

**Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin**

**Beobachtungsstudie zur Prämedikation der  
Intubation und der begleitenden physiologischen  
Parameter bei Früh- und Reifgeborenen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2018**

**vorgelegt von Sabine Felgentreff, geb. Schenk  
geboren am 16.01.1986 in Lich**



# 1 Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>2</b>
3.1	Deutsche Zusammenfassung .....	2
3.2	Englische Zusammenfassung.....	3
<b>4</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
4.1	Indikationen.....	4
4.2	Historie.....	5
4.3	Intubation von Neugeborenen .....	7
4.4	Prämedikation in der Waagschale .....	7
4.5	Unreifes Nervensystem.....	8
4.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....	9
4.7	Hypo-/Hypertonie .....	9
4.8	Leitlinien für Prämedikation .....	10
4.9	Fragestellung .....	11
<b>5</b>	<b>Medizinische Grundlagen.....</b>	<b>13</b>
5.1	Intubation: Indikation und Prämedikation .....	13
5.2	Medikamente unter Intubation .....	13
5.2.1	Opioide .....	13
5.2.2	Benzodiazepine.....	16
5.2.3	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzen.....	18
5.2.4	Parasympatholytika .....	19
<b>6</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
6.1	Studienablauf.....	21
6.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	23
6.3	Aufzeichnungsgeräte.....	23
6.4	Dokumentationsbogen .....	24
6.5	Prämedikationsleitlinien .....	25
6.5.1	Marburger Prämedikationsleitlinie.....	25
6.5.2	Frankfurter Prämedikationsleitlinie.....	26
6.6	Ablauf einer Intubation und Dokumentation .....	27
6.6.1	Vorbereitung einer elektiven Intubation.....	27
6.6.2	Vorbereitung im Erstversorgungsraum.....	27
6.6.3	Medikamentengabe .....	28
6.6.4	Intubation.....	28
6.6.5	Monitoring und Dokumentation.....	29
6.6.6	Messung der Vitalparameter .....	30
6.7	Dateneingabe und Auswertung .....	30
6.7.1	Patientenanzahl .....	30
6.7.2	Prämedikation.....	31
6.7.3	Vitalparameter .....	31
6.8	Datenschutz und Datenauswertung.....	33
6.9	Statistische Auswertung .....	34
<b>7</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
7.1	Vergleich der Zentren.....	35
7.1.1	Patientenkollektiv .....	35
7.1.2	Indikation zur Intubation.....	35
7.1.3	Medikation.....	36

7.1.4	Intubateure .....	37
7.1.5	Intubationsdauer und Anzahl der Intubationsversuche .....	39
7.2	Die Untersuchungsgruppen .....	40
7.3	Auswertung der Vitalparameter .....	42
7.3.1	Mittlerer arterieller Druck [MAD] .....	43
7.3.2	Herzfrequenz .....	46
7.3.3	Sauerstoffsättigung .....	54
7.4	Ergebnisse im Überblick .....	58
<b>8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
8.1	Prüfung der Nullhypothesen .....	61
8.2	Einordnung der Methode in die allgemeine Studienlage .....	62
8.2.1	Homogenität im Patientenkollektiv .....	63
8.2.2	Indikation zur Intubation .....	64
8.2.3	Präoxygenierung .....	64
8.2.4	Medikation .....	65
8.2.5	Verwendete Medikamente .....	67
8.2.6	Intubationszeit .....	70
8.2.7	Hauptzielparameter MAD .....	71
8.2.8	Videoaufzeichnung .....	72
8.2.9	Kompetenz der Intubateure .....	73
8.2.10	Komplikationen und Nebendiagnosen .....	74
8.3	Einordnung der Ergebnisse in die allgemeine Studienlage .....	74
8.3.1	Anzahl der Intubationsversuche und Intubationsdauer .....	76
8.3.2	Mittlerer arterielle Druck [MAD] .....	79
8.3.3	Herzfrequenz [HF] .....	82
8.3.4	Sauerstoffsättigung [SpO <sub>2</sub> ] .....	85
8.3.5	Schwankungsbreite der Vitalwerte .....	88
8.3.6	Fazit .....	89
8.4	Vorschläge für zukünftige Studien .....	90
8.5	Ausblick .....	92
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>Publikationsvorhaben .....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>112</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>113</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>114</b>
<b>14</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>115</b>
14.1	Dokumentationsbogen .....	115
14.2	Prämedikationsleitlinien der Zentren .....	119
14.2.1	Marburg .....	119
14.2.2	Frankfurt .....	119
14.3	Aufklärungs- und Einwilligungserklärungen Patient .....	120
14.4	Aufklärungs- und Einwilligungserklärungen medizinisches Personal .....	123
14.5	Annahme Ethikantrag .....	125
14.6	Tabellen Vitalwerte .....	127
14.6.1	MAD .....	127
14.6.2	Herzfrequenz .....	131
14.6.3	Sauerstoffsättigung .....	135
14.6.4	Intubationsversuche Auswertung .....	138

## 2 Abkürzungsverzeichnis

---

µg/kgKG	Microgramm pro Kilogramm Körpergewicht
bpm	beats per minute
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
CPAP	Continuous-Positive-Airway-Pressure
ET	Errechneter Termin [40+0 SSW post conceptionem]
FiO <sub>2</sub>	Fraktion von Sauerstoff im Atemgasgemisch
GA	Gestationsalter [in Schwangerschaftswochen]
GG	Geburtsgewicht
i.v.	intravenös
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LT	Lebenstag [der Tag der Geburt entspricht LT 1]
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
Min.	Minute
mmHg	mm Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
s.o.	siehe oben
SSW	Schwangerschaftswochen
u.U.	unter Umständen
z.B.	zum Beispiel

Anmerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Text auf eine Differenzierung der Geschlechter verzichtet.

## 3 Zusammenfassung

---

### 3.1 Deutsche Zusammenfassung

Die endotracheale Intubation von Neugeborenen wird auf neonatologischen Intensivstationen routinemäßig notwendig. Dies geschieht aufgrund von respiratorischer Erschöpfung, postnataler Anpassungsstörung oder präoperativ und stellt eine große Stresssituation für Früh- und Reifgeborene dar. Diese kann durch Schwankungen der Vitalparameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck abgebildet werden. Um diese Stressreaktion zu modulieren und einzugrenzen werden verschiedene Medikamente zur Analgesie, Sedierung und Relaxierung als Prämedikation eingesetzt. National und international gibt es keine gültigen Empfehlungen zur Prämedikation von Früh- und Reifgeborenen vor einer elektiven Intubation. Die vorliegende Arbeit vergleicht die Leitlinien zweier hessischer neonatologischer Kliniken hinsichtlich Vor- und Nachteilen der jeweiligen Prämedikationsregime. Bei 85 Intubationen an 64 Patienten wurde die Intubation dokumentiert. Die Intubationsdauer, die Anzahl der Intubationsversuche und die Vitalparameter Mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung sowie das Auftreten von Bradykardien, Tachykardien und Hypoxien wurde in drei Vergleichsgruppen ausgewertet: Marburg, Frankfurt und Patienten ohne Prämedikation. Es konnten für die Intubationszeit [FFM 5,07 min vs. MR 8,86 min], die Differenz vom Mittleren arteriellen Druck, die Differenz der Herzfrequenz zur Baseline und die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung signifikante Unterschiede gezeigt werden. Außerdem fanden sich signifikante Unterschiede für die Schwankungsbreite aller drei Vitalparameter Mittlerer arterieller Druck [FFM 20,9mmHg versus MR 28,3mmHg], Herzfrequenz [FFM 47,8 bpm versus MR 95,9 bpm] und Sauerstoffsättigung [FFM 39,5% versus. MR 51,1%] und die Summe von Bradykardien und Hypoxien pro Patient und Gruppe. Alle genannten Ergebnisse weisen auf einen Vorteil der Frankfurter Leitlinie bezogen auf die kurzfristige Schwankung der Vitalparameter während der Intubation und der Nachbeobachtung hin. Wie sich die höhere Medikamentenexposition in Frankfurt oder die kurzfristigen stärkeren Schwankungen der Vitalparameter in Marburg im Langzeitoutcome auswirken, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

## 3.2 Englische Zusammenfassung

Endotracheal intubation of newborns is common practice in newborn intensive care units by reason of respiratory failure, postnatal adaptation disorder or preoperative. This procedure has been demonstrated to be a considerable stressful situation for premature and mature newborns. The level of stress can be described by variations of vital parameters like heart rate, blood pressure and oxygen saturation. Various medication such as analgetics, sedatives or neuromuscular blocking agents can be used to modulate and curtail this stress. There is no valid national or international protocol for premedication of premature and mature newborns before elective intubation. In our prospective observational study we compared the protocol of two Departments of Neonatology at University Hospitals in Hesse regarding advantages and disadvantages. Therefore we documented 85 intubations on 64 patients. The duration of the procedure, the count of attempts and the vital parameters average arterial pressure, heart rate and oxygen saturation as well as the occurrence of bradycardia, tachycardia and hypoxia were analyzed and compared between three groups: Marburg, Frankfurt and patients without medication.

