxämien als auch Hyperoxämien häufig vor [Morozoff et al. (1992)]. Unterschiede in der klinischen Praxis können somit zu den verschiedenen Inzidenzen für die ROP beitragen.

Eine neue Studie berichtete über eine sehr große Reduktion der Inzidenz an ROP, wenn man ein striktes Protokoll für die Anwendung von Sauerstoff durchführt [Chow et al. (2003)]. Dieses Protokoll beinhaltet die Anwendung eines neuartigen Pulsoximeters mit Artefakterkennung, strikte Vermeidung von Hyperoxämie und Vermeidung starker Schwankungen zwischen Hypoxämie und Hyperoxämie. Trotz etlicher Einschränkungen unterstützt dieser Bericht die Hypothese, dass durch einen Wechsel in der Strategie der Sauerstoffanwendung sauerstoffassoziierte Erkrankungen wie die ROP reduziert werden können.

In der vorliegenden Arbeit konnte in der Hauptstudie die Anzahl hyperoxischer Episoden durch den FiO_2 -Controller im Vergleich zur Routine-Regelung auf die Hälfte reduziert werden. Dies war statistisch nicht signifikant, deutet jedoch darauf hin, dass durch Reduktion hyperoxischer Phasen weniger Sauerstoff vorhanden war, der die retinalen Gefäße hätte schädigen können. Somit könnte der Controller zur Senkung der Inzidenz an ROP durch Reduktion hyperoxischer Episoden führen.

Auch hypoxische Episoden konnten geringfügig reduziert werden. Warum der Controller nur einen kleinen Einfluss auf die Anzahl hypoxischer Episoden hatte, lässt sich folgendermaßen erklären: Der FiO_2 -Controller ist nicht dafür konzipiert, auf plötzliche SpO_2 -Abfälle zu reagieren. Es wurde absichtlich keine automatische FiO_2 -Regelungsstrategie gewählt, die darauf abzielt, auf plötzliche akute hypoxische Episoden mit einem sofortigen Anstieg der FiO_2 zu reagieren. Diese Strategie birgt sicher das Risiko für überschießende Hyperoxämien, die strikt vermieden werden sollten (siehe Definitionen, Kap.

3.4). Dies könnte den geringen Einfluss des Controllers auf die Anzahl hypoxischer Episoden erklären.

Es konnte eine 14-21%ige Reduktion von SpO_2 -Schwankungen in der Hauptstudie (dargestellt als die Standardabweichung der SpO_2) während der automatischen closed-loop FiO_2 -Regelung im Vergleich zur manuellen Regelung im Routinebetrieb beobachtet werden. Da sich Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks im Blut auf eine ROP auswirken [Cunningham et al. (1995)], könnten diese mit einer automatischen FiO_2 -Regelung reduziert werden und der Controller könnte auch in dieser Hinsicht zu einer verminderten Inzidenz an ROP beitragen.

Die vorliegende Studie war primär nicht darauf ausgelegt, mögliche Ursachen für die Inzidenz einer ROP zu reduzieren, aber die Ergebnisse dieser Studie lassen diesbezüglich annehmen, dass die automatische Regelung der FiO_2 zu einer signifikanten Reduktion sowohl der Hyperoxämie als auch SpO_2 -Schwankungen führen kann und daher die Inzidenz der ROP verringern kann.

5.1.3 ARBEITSBELASTUNG

In der Routineversorgung von Frühgeborenen gibt es häufig die Situation, dass hyper- oder hypoxämische Ereignisse vorkommen, während ein anderes Frühgeborenes versorgt wird. Somit kann die Krankenschwester nicht sofort reagieren und es kommt zu einer zeitlichen Verzögerung bis zur Optimierung und Anpassung der FiO_2 . Der FiO_2 -Controller soll gerade in solchen Situation helfen, schnell zu reagieren und die Arbeitslast des Pflegepersonals zu reduzieren. Dabei muss eine bestmögliche Lösung für das Verhältnis zwischen geringer Arbeitslast, optimaler Versorgung des Frühgeborenen und einem neu einzuführenden automatischen FiO_2 -Controller gefunden werden.

In einer bereits oben genannten Studie wird berichtet, dass die neue Methode Widerstand unter den Mitarbeitern hervorrief, möglicherweise durch vermehrte Arbeitsbelastung [Chow et al. (2003)]. Dieses Problem konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Der FiO_2 -Controller wurde in der Pilotphase im open-loop Modus von der Doktorandin bedient. In der Hauptstudie arbeitete der FiO_2 -Controller im closed-loop Modus und wurde von der Doktorandin kritisch beaufsichtigt. Das Pflegepersonal konnte somit wie gewohnt die eigene Arbeit ausführen, ohne das Gerät direkt bedienen zu müssen.