We found significant evidence in the duration of intubation [FFM 5,07 min vs. MR 8,86 min], in differences of mean arterial pressure to baseline and of heart rate to baseline and the mean oxygen saturation. The margin of deviation was significantly different for all three vital parameters, mean arterial pressure [FFM 20,9mmHg versus MR 28,3mmHg], heart rate [FFM 47,8 bpm versus MR 95,9 bpm] and oxygen saturation [FFM 39,5% versus MR 51,1%], as well as the count of bradycardia and hypoxia per patient and group.

All results indicate advantages of the Frankfurt protocol regarding short-term deviation of vital parameters during intubation and post-intubating interval.

Further studies are recommended to distinguish between the major medication exposure of the Frankfurt protocol from increased short-term deviation in vital parameters of the Marburg protocol.

## 4 Einleitung

---

In der Medizin liegt den Begegnungen zwischen Arzt und Patient das Ziel zugrunde, die Gesundheit des Patienten zu verbessern. Dafür ist vor allem in der Notfallmedizin das Erhalten oder Wiederherstellen von Vitalfunktionen unbedingt notwendig. Die Sicherung oder Wiederherstellung der Vitalfunktionen erfolgt nach dem ABC-Schema [Airway-Breathing-Circulation bzw. Atemweg-Atmung-Zirkulation]. Der Atemweg muss von mechanischen Hindernissen befreit werden, um im nächsten Schritt die Atmung des Patienten zu sichern oder wiederherzustellen und so eine stabile Kreislaufsituation zu gewährleisten. Mit dem ersten Schritt, der Sicherung des Atemwegs, im speziellen Fall durch endotracheale Intubation, beschäftigt sich diese Doktorarbeit. Unter der endotrachealen Intubation versteht man das orale oder nasale Einbringen des Tubus durch den Larynx in die Trachea, alternativ ist auch das Einbringen durch Tracheotomie eine Option. Dies sichert die Atemwege, minimiert das Risiko einer Aspiration und macht eine Beatmung z.B. unter Narkose im Rahmen operativer Eingriffe möglich (LARSEN, 2009) [Buch Larsen 2009 Praxisbuch Anästhesie p. 310]. In der Neonatologie stellt der nasotracheale Zugangsweg das Standardverfahren dar.

### 4.1 Indikationen

Die Indikation für eine endotracheale Intubation kann entweder im Notfall hochakut, oder z.B. im Rahmen eines operativen Eingriffes elektiv gestellt werden. Eine Intubation kann auch z.B. im Rahmen einer Bewusstseinsstörung, eines Ödems im Bereich der Atemwege oder einer anderweitig drohenden Kompression der Atemwege notwendig werden. Außerdem bietet die tracheale Intubation mittels eines geblockten Tubus die Möglichkeit, den Patienten vor Aspiration von Mageninhalt, Blut usw. zu schützen (BENUMOF, HAGBERG, 2007; EZRI, 2007). Trotz der Verwendung eines geblockten Tubus kann es bei unzureichend entfaltetem Cuff zu einer „stillen“ Aspiration kommen (RELLO et al., 1996). Darüber hinaus ermöglicht die endotracheale Intubation im Rahmen einer Generalanästhesie z.B. während Operationen die maschinelle Beatmung und lässt dabei insbesondere die Beatmungsform mit positivem Atemwegsdruck in leichterem Maße zu, als dies mit supralaryngealen Beatmungsformen

durchführbar wäre. In der Neonatologie werden aufgrund des geringen mukosalen Perfusionsdrucks geblockte Tuben nicht genutzt, um die Entstehung von Drucknekrosen und Granulomen zu verhindern. Ein Absaugen von Flüssigkeiten ist nur in seltenen Fällen die Indikation zur Intubation, sie kann aber bei bereits liegendem Tubus optimal erfolgen. Als weiterer Nebeneffekt lässt sich die Verkleinerung des Totraumvolumens durch den Tubus anführen (EZRI, 2007). Außerdem besteht die Möglichkeit der intratrachealen Medikamentenapplikation, wie es beispielsweise bei einer Reanimation oder im Schock bei unzureichender Möglichkeit von intravenösen Zugängen notwendig sein kann (HATCHER, STACK, 1999). In der Neonatologie wird diese Applikationsform unter anderem bei der postnatalen Surfactantgabe bei Frühgeborenen angewendet.

## **4.2 Historie**

Die Wurzeln der endotrachealen Intubation unter direkter Laryngoskopie reichen bis ca. 4000 Jahre zurück in die Vergangenheit. Während dieser langen Zeitspanne erlebte der Einsatz von Tracheotomie und trachealer Intubation einen Auf- und Abschwung in der Popularität, sowie zahlreiche Weiterentwicklungen und Ideen, die wieder aufgegeben wurden. Bereits im Rigveda, einer der ältesten hinduistischen Schriften wird über die Heilung einer Kehlerletzung berichtet, wenige Jahrhunderte später lassen sich Berichte der Ägypter über Tracheotomie zur Heilung einer Atemwegsobstruktion finden. Um bei Erstickungsgefahr die Atmung zu gewährleisten schlug bereits Hippokrates [460-380 v. Chr.] die tracheale Intubation mittels eines geraden Rohres vor. Im Talmud, einem Leitfaden zur jüdischen Ethik, der um 200 -400 v. Chr. größere Bekanntheit erreichte, wurde zur assistierten Beatmung von Neugeborenen das Einbringen eines Schilfgrases in die Trachea empfohlen (SZMUK et al., 2008). Avicenna [980 – 1037 n.Chr.] beschreibt für Atemnot und Erstickungsgefahr ebenfalls die Möglichkeit der orotrachealen Intubation durch Gold- oder Silberkanülen (LUCKHAUPT, BRUSIS, 1986). Zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen pulmonaler Beatmung und Herzaktion konnte Vesalius [1514-1564 n.Chr.] durch seine tierexperimentellen Studien entscheidend beitragen. Er zeigte, dass die regelmäßige Entfaltung der Lunge durch rhythmisches Pusten in ein intratracheal einliegendes Schilfrohr zur Normalisierung der Herzaktion führt

(LUCKHAUPT, BRUSIS, 1986). Der Engländer und Geburtshelfer Benjamin Pugh beschrieb 1754 den erfolgreichen Einsatz seiner „Air-pipe“ bei apnoeischen Neugeborenen. Trotzdem wird die endotracheale Intubation und Beatmung zunächst hauptsächlich bei der Rettung von Ertrinkungsopfern angewendet (BASKETT, 2000). Ein französischer Arzt und Geburtshelfer Francois Chaussier [1746 – 1828] führte die endotracheale Intubation an Neugeborenen mittels selbstgemachter Tuben durch, ihm wird außerdem zugeschrieben als erster den Neugeborenen Sauerstoff zugeführt zu haben (SZMUK et al., 2008). Den Weg für eine zuverlässige Beatmung bei operativen Eingriffen ebneten u.a. John Snow [1813 – 1858], der 1858 als erster die Idee hatte, einen endotrachealen Tubus für eine Intubationsnarkose am Kaninchen zu verwenden, Friedrich Trendelenburg [1844 – 1925], der 1871 die erste Intubationsnarkose beim Menschen mittels Tracheotomie durchführte und William Macewen [1848 – 1924], der 1878 als erstes die orotracheale Intubationsnarkose bei einem Menschen beschrieb. Trendelenburg empfahl den Einsatz geblockter Kanülen, die das Risiko der Aspiration von Blut oder Sekret bei operativen Eingriffen verminderten. Mit zunehmender Routine bei der Intubation gab es viele Entwicklungen der Tubusbeschaffenheit hinsichtlich Form, Krümmung, Material und Anwendung. Alfred Kirstein konnte 1895 die erste direkte Laryngoskopie durchführen, wobei er auf die Vorarbeit des französischen Geburtshelfers Leveret und des englischen Gesangslehrers Garcia aufbauen konnte. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts machte Chevalier Jackson den Einsatz des Laryngoskops zunehmend bekannt (LUCKHAUPT, BRUSIS, 1986), sein Prototyp wurde im Verlauf von Magill, Miller und Macintosh weiterentwickelt. In Deutschland erlangte die endotracheale Intubation nach 1945 mit Weiterentwicklung der Narkosegeräte im Bereich der Atemwegssicherung bei operativen Eingriffen eine größere Bedeutung. Heute stehen z.B. mit der fiberoptischen endoskopischen Laryngoskopie und der videoassistierten Laryngoskopie neue Möglichkeiten zur endotrachealen Intubation zur Verfügung, sodass durch mehr Routine im Einsatz der neuen Techniken viele Patienten unterschiedlicher Altersgruppen sicher und komplikationsarm intubiert werden können.

### **4.3 Intubation von Neugeborenen**

Die endotracheale Intubation stellt auf neonatologischen Intensivstationen bei respiratorischer Erschöpfung oder postnataler respiratorischer Anpassungsstörung oder in Vorbereitung auf einen operativen Eingriff eine Alltagssituation dar (BHUTADA et al., 2000). Um den Tubus erfolgreich an richtiger Position in die Luftröhre einzubringen, ist die direkte Laryngoskopie üblich, auch wenn häufig potentiell unerwünschte Wirkungen wie Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen und Sauerstoffsättigungsabfälle zu beobachten sind (KELLY, FINER, 1984). Laut Miller et al. kommt es bei der direkten Laryngoskopie möglicherweise außerdem zu Laryngospasmen, Bronchospasmen und einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (MILLAR, BISSONNETTE, 1994). Diese durch Schmerzen und das autonome Nervensystem ausgelösten Stressreaktionen können durch Analgesie, Sedierung und/oder Relaxierung abgemildert werden.

### **4.4 Prämedikation in der Waagschale**

Viele Neonatologen sind beim Einsatz von Prämedikation vor der Intubation, insbesondere bei Frühgeborenen, zurückhaltend. Als Gründe gelten der wenig belegte Nutzen und das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Mangels Evidenz herrscht kein Konsens hinsichtlich eines optimalen Medikamentenregimes (KINGMA, 2011; LAGO et al., 2009; SARKAR et al., 2006). Wheeler beschreibt eine zunehmende Nutzung von Prämedikation zur Intubation bei Neugeborenen und führt dies darauf zurück, dass die Kenntnisse über Schmerzempfinden beim Neugeborenen zugenommen (WHEELER et al., 2012) und das Risikoprofil bei neu entwickelten Prämedikationsregimes abgenommen habe (MILLAR, BISSONNETTE, 1994; OEI et al., 2002). Vor wenigen Jahrzehnten war die Prämedikation an sich Gegenstand der Expertendiskussion, heute steht das Finden evidenzbasierter Empfehlungen für Medikamente zur Prämedikation im Fokus. Viele Studien belegen in den 80iger und 90iger Jahren, dass sich unerwünschte Effekte bei wacher Intubation von Neugeborenen wie Bradykardie, Hypoxie, erhöhter arterielle oder intrakranieller Druck durch Prämedikation mit Relaxanzen oder Parasympathomimetika abmildern lassen (BARRINGTON et al., 1989; KELLY, FINER, 1984; MARSHALL et al., 1984; MILLAR, BISSONNETTE, 1994). Trotzdem stellt (CARBAJAL et al.,

2007) fest, dass der routinemäßige Einsatz von Sedativa, Analgetika und Muskelrelaxanzen bei Neugeborenen nicht flächendeckend erfolgt. Auch (VENKATESH et al., 2011) kommt zum Ergebnis, dass drastische Defizite im alltäglichen Umgang mit Prämedikation Bestand haben. Außerdem sei ein gründliches Vorgehen bei der zeitlichen Abfolge, im Training und der Supervision von Intubateuren nötig, um Vorteile der Prämedikation für die Patienten nutzen zu können. Dabei bestätigt (BARRINGTON, 2011), dass Prämedikation für Intubationen sich zunehmend zum Standard auf neonatologischen Intensivstationen entwickle. Laut (LAGO et al., 2009; SARKAR et al., 2006; VANLOOY et al., 2008) herrscht kein Konsens über die Präparate und Applikationsformen zur Prämedikation. 2015 kommen (MUNIRAMAN et al., 2015) bei ihrer Umfrage unter Neonatologen der American Academy of Pediatrics [AAP] zur praktischen Umsetzung von Prämedikation zum Ergebnis, dass 72% der Befragten sich über die Indikation zur Prämedikation im Klaren seien, nur 34% über die regelmäßige Durchführung bestätigen. Im Clinical Report 2010 wird von der AAP die klare Durchführung einer Prämedikation vor allen außer notfallmäßigen Intubation empfohlen. (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) bestätigen in ihrer Studie, dass in ihrem Kollektiv 73% der Patienten prämediziert wurden. Dabei fällt auf, dass nach Gestationsalter stratifiziert, unreife Frühgeborene deutlich seltener Prämedikation erhalten als reifere Früh-/Neugeborene: 60% der Patienten unter 29 SSW erhielten eine Prämedikation, 74% der Patienten im Reifealter von 29 bis 34 SSW und 74% der Patienten > 34 SSW wurden prämediziert.

## **4.5 Unreifes Nervensystem**

Die Annahme, unreife Neugeborene würden durch die Unreife des Nervensystems während der Intubation weniger Schmerz erfahren (BHUTADA et al., 2000) gilt heute als überholt. Manche Autoren zogen als Zeichen dieser Unreife einen Mangel an Myelinisierung heran, aus welcher eine herabgesetzte Schmerzwahrnehmung resultiere (HATCH, 1987) (SHEARER, 1986). Zurückverfolgen lässt sich dies bis Anfang des 20. Jahrhunderts. Laut P. Flechsig trage die Myelinisierung zur funktionellen Reifung des Nervensystems entscheidend bei (FLECHSIG, 1920). Eine unvollständige Myelinisierung führe zu einer herabgesetzten Leitungsgeschwindigkeit, die bei geringer

interneuronaler und neuromuskulärer Distanz unberücksichtigt bleiben könne (BHUTADA et al., 2000; SCHULTE et al., 1969). Nach (MENON et al., 1998) kann die frühe Schmerzexposition Schmerzverarbeitung in der späteren Entwicklung nachhaltig beeinflussen. (TADDIO et al., 1997) zeigen, dass Neugeborene mit schlecht kontrolliertem Schmerzmanagement bei Eingriffen eine höhere Prädisposition für eine erhöhte Schmerzantwort auf zukünftige Schmerzreize aufweisen.

## **4.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkung**

Genau wie die direkte Laryngoskopie können analgosedierende Medikamente Auswirkungen auf die Blutdruckregulation haben und Blutdruckschwankungen führen. Diese Schwankungen von Gefäßdruck und Gefäßdurchfluss führen zu einer Veränderung der Gewebeoxygenierung im Gehirn und stellen ein erhöhtes Risiko spontaner intraventrikulärer Hämorrhagien [IVH] und Ischämien dar (BHUTADA et al., 2000) (WATKINS et al., 1989). Obgleich die Gewebeoxygenierung durch den vorhandenen Blutdruck beeinflusst wird, so haben der Blutfluss [Flow] und die Auswurfleistung des Herzens einen größeren Einfluss und daher sind statistisch abnorme Blutdruckwerte nicht notwendigerweise pathologisch (FANAROFF, FANAROFF, 2006). Extreme Hypotension hingegen geht mit Auftreten eines Schocks einher, der durch Minderperfusion einzelner oder mehrerer Organe eine häufige Ursache neonataler Morbidität und Mortalität darstellt (FANAROFF, FANAROFF, 2006).

## **4.7 Hypo-/Hypertonie**

Für Messgenauigkeit des Blutdrucks und die Definition von Hyper- und Hypotonie bei Neugeborenen mangelt es an Evidenz. Insbesondere im unteren Bereich unterschätzt die indirekte, nichtinvasive Blutdruckmessung den tatsächlichen Wert häufig und kann den Arzt in falscher Sicherheit wiegen (FANAROFF, FANAROFF, 2006). Bei Reifgeborenen gilt als Maß für eine Hypotension ein Messwert unterhalb von zwei Standardabweichungen unter Normwert, bei Frühgeborenen stellt es eine große Herausforderung dar, überhaupt von "altersgerecht" zu sprechen (FANAROFF, FANAROFF, 2006). Bei Frühgeborenen ist die Hirndurchblutung aufgrund der unreifen Autoregulation deutlich vom systemischen Blutdruck abhängig. Daher können Abweichungen

eine Änderung der Hirnperfusion bewirken, was Mortalität und Langzeitmorbidity entscheidend beeinflusst (FANAROFF, FANAROFF, 2006). Frühere Studien (FRIESEN et al., 1987; NINAN et al., 1986; PERLMAN, VOLPE, 1983) zeigen, dass eine Erhöhung des Blutdruckes und des intrakraniellen Druckes das Risiko für eine IVH als Folge einer Veränderung des intrakraniellen Flows deutlich erhöht. Sowohl die Intubation selbst, die Gabe von Prämedikation, als auch der Verzicht auf Prämedikation können zu diesen Schwankungen des Blutdruckes oder des intrakraniellen Druckes führen können. Ziel ist es daher, den Blutdruck und intrakraniellen Druck während der Intubation stabil und nahe dem Mittelwert zu halten.