Der FiO_2 -Controller unterstützte die Arbeit der Pflegekraft und trug zu einer signifikanten Reduktion der FiO_2 -Regelungen bei. Somit ist der FiO_2 -Controller nicht dafür konzipiert, der Pflegekraft die Arbeit durch ein zusätzliches kompliziertes Gerät zu erschweren, sondern im Hintergrund einen großen Teil der Arbeit zu übernehmen.

In der Pilotphase konnte gezeigt werden, dass 69% aller Anpassungen in den FiO_2 -CP vom Controller vorgenommen wurden, folglich kann der Controller pflegerische Interventionen und somit Arbeitsbelastung reduzieren. In der Hauptstudie wurde in den FiO_2 -CP keine vom Controller durchgeführte Anpassung abgelehnt. Somit wurden 87% der FiO_2 -Anpassungen vom Controller durchgeführt, was die Anzahl der pflegerischen Interventionen signifikant reduzierte. Dies bedeutet eine 89%-ige Reduktion der durch das Personal vorgenommenen manuellen FiO_2 -Anpassungen. Der FiO_2 -Controller kann somit deutlich Arbeit verringern, was die Akzeptanz einer neuen Methode der FiO_2 -Regelung erhöhen würde.

Hierbei soll erwähnt werden, dass der Controller keinesfalls dafür konzipiert wurde, das Pflegepersonal zu ersetzen. Es gibt viele Situationen, in denen eine alleinige Änderung der FiO_2 zu keiner Verbesserung der klinischen Situation des Frühgeborenen führt. Beispielsweise wenn sich die Position des CPAP-Prongs verändert, Sekret aus der Lunge abgesaugt werden muss oder das

Frühgeborene durch physiotherapeutische Maßnahmen zur Atmung stimuliert werden muss. Dies erfordert das Handeln einer geschulten Person, kein alleiniges Verändern der FiO_2 . Die manuelle FiO_2 -Regelung des Pflegepersonals soll vielmehr durch die automatische Regelung unterstützt, ergänzt und optimiert werden, um für das Frühgeborene eine bestmögliche Versorgung und O_2 -Therapie zu erzielen.

Zur Arbeitsbelastung gehörten auch Monitoralarme, auf die das Pflegepersonal reagieren muss. Diese konnten nicht reduziert werden. Sie lagen im FiO_2 -CP im Median bei 35,5 Alarme (Bereich 16,0-52,9), im AP1 waren es im Median 32,5 Alarme (Bereich 18,0 – 80,0).

5.2 LIMITATIONEN

Das Hauptproblem einer automatischen FiO_2 -Regelung ist das Fehlen einer allgemein akzeptierten Strategie für die optimale Sauerstoffanwendung und Anpassung der FiO_2 . Es gibt derzeit immer noch kaum Klarheit über eine adäquate Richtlinie für die Anwendung von Sauerstoff und über einen optimalen SpO_2 -Zielbereich [Tin et al. (2003)]. So lange die Kenntnis über optimale FiO_2 -Regelung fehlt, kann eine vollkommen sichere und effektive automatische FiO_2 -Kontrolle nicht erreicht werden. Es werden weitere Studien nötig sein, um dies zu erforschen.

In der vorliegenden Studie wurde der Zielbereich für die SpO_2 auf 87-96% festgelegt. Wir orientierten uns dabei an einer früheren Veröffentlichung über einen automatischen FiO_2 -Controller [Claire N, et al. (2001)]. In neueren Studien werden höhere Grenzen (91-98%) vorgeschlagen [Askie et al. (2003)]. An der Universitätsklinik in Tübingen wird in der Neonatologie bereits seit einigen Jahren 96% als obere SpO_2 -Grenze verwendet, und die Inzidenzen an schwerwiegender ROP (>Stufe 2) wurden für signifikant niedriger befunden als

in einer benachbarten Universitätsklinik, die einen Zielbereich von 80-90% anwendet [Poets et al. (2003)]. Mit der FiO₂-Controller Software ist der SpO₂-Zielbereich jedenfalls frei definierbar und wählbar, somit kann problemlos auf neue Studien oder Empfehlungen eingegangen und der Zielbereich jederzeit geändert werden.