## **4.8 Leitlinien für Prämedikation**

Derzeit mangelt es an international allgemeingültigen Leitlinien zur Prämedikation von Früh- und Reifgeborenen vor einer Intubation (LODHA et al., 2003) (SHAH, SHAH, 2011), obwohl manche Prämedikationsregime bessere Risikoprofile aufweisen (BHUTADA et al., 2000) (OEI et al., 2002). Eine internationale Umfrage an 73 Perinatalzentren ergab, dass aus den zahlreichen, oft widersprüchlichen Studien sehr unterschiedliche hausinterne Leitlinien hervorgegangen sind (HANCOCK et al., 2000). Solche hausinternen Leitlinien berücksichtigen publizierte Daten zu Nutzen und Risiken der eingesetzten Medikamente. Es gibt kaum Studien, die die physiologischen Veränderungen während der Intubation bei spezifischer Medikation untersucht haben oder unterschiedliche Medikationen diesbezüglich vergleichen. Auch in deutschsprachigen Perinatalzentren ist das Vorgehen sehr heterogen. So ergab eine Umfrage bei 21 Perinatalzentren in Hessen 19 unterschiedliche Prämedikationsleitlinien (C. Roll, persönliche Mitteilung). International sind eindeutige Hinweise auf eine Evidenz und eine wachsende Akzeptanz für routinemäßigen Einsatzes von Prämedikation von Neugeborenen vor Intubationen die einzigen Gemeinsamkeiten (WHEELER et al., 2012). Ein Ausweg aus dieser Situation kann durch die strukturierte Durchführung von Studien beschritten werden. Da sich in diesem Zusammenhang randomisierte, placebokontrollierte Studien aus ethischen Gesichtspunkten nicht anbahnen lassen, kann der Erkenntnisgewinn anhand von Beobachtungsstudien über die bisher verwendeten Prämedikationsregime durch systematische Dokumentation

und objektive Beurteilung erfolgen. Hierzu will die vorliegende Beobachtungsstudie einen Beitrag leisten, indem die Veränderungen der Vitalparameter unter dem jeweiligen Prämedikationsregime gemessen und verglichen werden.

## 4.9 Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie soll die standardisierte Erfassung der physiologischen Parameter Herzfrequenz, Blutdruck [MAD] und Sauerstoffsättigung [SpO<sub>2</sub>] erfolgen. Es sollen die Schwächen und Grenzen der Messgenauigkeit, Aufzeichnungsmöglichkeit und der Bewertbarkeit der Intubationssituation aufgezeigt werden. Der Intubationsvorgang wird unter dem Einfluss von verschiedener Prämedikation vor endotrachealer Intubation neugeborener Früh- und Reifgeborenen durchgeführt und betrachtet. Nach der verblindeten Auswertung werden Ergebnisse der beiden Studienzentren Frankfurt und Marburg hinsichtlich Abweichungen der physiologischen Parameter [MAD, HF und O<sub>2</sub> Sättigung] von ihrer Baseline untersucht und verglichen. Daraus lassen sich Schlüsse ziehen, die bei entsprechender Evidenz zu Anpassungen bisher bestehender Prämedikationsregime führen. Außerdem wird der Einfluss auf die Intubationsdauer und die Anzahl der Intubationsversuche untersucht und verglichen. Es werden Anhaltspunkte für das Design zukünftiger Studien aufgezeigt, um valide Aussagen über die Veränderungen der physiologischen Parameter und die Prognose hinsichtlich Mortalität und Morbidität zu liefern. Die Ergebnisse werden im Rahmen des "Qualitätszirkels hessischer Neonatologen" Anstoß zum Überprüfen der Prämedikationsleitlinien geben und in gemeinsamer Diskussion zur Verbesserung der zukünftigen Patientenversorgung führen. Dabei sollen folgende Nullhypothesen geprüft werden.

Primärhypothese:

- Während der Intubation kommt es in allen Perinatalzentren trotz unterschiedlicher Prämedikationsleitlinien zu vergleichbaren Schwankungen des arteriellen Blutdruckes.

**Sekundärhypothesen:**

- Während der Intubation kommt es in allen Perinatalzentren trotz unterschiedlicher Prämedikationsleitlinien zu vergleichbaren Schwankungen von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung.
- Trotz unterschiedlicher Prämedikationsleitlinien unterscheidet sich die Anzahl der Intubationsversuche und Dauer der Intubation nicht zwischen den teilnehmenden Perinatalzentren.

## 5 Medizinische Grundlagen

---

### 5.1 Intubation: Indikation und Prämedikation

Die Indikation zur Intubation ergibt sich auf der neonatologischen Intensivstation hauptsächlich häufig durch Ateminsuffizienz. Als Gründe dafür können Unreife, Apnoen, zunehmender respiratorischer Stress trotz CPAP [Continuous-Positive-Airway-Pressure] Behandlung und die fehlende Absehbarkeit der Episode angeführt werden (KELLY, FINER, 1984) und eine mögliche Kontraindikation zur Maskenbeatmung z.B. bei Mekoniumaspiration (2011). Bis heute hat sich wenig an der Uneinigkeit über die Prämedikationsregime vor endotrachealer Intubation bei Früh- und Reifgeborenen geändert. Wie (HANCOCK et al., 2000) bereits im Jahr 2000 feststellten, sind viele verschiedene Richtlinien zur Prämedikation im Einsatz. Auch (DEMPSEY et al., 2006) und (VANLOOY et al., 2008) bemerken, dass es große Vielfalt bzgl. der Prämedikationsmedikamente wie auch in der Wahl der Dosierungen gibt. (ALLEN, 2012) bestätigen die dringende Notwendigkeit weiterer Studien, um besser entscheiden zu können, welches Regime die beste Kombination darstellt.

### 5.2 Medikamente unter Intubation

#### 5.2.1 Opioide

Morphin

Bereits 1805 isolierte der Apotheker F.A.W. Sertürner aus dem getrockneten Milchsaft unreifer Schlafmohnkapseln, das Alkaloid Morphinum, heute Morphin. Das erste in seiner Reinform bekannte Alkaloid Morphin und gleichzeitig ein endogenes Opioid des menschlichen Körpers, stellt bis heute eine wichtige Säule und Bezugsgröße in der Arzneimitteltherapie dar (LÜLLMANN et al., 2006). Opioide [synonym verwendet mit Opiate] sind pharmakologisch wirksame Substanzen, die einen ähnlichen Effekt wie Morphin an Rezeptoren des nozizeptiven Systems [Opioidrezeptoren] aufweisen. Auf diesem Wege kommt eine starke analgetische und antitussive Wirkung zustande. Die Wirkung endogener Opioide [Enkephaline, Dynorphine und Endorphine] im Körper ist bisher nur in Ansätzen erforscht. Die Ausschüttung erfolgt z.B. bei großer körperlicher Anstrengung und es wird diskutiert, dass eine erhöhte

Serumkonzentration die Schwelle für Schmerzempfinden anhebe und das affektive Verhalten im limbischen System moduliere. Die Opioidrezeptoren befinden sich im ZNS und in Nervenplexus von Darm und Blase und werden in 3 Klassen eingeteilt, die mit den griechischen Buchstaben  $\delta$  [Delta] und  $\kappa$  [Kappa] und  $\mu$  [Mü] bezeichnet werden und nach ihrer Wirkung unterschieden werden können (LÜLLMANN et al., 2006). Morphin wird im menschlichen Körper in der Leber zu zwei Metaboliten glukoronidiert [mit Glucuronsäure konjugiert]. Diese sind das unwirksame 3-Glucoronid und das analgetisch hochpotente 6-Glucoronid. Dies ist bei Früh- und Neugeborenen, die noch eine verminderte Stoffwechselleistung der Leber und eine höhere Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke besitzen (GOLDMAN, LLOYD-THOMAS, 1991) von besonderer Bedeutung, da nur verlangsamt verstoffwechselt und vermindert ausgeschieden werden kann. Morphin beeinflusst mit seiner Wirkungsweise zum einen die Schmerzweiterleitung über eine Hemmung der Ausschüttung von Substanz P im Rückenmark. Es modifiziert auch die Schmerzverarbeitung im Thalamus und dem limbischen System über die komplexen Rezeptorwirkungen im ZNS, sodass der Schmerz bemerkt und lokalisiert wird und die affektive Reaktion moduliert wird (LÜLLMANN et al., 2006). Diese analgetische Wirkung ist neben der hypnotischen Wirkung bei der Prämedikation vor Intubation erwünscht. Im Gegensatz dazu ist die zugleich bestehende atemdepressive Wirkung unerwünscht. Diese entsteht durch Hemmung atemregulatorischer Zentren in Pons und Medulla Oblongata (FLÓREZ, MEDIÁVILLA, 1977), wobei die Therapie einer Hyperventilation im Rahmen einer Störung des Gasaustauschs im Neugeborenenalter selten Anwendung findet. Die Schwelle, ab der ein ansteigender CO<sub>2</sub>-Partialdruck als Atemantrieb gilt, wird erhöht, und somit das Erreichen der erforderlichen Konzentration zeitlich nach hinten verschoben (NGAI, 1961). Problematisch ist dies für Neugeborene, deren Atemzentrum besonders empfindlich für die Wirkung von Morphin ist. Aufgrund der Plazentagängigkeit von Opiaten ist die Verwendung von Morphin während der Geburt und als Prämedikation bei Intubation von Neugeborenen ein Risiko (LÜLLMANN et al., 2006). Klinisch erweckt der Einsatz von Morphin bei Neugeborenen den Eindruck, die Atemdepression wäre vor Einsetzen der kompletten Analgesie erreicht, diese These untermauern die Ergebnisse von (ZHANG, PASTERNAK, 1981). Sie konnten im Rattenmodell zeigen, dass bei