5.2.1 STUDIENDESIGN

Eine randomisierte klinische Studie beinhaltet einen hohen Standard für ein Studiendesign und ist in der Lage, bei ausreichender Fallzahl auch geringfügige Wirksamkeitsunterschiede aufzudecken. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Crossover-Studie mit 3 Phasen und 3 Behandlungsvarianten. Es konnten insbesondere für den Zielparameter signifikante Unterschiede festgestellt und somit die Hypothesen bestätigt werden.

5.2.2 METHODEN UND DATENERFASSUNG

Dauer der Phasen

In der vorliegenden Studie betragen die verschiedenen Phasen jeweils 90 Minuten. Dies ist eine knapp bemessene Zeit, um den FiO₂-Controller zu evaluieren und seine Sicherheit und Wirksamkeit herauszufinden. Es werden weitere Studien nötig sein, in denen man den Controller länger regeln lässt. Die Gründe für die Wahl dieser Zeitspanne waren zum einen Vorsichtsmaßnahmen. Der FiO₂-Controller wurde zum ersten Mal klinisch an Frühgeborenen evaluiert und die Sicherheit bzw. Tauglichkeit des Gerätes war noch nicht getestet bzw. erwiesen worden. Daher wurde eine kürzere Zeitspanne gewählt, um zu prüfen, ob eine automatische Regelung durch den FiO₂-Controller überhaupt möglich ist und sinnvoll funktioniert.

Ein anderer Grund für die Wahl dieser Zeitspanne waren die etwa 30-minütigen Pflegerunden, die alle 2 Stunden an den Frühgeborenen durchgeführt werden.

Durch Messungen, die nur 90 Minuten lang waren, konnte man diese Pflegerunden ausschalten. Folglich wurden Phasen der Fütterung, des Wickelns und der sonstigen Pflege und klinischen Maßnahmen nicht in die Studie eingeschlossen. Die Daten wurden somit nur in Phasen erhoben, in denen die Aktivität des Frühgeborenen nicht durch externe Faktoren beeinflusst werden konnte, z.B. Handling der Mutter an ihrem Kind und dadurch Beruhigung des Frühgeborenen, Maßnahmen des medizinischen Personals und dadurch Schmerzen bzw. Aufregung des Frühgeborenen.

In einer vergleichbaren Studie wurde ebenfalls eine kürzere Zeitspanne zur Testung eines automatischen FiO₂-Controllers gewählt [Claire et al. (2001)]. Dort betrug die Dauer einer Phase mit automatischer Testung 2h.

Durch das Aufzeigen der Wirksamkeit und Sicherheit des Controllers in dieser Studie kann nun in Folgestudien eine längere Zeitspanne gewählt werden. Dann werden auch solche Pflegerunden in die Studie aufgenommen werden und die automatische Sauerstoffversorgung kann, unter allen klinischen Bedingungen, noch idealer evaluiert werden.

Orientierung an verschiedenen Pulsoximetern

Ein weiterer Punkt, der kritisch zu bemerken ist, ist, dass die FiO₂-Regelung nach SpO₂-Werten zweier verschiedener Pulsoximeter beurteilt und vorgenommen wurde. Das Pflegepersonal regelte die FiO₂ nach den SpO₂-Werten des auf der Station üblichen Monitors für die SpO₂-Überwachung (Philips Patient Monitoring System, IntelliVue MP70). Im FiO₂-CP und im AP2 orientierte sich die FiO₂-Regelung am MASIMO-Pulsoximeter. In den Baseline-Phasen und im AP1 wurde der Zielbereich seltener erreicht als im AP2 und im FiO₂-CP. Dies war statistisch signifikant. Man kann nun darüber spekulieren, ob das Pflegepersonal vielleicht bessere Ergebnisse in der FiO₂-Regelung erzielt hätte, wenn es sich auch an den Werten des Masimo-Pulsoximeters orientierte. Dazu ist folgendes anzumerken: Das Masimo-Pulsoximeter arbeitete während

der Studie im Fast-Sat-Modus. In diesem Modus können bewegungsabhängige Artefakte besser erkannt werden als mit einem herkömmlichen Pulsoximeter [Urschitz et al. (2002)]. Die ankommenden SpO₂-Daten werden über einen kürzeren Zeitraum gemittelt als dies im normalen Modus bzw. bei anderen Pulsoximetern der Fall ist. Die Mittelungszeit ist in diesem Modus so kurz, dass fast alle aktuellen SpO₂-Werte pro Sekunde präsentiert werden. Folglich gibt es mehr Alarme, da man auch kurze Ausreißer präsentiert bekommt.

Andere Pulsoximeter hätten diese Ausreißer über die lange Mittelungszeit mit in die Mittelung einbezogen und somit gar nicht präsentiert. Dadurch ist das Masimo-Pulsoximeter natürlich exakter. Die alleinige Orientierung am Masimo-Pulsoximeter wäre allerdings mit einer erhöhten Alarmrate verbunden gewesen, die ja gerade vermieden werden sollte. Daher hatte man sich entschlossen, in der vorliegenden Studie in dieser Weise zu verfahren und das Masimo-Pulsoximeter im FiO₂-CP und im AP2 stumm geschaltet im Fast-Sat-Modus zu verwenden. Da der FiO₂-Controller nur mit dem Masimo-Pulsoximeter im Fast-Sat-Modus so optimal funktionieren kann, sollte dieser Punkt in Folgestudien aufgegriffen und neu überdacht werden.

Wenn sich das Pflegepersonal ebenfalls am Masimo-Pulsoximeter orientiert, könnte die O₂-Versorgung für das Frühgeborene eventuell weiter optimiert und realere Bedingungen für den klinischen Einsatz des FiO₂-Controllers geschaffen werden.

SpO₂-Messung

Bei der FiO₂-Regelung, sei es manuell durch den Menschen oder automatisch durch einen FiO₂-Controller, stellt sich ferner die Frage, welche Art von SpO₂-Messung sich am besten eignet. Die transkutane Messung der SpO₂ eignet sich nicht als Basis für eine FiO₂-Regelung, da die Werte nur verzögert ansteigen bzw. abfallen, was eine Regelung der FiO₂ insofern erschwert, als dass man die aktuelle SpO₂ nicht sofort verlässlich ablesen kann.

In vorhergehenden Studien zur Testung eines automatischen FiO_2 -Controllers wurden verschiedene Arten der SpO_2 -Messung verwendet. Einige Autoren verwendeten eine arterielle Blutgasmessung [Beddis et al. (1979), Dugdale et al. (1988)]. Die arterielle Messung der SpO_2 ist eine der exaktesten Methoden, um einen verlässlichen SpO_2 -Wert zu bekommen. Allerdings ist diese Methode sehr invasiv und folglich belastend für das Frühgeborene, da eine arterielle Verweilkanüle gelegt werden muss. Für die SpO_2 -Messung bei Frühgeborenen muss ein Kompromiss zwischen einer nicht invasiven und doch verlässlichen und präzisen Methode eingegangen werden. Daher verwendeten andere Autoren ein konventionelles Pulsoximeter zur SpO_2 -Messung [Bhutani et al. (1992), Sun et al. (1997), Claire N, et al. (2001), Morozoff et al. (1992)]. Diese Methode ist nicht invasiv und weniger belastend für das Frühgeborene. Sie ist dementsprechend nicht so exakt wie die arterielle Blutgasmessung, aber eine durchaus verlässliche, gängige Methode zur SpO_2 -Messung.

In der vorliegenden Studie wurde zur SpO_2 -Messung ein neuartiges artefakt-resistentes Pulsoximeter verwendet. Dies ist eine zusätzliche Verbesserung der konventionellen Pulsoximetrie.

In eigenen Vorstudien zur Evaluation des FiO_2 -Controllers zeigte die konventionelle Pulsoximetrie bei nicht-sedierten Frühgeborenen eine hohe Störanfälligkeit für Artefakte und damit unzuverlässige SpO_2 -Werte. Eine zuverlässige Steuerung der FiO_2 mit dem Controller schien in solchen Phasen nicht möglich [eigene Daten, nicht publiziert].

Durch Verwendung dieses artefaktresistenten Pulsoximeters kann man behaupten, dass ein guter Kompromiss eingegangen wurde und eine verlässliche Methode zur SpO_2 -Messung verwendet wurde, ohne das Frühgeborene zusätzlich durch invasive Techniken zu belasten.