neugeborenen Tieren auch bei hohen Dosen von Morphin lediglich eine Atemdepression und keine vollständige Analgesie erreicht werden konnte. Bei erwachsenen Tieren zeigte sich die Analgesie bereits bei niedrigerer Medikamentendosis und bei geringer ausgeprägter Atemdepression. Sowohl die Dauer wie auch die Intensität der Atemdepression erwiesen sich beim Neugeborenen als länger und stärker als beim Erwachsenen (PURCELL-JONES et al., 1987). Als unerwünschte Wirkungen sind außerdem zu nennen: die proemetische Wirkung durch Erregung in der Area Postrema, welche zu Übelkeit und Erbrechen führen kann und die erregende Wirkung an der glatten Muskulatur, die durch eine Tonuserhöhung insbesondere im Intestinum zu Motilitätsstörungen führt. Dies betrifft auch die Sphinkteren [Magen, Blase, Sphinkter Oddi] und führt zu Spasmen, wohingegen Kontraktionen des Uterus von Opiaten nur unwesentlich beeinflusst (LÜLLMANN et al., 2006) werden. Als Prämedikation vor Intubation von Neugeborenen ist Morphin derzeit routinemäßig im Einsatz (AVINO et al., 2014), dabei zeigt es mit spätem Wirkungseintritt und möglicher Histaminfreisetzung deutliche Nachteile (ROSOW et al., 1982). Auch (LEMYRE et al., 2004) konnten keine Überlegenheit von Morphin vs. Placebo vor Intubation an 34 frühgeborenen Patienten zeigen.

### Fentanyl

Fentanyl ist ein Vertreter der synthetischen Opiode, die nicht natürlich im menschlichen Körper vorkommen und besitzt unter den opioiden Pharmaka die stärkste analgetische Wirksamkeit. Im Vergleich zu Morphin besitzt Fentanyl eine bis zu 100-fache Potenz, es wirkt selektiv agonistisch auf  $\mu$ -Rezeptoren, überwindet durch seine hohe Lipidlöslichkeit innerhalb weniger Minuten die Bluthirnschranke und gelangt ins zentrale Nervensystem (FREISSMUTH, BÖHM, 2012). Die schnelle Anflutung am Rezeptor führt zum raschen Eintritt der Opioidwirkung. Durch die selektive Wirkung von Fentanyl am  $\mu$ -Rezeptor und die hohe Dichte der Rezeptoren in Zentren zur Atem- und Kreislaufregulation im Hirnstamm und Mittelhirn, handelt es sich bei der Wirkung um tiefe Analgesie, Atemdepression, Abhängigkeitsentwicklung, Bradykardie, Hypothermie und Miosis (FREYE, 2008). Fentanyl flutet im Gehirn schnell an und wird anschließend in andere Gewebe, insbesondere Fettgewebe, umverteilt. Die beschriebene Wirkdauer wie auch die Eliminationshalbwertszeit betragen 3-4 Stunden (FREISSMUTH, BÖHM, 2012). Der Einsatz von Fentanyl zur

Prämedikation vor Intubation bei Neugeborenen ist aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Thoraxrigidität, Hypotension insbesondere in Kombination mit Midazolam (VANLOOY et al., 2008) und möglicher fentanylinduzierter Laryngospasmen (FAHNENSTICH et al., 2000) als riskant zu betrachten.

### **5.2.2 Benzodiazepine**

Namensgebend für die Gruppe der Benzodiazepine ist die heterozyklische Struktur des Ringsystems. Midazolam stellt einen von über fünfzehn in der klinischen Anwendung befindlichen Vertretern dieser Gruppe dar. Erster Vertreter war seit 1960 das Chlordiazepoxid, zwei Jahre später folgte der heute bekanntesten Vertreter der Gruppe, Diazepam. Auf molekularer Ebene sorgen Benzodiazepine am Rezeptor für Gamma-Aminobuttersäure [GABA] über eine erhöhte Offenwahrscheinlichkeit zum vermehrten Einstrom von Chloridionen und so zu einer verminderten Empfindlichkeit der postsynaptischen Nervenzelle auf exzitatorische Signale [Hyperpolarisation] (AKTORIES et al., 2005) und (LÜLLMANN et al., 2006). Dadurch erhöht die Präsenz eines Benzodiazepins an der modulatorischen Benzodiazepinbindungsstelle am GABA-Rezeptor allosterisch die GABA-Wirkung in der Synapse. Nicht alle Benzodiazepine haben die gleiche Potenz, je nach Strukturformal ergeben sich Unterschiede bzgl. der Affinität zur Bindungsstelle, Halbwertszeit und Wirkdauer (AKTORIES et al., 2005). Bereits in niedriger Dosierung tritt die anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine durch Herabsetzung der elektrischen Aktivität in der Formatio reticularis und dem Limbischen System ein, wobei die Weiterleitung elektrischer Impulse in höhere Hirnregionen gehemmt wird. Der hypnotischen Wirkung liegt die Dämpfung der Wahrnehmung gegenüber äußeren Reizen zugrunde. Die relaxierende Wirkung beruht auf einer Signalabschwächung im motorischen Bereich, die erst bei höheren Dosen zu beobachten ist. Um eine antikonvulsive Wirkung zu erreichen sind deutlich höhere Dosen notwendig. Für die unterschiedliche Wirkung von Benzodiazepinen sind Subtypen der GABA-Rezeptoren und deren Verteilung im menschlichen Körper als ursächlich zu betrachten (MÖHLER et al., 2001). Der unterschiedliche Metabolismus lässt eine Einteilung der Benzodiazepine in vier Gruppen zu: Diazepamtyp, Oxazepamtyp Nitrazepamtyp und tetracyclische Benzodiazepine [z.B. Midazolam] (AKTORIES et al., 2005). In der klinischen Anwendung werden Benzodiazepine nach Wirkdauer eingeteilt, Midazolam ist mit einer Halbwertszeit von 1,5 – 2,5 Stunden

in die Gruppe der kurzwirksamen Benzodiazepine einzuordnen. Bei Neugeborenen wird in der Literatur eine Halbwertszeit von 6,5 bis zu 12 Stunden angegeben (JACQZ-AIGRAIN et al., 1992; JACQZ-AIGRAIN et al., 1990). Argumente für Midazolam sind die anterograde Amnesie, die anxiolytische Wirkung, wie auch die Wasserlöslichkeit, die viele Applikationswege eröffnet. Außerdem zeigt Midazolam nur wenig hämodynamische Störungen, irritiert die Bronchien nur geringfügig, setzt die Krampfschwelle herauf und lässt sich bei geringer Anschlagzeit gut steuern (MOLTER et al., 1990). In der Anwendung bei Neugeborenen wird beobachtet, dass es in der Dauer der Wirkung große interindividuelle Unterschiede gibt (DE WILDT et al., 2001). (ATTARDI et al., 2000) berichten in ihrer randomisierten, doppelblinden Studie im Rahmen von 16 Intubationen über ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So hatten Frühgeborene die Midazolam und Atropin als Prämedikation erhielten, deutlich mehr Sättigungsabfälle und benötigten häufiger eine kardiopulmonale Reanimation, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde. Außerdem zeigen (JACQZ-AIGRAIN et al., 1992), dass die Plasmahalbwertszeit von Midazolam bei Früh- und Neugeborenen bei kontinuierlicher i.v. Gabe oder mehrfacher Applikation einen Zeitraum von 22 Stunden überschreiten kann. Die Exposition der neugeborenen Patienten mit dem in Midazolam enthaltenen Konservierungsmittel Benzylalkohol kann das Auftreten einer höheren Sterblichkeit und eines höheren Risikos für Intraventrikuläre Blutungen begünstigen (HILLER et al., 1986). Über die Langzeitwirkung, insbesondere die neurologische Entwicklung nach Anwendung von Midazolam im Neugeborenenalter ist bisher nur wenig bekannt. Aus diesen Gründen raten (KUMAR et al., 2010) von der Verwendung von Midazolam bei Frühgeborenen ab, und empfehlen als mögliche Alternativen Barbiturate, bspw. Thiopental oder Methohexital, oder z.B. auch Propofol.