FiO₂-Controller

Während der Pilotphase tauchte die Situation auf, dass zwei Frühgeborene nur noch 21% FiO₂ benötigten. Damit ist die Konzentration von Sauerstoff in der Luft erreicht. Mit dieser nicht weiter senkbaren FiO₂ müssen auch SpO₂-Werte über dem Zielbereich, also über 96% toleriert werden. Da auch bei diesen Kindern Sättigungen von über 96% erreicht wurden, gab der Controller vier Mal die Empfehlung, die FiO₂ weiter zu senken. Hierzu ist folgendes zu anzumerken:

In der Pilotphase war der FiO₂-Controller noch so programmiert, dass er 21% FiO₂ nicht als unterste Grenze erkannte. Wenn das Frühgeborene trotz 21% Sauerstoffzufuhr über längere Zeit SpO₂-Werte über 96% erreichte, gab der Controller die Empfehlung, die FiO₂ weiter zu senken. Drei Empfehlungen wurden von der Doktorandin abgelehnt und nicht durchgeführt. Die vierte nahm der Controller zurück, bevor sie abgelehnt werden konnte. Dies wurde in der Hauptstudie korrigiert und der Controller so umprogrammiert, dass er 21% als unterste Grenze erkannte und dann auch Sättigungen über dem Zielbereich akzeptierte.

Ansonsten funktionierte der Controller während der ganzen Studie einwandfrei, von 74 vorgeschlagenen Empfehlungen wurden in der Pilotphase 70 durchgeführt, in der Hauptstudie wurden alle vom Controller vorgenommenen FiO₂-Änderungen akzeptiert.

5.2.3 PATIENTEN

In vorhergehenden Studien wurden automatische FiO₂-Controller an verschiedenen Patientengruppen evaluiert. Häufig waren es mechanisch beatmete Frühgeborene [Claire et al. (2001), Sun et al. (1997)] oder etwas ältere Frühgeborene, die zum Zeitpunkt der Studie den Geburtstermin bereits

erreicht hatten [Bhutani et al. (1992)]. Auf der Frühgeborenen-Intensivstation gibt es unterschiedliche Patientengruppen, denen Sauerstoff zugeführt wird. Intubierte und somit mechanisch ventilierte Frühgeborene sind häufig stark sediert. Folglich sind sie nicht besonders agil oder unruhig und haben seltener durch Bewegungsartefakte entstandene SpO_2 -Abfälle. Somit ist es bei diesem Patientenkollektiv einfacher, eine automatische FiO_2 -Regelung vorzunehmen, da die Daten nicht so stark alternieren und SpO_2 -Abfälle häufiger als echte Abfälle zu deuten sind. So lässt sich vom Controller leichter und schneller ein Trend erkennen, um die SpO_2 zu regeln.

An nicht sedierten, nicht mechanisch beatmeten Frühgeborenen ist es schwieriger, die FiO_2 zu regeln, als bei sedierten, beatmeten Kindern. Sie sind häufig sehr agil, so dass häufiger durch Bewegungsartefakte entstandene SpO_2 -Abfälle vorkommen. Oder sie tolerieren die nasale CPAP-Atemhilfe nicht gut und dislozieren diese, so dass dadurch ebenfalls SpO_2 -Abfälle entstehen. Bei diesem Patientenkollektiv ist es noch herausfordernder, die FiO_2 automatisch zu regeln, da die SpO_2 -Rohdaten stark schwanken und ein Trend schwieriger zu ermitteln ist bzw. häufiger erkannt werden muss, ob es sich um artefakt-induzierte SpO_2 -Abfälle handelt.

In der vorliegenden Studie wurden Frühgeborene unter der 34. SSW eingeschlossen, im Median 24,5 SSW in der Pilotphase (Bereich 24-28), und 25,5 SSW in der Hauptstudie (Bereich 24-33). Die Frühgeborenen waren nicht intubiert und wurden somit nicht mechanisch beatmet, sondern benötigten nur eine nasale CPAP-Atemhilfe, über die der Sauerstoff zugeführt werden konnte. Somit wurde ein schwieriges Patientenkollektiv gewählt, an dem es sehr herausfordernd ist, eine automatische FiO_2 -Regelung zu testen.

5.3 SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden Studie konnte der FiO_2 -Controller bezüglich der oben genannten Hypothesen erfolgreich evaluiert und getestet werden. Die Ergebnisse lassen die positive Schlussfolgerung zu, dass eine Verbesserung der Versorgung hinsichtlich der Sauerstoffzufuhr erzielt wurde, indem der Zielbereich häufig erreicht wurde und Parameter, die sich auf Folgeerkrankungen auswirken, reduziert werden konnten.

Im Wissen, dass der Controller nach langjähriger retrospektiver Testung [Seyfang et al. (2001), Urschitz et al. (2002)] anhand von gespeicherten SpO_2 -Daten Frühgeborener das erste Mal direkt und prospektiv an Frühgeborenen evaluiert werden sollte, war die Studie sehr erfolgreich.

Es werden noch weitere Studien nötig sein, um den Controller zu testen und somit eine Auswirkung des Controllers auf weitere Parameter zu überprüfen. Beispielsweise könnte dann die Betonung auf die Inzidenz und die Morbidität an Folgeerkrankungen durch eine O_2 -Therapie gelegt werden mit der Frage, ob diese reduziert werden können. Unter dieser Fragestellung sind klinische Studien notwendig, in denen der Controller länger zum Einsatz kommen soll.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wurde geprüft, ob ein automatischer FiO_2 -Controller die FiO_2 -Regelung besser vornehmen kann, als das Pflegepersonal im Routinebetrieb, indem er den Zielbereich häufiger erreicht und die SpO_2 in diesem Bereich länger halten kann. Hierfür wurden 24 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen und der Controller in einer Pilotphase und einer Hauptstudie hinsichtlich verschiedener Parameter evaluiert.

Der primäre SpO_2 -Zielparameter war der Prozentsatz der Zeit innerhalb des definierten Zielbereichs (87-96%). Der Controller konnte den Zielbereich signifikant häufiger erreichen als das Pflegepersonal. Zudem wurde in der Hauptstudie keine von ihm durchgeführte FiO_2 -Änderung abgelehnt oder abgebrochen. Auch die Anzahl hyper- und hypoxischer Episoden, sowie die Anzahl der manuellen FiO_2 -Anpassungen und somit die Arbeitsbelastung wurden durch den Controller reduziert. Dadurch konnte die Wirksamkeit und Tauglichkeit des Controllers bewiesen und die Hypothesen bestätigt werden.

Im Vergleich zu anderen Studien, die automatische FiO_2 -Controller testeten, konnte gezeigt werden, dass der Controller hinsichtlich vieler Parameter Vorteile und Verbesserungen bietet. Der Controller konnte den Prozentsatz der Zeit innerhalb des Zielbereichs signifikant steigern. Außerdem war der Algorithmus schon sehr feinreguliert und weiter entwickelt als dies vor einigen Jahren der Fall war.

Es wurde zum ersten Mal ein Pulsoximeter verwendet, das bewegungsabhängige SpO_2 -Artefakte identifizieren und sie aus der Analyse ausschließen konnte. Zudem wurde die Studie an sehr kleinen, nicht mechanisch beatmeten Frühgeborenen durchgeführt, die im Median nach 24,5 bzw. 25,5 Schwangerschaftswochen geboren waren und ein niedriges Geburtsgewicht hatten (im Median 735 bzw. 800 Gramm). Es wurde also ein Patientenkollektiv gewählt, an dem es sehr herausfordernd ist, die FiO_2 zu

regeln. Ferner konnte der Controller mit einem handelsüblichen neonatalen Beatmungsgerät eingesetzt werden. Die Reduktion der hypo- und v.a. der hyperoxischen Episoden sowie der SpO₂-Schwankungen durch den FiO₂-Controller lässt annehmen, dass der Controller zu einer verminderten Inzidenz an ROP und anderer Folgeerkrankungen durch eine O₂-Therapie beitragen kann.

In weiteren Studien über längere Zeit wird sich zeigen, ob der Controller Folgeerkrankungen durch die Sauerstofftherapie signifikant reduzieren kann und somit die Versorgung Frühgeborener weiter optimieren kann. Hierbei werden die Auswirkungen des Controllers auf weitere Parameter in Bezug auf die Inzidenz und die Morbidität an Folgeerkrankungen durch eine O₂-Therapie eine wichtige Rolle spielen.

Möglicherweise lässt sich durch weitere klinische Forschung auch bald ein Konsens über den optimalen SpO₂-Zielbereich für Frühgeborene finden, so dass in Zukunft unter allen klinischen Bedingungen eine bestmögliche O₂-Versorgung des Frühgeborenen erreicht werden kann.

7 ANHANG

<u>Dokumentation - FiO₂-Projekt (Stammblatt)</u>	
Code: _____	Datum: _____
Geb. Da.: _____	SSW: _____
	Geb. Gew.: _____
Beginn (Uhrzeit): _____	Ende (Uhrzeit): _____
CPAP-Gerät: _____	
PEEP: _____	FLOW: _____
	Start-FiO ₂ : _____
Ablauf der Protokolle: _____	
Lage des Kindes:	1.BL: _____
	1.P: _____, 2.P: _____, 3.P: _____
	2.BL: _____
Radical:	Ort des Sensors:
	1.BL: _____
	1.P: _____, 2.P: _____, 3.P: _____
	2.BL: _____
Kontron PO ₂ -Monitor:	Ort des Sensors:
	1.BL: _____
	1.P: _____, 2.P: _____, 3.P: _____
	2.BL: _____
FiO ₂ -Sensor: 0.21 FiO ₂ : _____	1.00 FiO ₂ : _____

Anhang 1: Schriftliche Dokumentation, Stammblatt.