### 5.2.3 Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzen

#### Vecuronium und Pancuronium

Eine wichtige Säule der Allgemeinanästhesie für die Durchführung von Operation und von Beatmung stellt die Relaxierung der Muskulatur dar. Ziel der peripheren Muskelrelaxierung ist die motorische Endplatte, die die Verbindung des Axons zum Skelettmuskel darstellt. Dabei unterscheidet man grundsätzlich zwischen depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzen (LARSEN, 2009), p. 62). Nachdem sich das Axon einer motorischen Einheit in zahlreiche unmyelinisierte Nervenfasern aufspaltet, kommt es in der neuromuskulären Synapse zur Übertragung des physikalischen Aktionspotentials in ein chemisches Signal. Dies erfolgt durch den Neurotransmitter Acetylcholin, welcher durch die Cholinacetylase aus Acetyl-CoA und Cholin zusammengesetzt und in Vesikeln gespeichert wird (LÜLLMANN et al., 2006). Erreicht ein Aktionspotential die Präsynapse, sorgen spannungsgesteuerte Calciumkanäle für einen Calciumeinstrom, der die Verschmelzung der Acetylcholinvesikel mit der präsynaptischen Membran einleitet. Nach der Acetylcholinausschüttung in den synaptischen Spalt (KLINKE et al., 2005) bindet Acetylcholin an nicotinsche Acetylcholinrezeptoren in der postsynaptischen Membran. Wenn beide Bindungsstellen des Liganden-gesteuerten Ionenkanals besetzt sind, öffnet dieser durch Konformationsänderung einen nicht-selektiven Kationenkanal. Es strömen u.a. Na-Ionen ein und sorgen für eine Depolarisation der Endplatte, woraufhin durch Öffnung spannungsgesteuerter Na-Kanäle ein fortgeleitetes Aktionspotential an der Membran ausgelöst wird (LÜLLMANN et al., 2006).

Bereits im 16. Jahrhundert kannten südamerikanische Indianer das Pfeilgift Curare, die neuromuskulären Blockade wurde von Claude Bernard im 19. Jahrhundert erforscht und festgestellt. Tubocurarin als Leitsubstanz wurde ab Mitte des 20. Jahrhunderts zur Relaxierung bei operativen Eingriffen genutzt. Aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen wurde nach Alternativen gesucht, wobei die alternativen Substanzen in die heute bekannten Gruppen der depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzen fallen (AKTORIES et al., 2005). Sowohl Vecuronium wie auch Pancuronium sind Vertreter der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzen. Stoffe dieser Gruppen binden agonistisch kompetitiv an den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor ohne eine Aktivierung auszulösen und führen auf diesem Wege zu einer schlaffen

Lähmung der nachgeschalteten quergestreiften Muskelzelle (LÜLLMANN et al., 2006). Pancuronium weist im Gegensatz zu Vecuronium eine schwache Ausschüttung von Histamin auf, die Hypotonie, Flush und eine Bronchokonstriktion zur Folge haben kann. Dies wird beim Einsatz von Vecuronium nicht beobachtet. Pancuronium wird vermehrt über die Niere ausgeschieden, Vecuronium hingegen vermehrt über die Galle, daher kann Vecuronium auch bei Niereninsuffizienz oder unbekannter Diurese gut ausgeschieden werden. Die Dauer bis zum Wirkmaximum ist mit 3-5 min. ähnlich (AKTORIES et al., 2005), wobei andere Quellen Vecuronium als schneller einsetzend beurteilen (LÜLLMANN et al., 2006). Die Wirkdauer ist für Vecuronium in der Literatur mit 20-35 min. für Pancuronium mit 60-80 min. beziffert (AKTORIES et al., 2005). In der klinischen Anwendung beim Neugeborenen konnten (KELLY, FINER, 1984) für Früh- und Neugeborene zeigen, dass Pancuronium als Muskelrelaxanz den Intubationsvorgang vereinfacht, der Erhöhung des intrakraniellen Drucks, der im Vergleich zu wachen Intubationen auftritt, entgegenwirkt und zu weniger Hypoxien während der Intubation führt. Außerdem wirkt Pancuronium leicht vagolytisch (KUMAR et al., 2010) und kann Bradykardien vorbeugen. Ein deutlicher Vorteil von Vecuronium liegt (KUMAR et al., 2010) zu Folge im geringen Einfluss auf den Blutdruck oder Veränderungen der Herzfrequenz.

#### **5.2.4 Parasympatholytika**

Atropin gehört zu den natürlichen Alkaloiden und wird aufgrund des Vorkommens in Tollkirsche, Stechapfel und Bilsenkraut seit mehreren tausend Jahren als Rauschgift, zur Vergiftung und später auch als Arzneimittel verwendet. Es gehört zur Klasse der Muscarinrezeptor-Antagonisten, die nicht nur hemmend auf den Parasympathikus wirken, sondern ihre Wirkung auch im Gehirn entfalten. Vertreter dieser Stoffgruppe wirken kompetitiv antagonistisch gegen freigesetztes Acetylcholin, ohne dessen Freisetzung zu beeinflussen (AKTORIES et al., 2005). Konkret hemmt Atropin die Wirkung des durch den Parasympathikus freigesetzten Acetylcholins unspezifisch am jeweiligen Erfolgsorgan. Es hat eine hohe Affinität zum Rezeptor ohne dabei aktivierend zu

wirken (LÜLLMANN et al., 2006). Als Wirkung am Erfolgsorgan bedeutet dies eine Sekretionshemmung an Schweiß- und Tränendrüsen, wie auch im Magen-Darmtrakt und in der Lunge, also eine verminderte Bronchialsekretion. Gleichzeitig wirkt Atropin an der glatten Muskulatur relaxierend, was die cholinerge Komponente von Bronchialspasmen beseitigen kann. Diese Wirkung verursacht eine verminderte Magen-Darm-Motilität. Im Herz-Kreislaufsystem zeigt Atropin seine Hauptwirkung durch die Reduktion der vagalen Einflüsse am Herzen, z.B. durch eine Frequenzerhöhung am Sinusknoten und erhöht die Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten. Diese Kombination führt zur Zunahme der Herzfrequenz bis zur Tachykardie. In geringer Dosierung kann Atropin zunächst eine Bradykardie auslösen, dies kann durch die gleichzeitige Hemmung der freisetzungshemmenden Muscarin-Autorezeptoren erklärt werden, also durch Hemmung der Autoinhibition. Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem ist bei therapeutischen Dosen gering, bei toxischen Dosen kommt es zu Unruhe, Verwirrtheitszuständen und Halluzinationen. Klinisch wird Atropin in der Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt, bei Prämedikation vor Narkosen, um vagalen Bradykardien, Bronchospasmen oder starker Speichelsekretion vorzubeugen. Topische Anwendung findet es zur Mydriasis und Desakkommodation in der Augenheilkunde oder als Antidot bei Vergiftungen mit Alkylphosphaten (AKTORIES et al., 2005)

In der Anwendung zur Prämedikation vor Intubation bei Neugeborenen werden vagolytische Stoffe noch nicht regelhaft verwendet. Als Grund wird z.B. das Verschleiern hypoxisch bedingter Bradykardien angeführt (KUMAR et al., 2010), obwohl viele der auftretenden Bradykardien im Rahmen einer Intubation auf vagale Reize zurückzuführen sind. Dabei sind im Vergleich von Atropin und Glycopyrrolat bei (DESALU et al., 2005) in der Atropin-Gruppe deutlich mehr Sinustachykardien beobachtet worden als in der Vergleichsgruppe.