ALARM-PROTOKOLL

Code: _____	Phase: _____	FiO₂-Protokoll: _____
Nahrung/Pflege(h): _____	Beginn(h): _____	Ende(h): _____
FiO₂ (Beginn): _____		FiO₂ (Ende): _____

Alarme:	
SpO ₂ :	
ob: _____	Quit: _____
ob: _____	Quit: _____
unt: _____	Quit: _____
unt: _____	Quit: _____
?: _____	Quit: _____
pO ₂ : _____	Quit: _____
APN: _____	Quit: _____
BC: _____	Quit: _____
TC : _____	Quit: _____

FiO ₂ :	_____
durchgeführt:	_____
zusätzlich:	_____

Stimulationen:	_____
Absaugen:	_____
Maskenbeatmung:	_____

Anhang 2: Schriftliche Dokumentation, Alarmprotokoll.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia. A preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1953;37(9):513-20.

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-967.

Beddis IR, Collins P, Levy NM, Godfrey S, Silverman M. New technique for servo-control of arterial oxygen tension in preterm infants. *Arch Dis Child* 1979;54:278-280.

Bhutani VK, Taube JC, Antunes MJ, Delivoria-Papadopoulos M. Adaptive control of inspired oxygen delivery to the neonate. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:110-117.

Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-345.

Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev.* 1971;23(2):37-133.

Claire N, Gerhardt T, Everett R, Musante G, Herrera C, Bancalari E. Closed-loop controlled inspired oxygen concentration for mechanically ventilated very low birth weight infants with frequent episodes of hypoxemia. *Pediatrics* 2001;107:1120-1124.

Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464-1465.

Distefano G, Romeo MG, Tina LG, Virzi G, Di Pietro M, Scuderi A, Reibaldi A. Incidence of ROP (Retinopathy of Prematurity) in hypoxemic neonates: case contribution. *Pediatr Med Chir.* 1998 Jan-Feb;20(1):25-6.

Dugdale RE, Cameron RG, Lealman GT. Closed-loop control of the partial pressure of arterial oxygen in neonates. *Clin Phys Physiol Meas* 1988;9:291-305.

Dumas C, Wahr JA, Tremper KK. Clinical Evaluation of a prototype motion artifact resistant pulse oximeter in the recovery room. *Anesth Analg.* 1996 Aug;83(2):269-272.

Kliegman RM Respiratory tract disorders in Nelson's Textbook of Pediatrics, Behrman, Kliegman, Arvin (eds.) pp.476-490, 15th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia.

Low JA, Froese AB, Smith JT, Galbraith RS, Sauerbrei EE, Karchmar EJ. Hypotension and hypoxemia in the preterm newborn during the four days following delivery identify infants at risk of echosonographically demonstrable cerebral lesions. Clin Invest Med. 1992 Feb;15(1):60-65.

Miksch S, Seyfang A, Horn W, Popow C. Abstracting Steady Qualitative Descriptions over Time from Noisy, High-Frequency Data. In Horn W, Shahar Y, Lindberg G, Andreassen S and Wyatt J, editors. Lecture Notes in Artificial Intelligence in Medicine, Springer-Verlag, Berlin 1999; LNAI 1620;281-290.

Morozoff PE, Evans RW. Closed-loop control of SaO₂ in the neonate. Biomed Instrum Technol 1992;26:117-123.

Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276(7):357-68.

Phelps DL, Rosenbaum A Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. Pediatrics 1984; 73:1-6.

Poets CF. Die pulsoximetrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Säuglingsalter. Medizinische Hochschule Hannover, Habilitationsschrift 1994.

Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. Pediatr Pulmonol. 1998;26(6):424-428.

Poets CF, Arand J, Hummler H, Pohlandt F. Retinopathy of Prematurity (ROP): A comparison between two centers aiming for different pulse oximetry saturation (SpO₂) levels. Biol Neonate 2003;84:267.

Raemer DB, Ji XB, Topulos GP. Fix controller: an instrument to automatically adjust inspired oxygen fraction using feedback control from a pulse oximeter. J Clin Monit 1997;13:91-101.

Sano A, M. K. Adaptive control of arterial oxygen pressure of newborn infants under incubator oxygen treatment. Proc IEE 1985;132:205-211.

Saugstad O Oxygen toxicity in the neonatal period. Acta Paediatr Scand 1990; 79:881-892

Seyfang A, Miksch S, Horn W, Urschitz MS, Popow C, Poets CF. 2001. Using Time-Oriented Data Abstraction Methods to Optimize Oxygen Supply for Neonates. In Quaglini S, Barahona P and Andreassen S, editors. Lecture Notes in Artificial Intelligence, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. LNAI 2101;217-226.

Shanklin DR, Wolfson SL. Therapeutic oxygen as a possible cause of pulmonary hemorrhage in premature infants. *N Engl J Med.* 1967;277(16):833-837.

Sun Y, Kohane IS, Stark AR. Computer-assisted adjustment of inspired oxygen concentration improves control of oxygen saturation in newborn infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1997;131:754-756.

Tehrani FT, Bazar AR. A feedback controller for supplemental oxygen treatment of newborn infants: a simulation study. *Med Eng Phys* 1994;16:329-333.

Tehrani FT. A microcomputer oxygen control system for ventilatory therapy. *Ann Biomed Eng* 1992;20:547-558.

Tin W, Walker S, Lacamp C. Oxygen monitoring in preterm babies: too high, too low? *Paediatr Respir Rev.* 2003 Mar;4(1):9-14.

Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics* 2002;110:615-616.

Urschitz MS, Von Einem EV, Seyfang A, Poets CF. Use of pulse oximetry in automated oxygen delivery to ventilated infants. *Anesth Analg* 2002;94:S37-40.

Yu C, He WG, So JM, Roy R, Kaufman H, Newell JC. Improvement in arterial oxygen control using multiple-model adaptive control procedures. *IEEE Trans Biomed Eng* 1987;34:567-574.

9 DANKSAGUNG

Ich möchte mich in erster Linie bei Prof. Dr. Poets bedanken, der mich mit dieser anspruchsvollen Arbeit an Frühgeborenen betraut hat und mir dieses bedeutungsvolle Thema überließ.

Ich danke Dr. Michael Urschitz, meinem Betreuer, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mir wertvolle Tipps für das Schreiben der Arbeit gegeben hat.

Herrn Dr. Müller-Hansen und Herrn Dr. Goelz danke ich für die immer rasche und zügige Patientenrekrutierung und für die Aufklärung der Eltern.

Ich danke dem Team aus Kinderärzten und Kinderkrankenschwestern der Station Neo III, die an dieser Studie als einer von vielen Studien geduldig mitgeholfen haben.

Herzlichen Dank auch an die Eltern der an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen, die trotz dieser für sie schwierigen und einschneidenden Situation der Frühgeburtlichkeit ihr Einverständnis zur Studie gegeben haben.

Meinem Ehemann Rainer danke ich für sein Mitfühlen, seine Ermutigungen, seine Unterstützung und für seine Korrekturhinweise in allen Phasen meiner Doktorarbeit.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern Assunta und Salvatore sowie meinen Freundinnen Birgit, Ilka und Ruth danke ich für ihr Begleiten und ihr offenes Ohr in dieser Zeit. Assunta und Birgit danke ich besonders für ihre Korrekturhinweise.

Antonietta Hallenberger geb. Giordano

PERSÖNLICHE DATEN	Geburtsort:	Leonberg
	Geburtsdatum:	25. Juni 1979
SCHULBILDUNG	09/1985 - 07/1989	Grundschule in Ditzingen- Hirschlanden
	09/1989 - 07/1998	Gymnasium in der Glemsaue, Ditzingen Abschluss mit Allgemeiner Hochschulreife
HOCHSCHULBILDUNG	10/1998	Beginn des Studiums der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
	08/2001	Ärztliche Vorprüfung
	08/2002	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	08/2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	10/2004 - 09/2005	PJ an der Universitätsklinik Tübingen
	24. November 2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
FAMULATUREN	09/2001 - 10/2001	Chirurgische Endoskopie, Uniklinikum Tübingen
	09/2002	Praxis für Allgemeinmedizin, Ditzingen
	09/2002 - 10/2002	Kinderarztpraxis, Ditzingen
	02/2003 - 04/2003	Neonatologie, Uniklinikum Tübingen
	08/2003 - 09/2003	Neonatologie, Uniklinikum Tübingen

Tübingen, im Januar 2006