## 6 Material und Methoden

---

### 6.1 Studienablauf

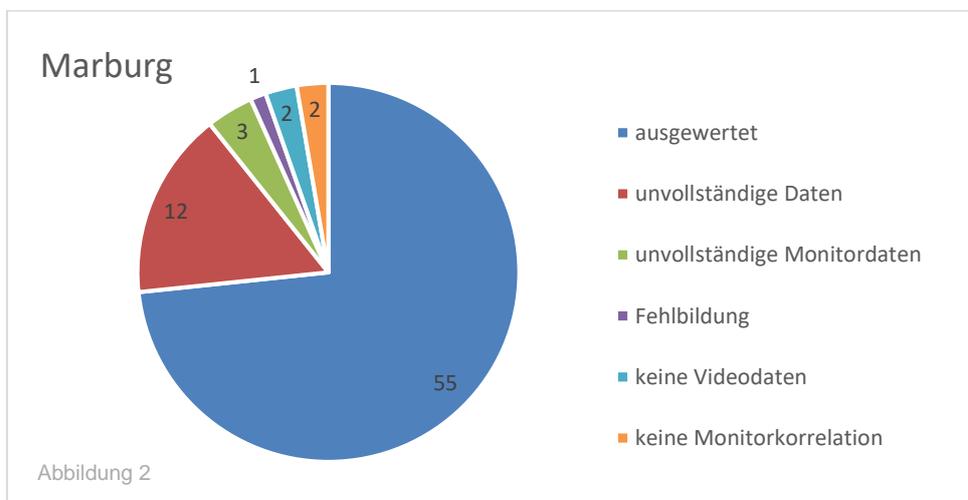
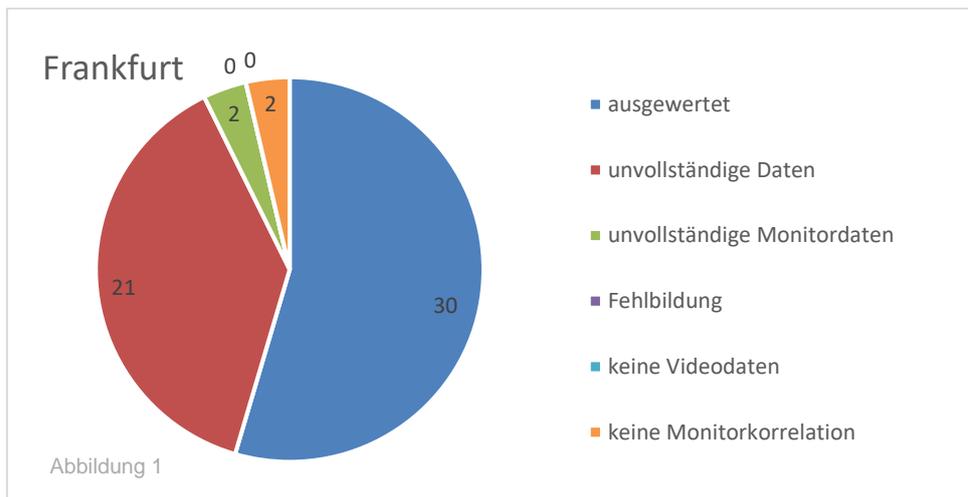
Als Studiendesign wurde eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie gewählt, die Daten wurden anhand eines Dokumentationsbogens zur Datenerhebung, anhand der Auswertung der Videodokumentation der Intubationen und der aufgezeichneten Monitordaten erfasst und ausgewertet. Teilnehmende Perinatalzentren war die Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I des Universitätsklinikums Marburg und Gießen Standort Marburg sowie die Neonatologie der Universitätsklinik Frankfurt. Die Konzeptions- und Planungsphase erstreckte sich über den Zeitraum von Dezember 2009 bis Oktober 2010. In Marburg fand der Patienteneinschluss von November 2010 bis Januar 2013 eingeschlossen, in Frankfurt von Januar 2011 bis Januar 2013 statt. Da bei dieser Studie Patientendaten pseudonymisiert verwendet werden und eine studiengebundene Videoaufnahme des Intubationsvorgangs jedes Patienten erfolgte, wurde ein Antrag an die Ethikkommission des Universitätsklinikums Marburg gestellt, der am 29.06.2010 bewilligt wurde. In Frankfurt wurde dem Ethikantrag ebenfalls von der Ethikkommission vor Ort zugestimmt. Obwohl die Rekrutierungsphase zunächst mit 12 Monaten veranschlagt war, wurde sie aufgrund niedriger Patientenzahlen bis Januar 2013 verlängert. Die Phase der Datenerhebung und das Datencleaning wurden von November 2010 bis einschließlich März 2013 durchgeführt, die Auswertung der Daten fand von März bis Mai 2015 statt.

Die Dokumentation der Daten erfolgt bei allen in die Studie eingeschlossenen Kindern im Rekrutierungszeitraum. Da sich je nach Verhalten des Kindes während der Intubationseinleitung eine Prämedikation als unnötig erweisen kann, wenn z.B. keinerlei Abwehr beim Einführen des Tubus in die Nase erfolgt, werden auch Intubationen ohne Prämedikation erfasst. Die Kinder ohne Prämedikation werden für Vergleiche zwischen den beteiligten Perinatalzentren [unabhängig vom Einfluss des Medikamentenregimes] verwendet.

In Marburg wurden im Dokumentationszeitraum insgesamt 217 Intubationen an 146 Patienten durchgeführt, in Frankfurt 246 Intubationen an 177 Patienten. In Marburg wurden 75 Intubationen dokumentiert, davon konnten 55 zur

Auswertung herangezogen werden, in Frankfurt wurden 55 Intubationen dokumentiert, wovon 30 ausgewertet werden konnten.

In Marburg konnten 12 Intubationen aufgrund lückenhafter Daten nicht eingeschlossen werden. Bei 3 Intubationen fanden sich keine ausreichenden Monitordaten oder handschriftliche Daten zu den Vitalparametern, ein Patient wurde aufgrund der massiven Vorerkrankungen ausgeschlossen, bei 2 Intubationen war die Videoaufzeichnung nicht oder unzureichend erfolgt und bei weiteren 2 Intubationen konnte keine zeitliche Korrelation des Videos und damit der Intubation zu den Vitalparametern hergestellt werden. In Frankfurt fanden sich bei 21 Intubationen unzureichende Daten, bei jeweils 2 Intubationen keine oder unzureichende Videoaufzeichnung und keine Monitorkorrelation zur Intubation. Die Gründe für die Dropouts grafisch zusammengefasst:



## 6.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für Patienten waren zum einen die stationäre Aufnahme als Früh- oder Reifgeborenes der neonatologischen Station des jeweiligen Studienzentrums und eine indizierte bevorstehende Intubation, außerdem das schriftliche Einverständnis der Eltern, welches bei Aufnahme des Kindes oder im Falle einer drohenden Frühgeburt pränatal bei den Eltern von einem approbierten Arzt nach einer umfassenden Aufklärung eingeholt wurde. Die Ausschlusskriterien setzten sich aus dem Fehlen eines oder mehrerer Einschlusskriterien, einer Notfallintubation, bei schweren Fehlbildungen des Kindes oder bei einem nichtkurativen Ansatz der Therapie zusammen. Patienten konnten nur eingeschlossen werden, wenn Personal zu Studienassistenz [z.B. für die Videoaufnahme] rechtzeitig zur Stelle war. Patienten konnten bei erneuter Intubation mehrfach in die Studie eingeschlossen werden. Das bedeutet es, dass ein Patient mit den Patientendaten überproportional häufig in das Patientenkollektiv eingehen kann. Darüber hinaus war es möglich, bereits intubierte Patienten einzuschließen, bei denen keine Erstintubation, sondern eine Reintubation vorgesehen war. Die Information darüber, ob es sich um eine Erstintubation oder Reintubation handelt, wurde nicht erhoben.

## 6.3 Aufzeichnungsgeräte

Die Daten wurden in Marburg und in Frankfurt mit einem einheitlichen Überwachungsmonitor der Marke GE Healthcare © [Modell GE Solar 8000 i mit Datenspeicher] erhoben, dieser wird auch außerhalb der Teilnahme an dieser Studie zum Patientenmonitoring verwendet. Die Videoaufnahme wurde mit folgenden Geräten durchgeführt:

- Marburg: Canon DIGITAL IXUS 80 is
- Frankfurt: Sony HDR-XR2000VE

Um die gemessenen Parameter exakten Zeitpunkten im Intubationsgeschehen zuordnen zu können, wurde das Kind ab Beginn des Monitorings bis zur endgültigen Tubuslage per Videoaufnahme gefilmt. Zu Beginn erfolgte ein Abgleich der Uhrzeit von Videokamera und Monitor, dies geschah durch einmaliges Abfilmen des Monitors unter Lesbarkeit des Datums und der Uhrzeit. Von der Videoaufnahme durften die an der Intubation beteiligten Mitarbeiter im

Arbeitsablauf nicht gestört werden. Die Auswertung der Videoaufnahmen erfolgte in der Studienzentrale Marburg ohne Kenntnis der Prämedikation und ohne Berücksichtigung der Tonspur. Es wurden bei Ansicht der Videos folgende Daten erhoben: Gesamtdauer der Intubation und die Anzahl der Intubationsversuche und ggf. Zeitpunkte der Medikamentenapplikation.

## 6.4 Dokumentationsbogen

Der Dokumentationsbogen [siehe Anhang 14.1] umfasst 5 Seiten, wobei sich die ersten zwei Seiten auf die Erhebung der Patientendaten beziehen und auf den Seiten drei und vier die Vitalparameter eingetragen werden konnten. Dieser Dokumentationsbogen wurde während oder unmittelbar nach der Intubation von Personal der Studienassistentz (Pflegepersonal, PJ-Studierende, Assistentz-/Oberärzte) ausgefüllt. Zunächst erfolgt die Aufnahme der Basisdaten zum Kind und zum intubierenden Arzt. Folgende Parameter wurden dokumentiert:

- Basisdaten Kind: Name, Vorname, Geburtstag, Geburtsgewicht, Tagesgewicht, Gestationsalter, Postnatales Alter, Diagnosen
- Intubation: Datum, Uhrzeit, Grund: Notfall, elektiv (prä-OP), Erstversorgung
- Prämedikation: Medikament, Dosierung und Zeitpunkt
- weitere aktuelle Medikamente
- Intubateur: Assistenzarzt, Facharzt, Neonatologe, Erfahrung Neonatologie-Intensivstation in Jahren
- Vitalparameter: Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung

Wahlweise konnten die Vitalparameter im Anschluss an die Intubation auch am Stationscomputer ausgelesen und ausgedruckt als Beiblatt angefügt werden. Auf der letzten Seite fand sich Platz für die Abfrage der Patientendaten zur ursprünglich geplanten Nachuntersuchung, diese wurde bisher bei keinem Patienten durchgeführt und ist bisher auch nicht vorgesehen. Eine sekundäre Dokumentation der Nachuntersuchung mittels Daten aus dem Entlassungsbrief der Patienten wurde nicht durchgeführt.

## 6.5 Prämedikationsleitlinien

### 6.5.1 Marburger Prämedikationsleitlinie

In Marburg ist für die Intubation bei Erstversorgung oder im Notfall zunächst keine Prämedikation vorgesehen, nach jedem erfolglosen Intubationsversuch oder bei Abwehr des Kindes die Gabe von Fentanyl und ggf. zusätzlich Vecuronium [Norcuron®]. Die Standarddosis für Fentanyl wird mit 3 [- 5]  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  pro Einzeldosis angegeben, als Standarddosis für Vecuronium wird 100  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  i.v. genannt. Für den Fall einer dringlichen/elektiven Intubation oder einer präoperativen Intubation kann bei Frühgeborenen bei geringer Abwehr zunächst ggf. ein Versuch ohne Prämedikation erfolgen.

Bei Reifgeborenen oder wenn Frühgeborene Abwehrreaktionen zeigen, wird empfohlen auf Fentanyl und ggf. zusätzlich Vecuronium [Norcuron®] zurückzugreifen. Eine Mehrfachgabe der empfohlenen Medikation wird ebenso wie Medikation bei der Erstversorgung nicht ausgeschlossen. Die jeweiligen Dosisempfehlungen decken sich mit denjenigen der Erstversorgung [s.o.].

Auszug aus der hausinternen Leitlinie Marburg zur Prämedikation vor Intubation:

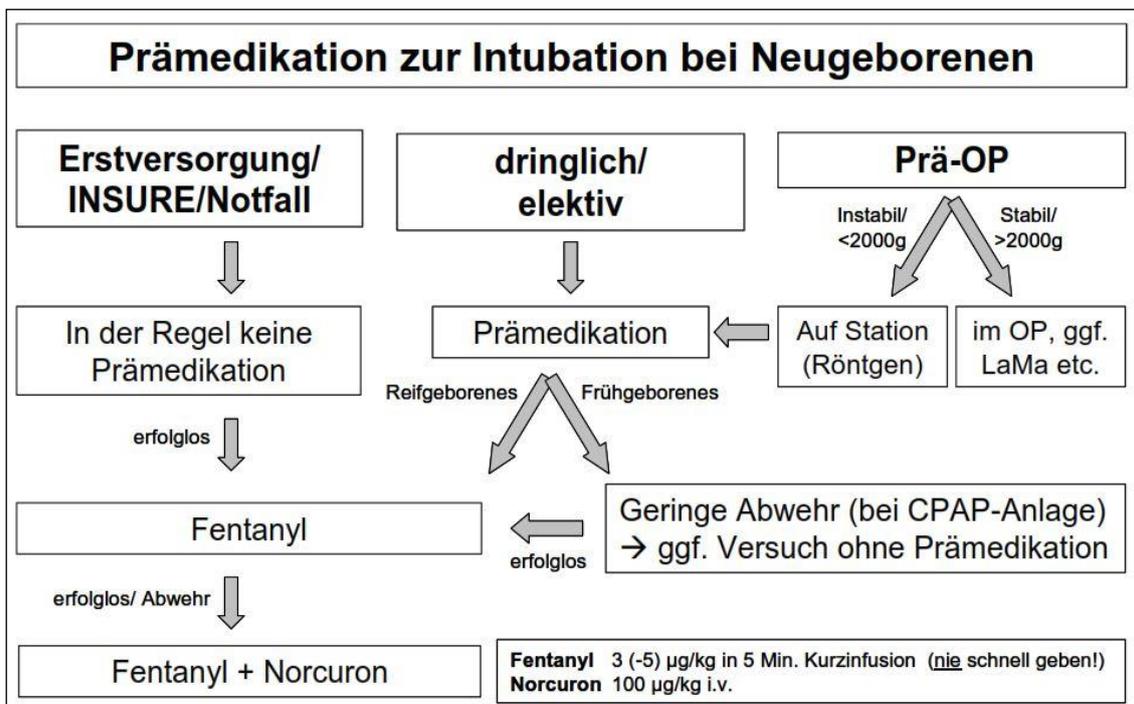


Abbildung 3

## 6.5.2 Frankfurter Prämedikationsleitlinie

In Frankfurt wird für die primäre Intubation, bei schlaffem Kind oder im Notfall empfohlen, ohne Prämedikation zu intubieren. Bei wachem Kind und ausreichender Zeit für die Anlage eines i.v. Zugangs ist die Gabe von Atropin, Morphin und Midazolam vor Intubation vorgesehen. Die empfohlene Standarddosis für Atropin ist dabei 0,025 mg Einzeldosis, für Morphin und Midazolam auf jeweils 0,1 mg/kgKG. Entsprechendes gilt für die Prämedikation bei Re-Intubation. Im Rahmen der elektiven Intubation, wird neben der Gabe von Atropin, Morphin und Midazolam in oben genannter Dosierung zusätzlich die Gabe von Pancuronium mit 0,1 mg/kgKG empfohlen.

Auszug aus der hausinternen Leitlinie Frankfurt zur Prämedikation vor Intubation:

<p><b>Medikation bei Intubationen</b></p> <p><b>Prinzipielle Überlegungen:</b> Mindestens 30 sec auf den Effekt der Medikamente warten Nach 2 vergeblichen Versuchen Übergabe an den anderen Arzt (Senior) oder Relaxierung, wenn das Kind zu aktiv ist</p> <p><b>Primäre Intubation bei schlaffem Kind oder Notfall:</b> Keine Medikation</p> <p><b>Primäre Intubation bei wachem Kind und ausreichend Zeit für i.v. Zugang:</b> Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg) Morphin 0,1 mg/kg Midazolam 0,1 mg/kg</p> <p><b>Re-Intubation</b> Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg) Morphin 0,1 mg/kg Midazolam 0,1 mg/kg</p> <p><b>Elektive Intubation</b> Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg) Morphin 0,1 mg/kg Midazolam 0,1 mg/kg Pancuronium 0,1 mg/kg</p>
---

Abbildung 4

## 6.6 Ablauf einer Intubation und Dokumentation

### 6.6.1 Vorbereitung einer elektiven Intubation

In Marburg beinhaltet die Vorbereitung einer elektiven Intubation das Bereitlegen folgender Ausrüstung unter sterilen Bedingungen:

- steriler Kittel und sterile Handschuhe
- Beatmungsbeutel zur Maskenbeatmung Ambu® SPUR® 2 mit Anschluss an Druckluftsystem und Sauerstoff
- Stethoskop für Neonaten
- Tuben [VYGON® ungeblockt, Größen 2,0 - 4,5]
- Laryngoskop mit Spateln [Miller® 00, 0, 1 und Macintosh® 00, 0, 1]
- Instillagel® zur Lokalanästhesie [Wirkstoff Lidocain]
- Notfallmedikamente Atropin, Fentanyl, Midazolam, Adrenalin

### 6.6.2 Vorbereitung im Erstversorgungsraum

Vor jeder Erstversorgung werden im Erstversorgungsraum die Utensilien für eine Intubation durch den Arzt gecheckt. Das Material entspricht der zuvor beschriebenen Intubationsausrüstung auf der neonatologischen Intensivstation.



Quelle: Kinderintensivstation UKGM Standort Marburg

Abbildung 5

### 6.6.3 Medikamentengabe

Bei der Medikation gab es im Rahmen der Studie die Möglichkeit, keine, ein oder mehrere Medikamente zu applizieren. Dabei war der Zeitpunkt des ersten Intubationsversuches in Bezug auf die Medikamentengabe nicht festgelegt, sondern die Reihenfolge sowie die Anzahl und Art der Medikamente war von der Entscheidung des Intubateurs abhängig. Ebenso war es möglich, Medikamente mehrfach zu geben. Somit kann ein Intubationsversuch nach keiner, ein- oder mehrfacher Medikamentengabe erfolgt sein.

### 6.6.4 Intubation

Im Rahmen der elektiven Intubation wird der Patient bei bereits liegendem i.v. Zugang zunächst speziell für die Intubation gelagert, Magensekret oder Nahrungsreste durch Absaugen über die Magensonde entfernt und ggf. der Magen entlüftet. Bei noch spontan atmendem Kind wird mit der Medikation begonnen und bei nachlassenden Thoraxexkursionen wird die Atmung durch Maskenbeatmung unterstützt. Nach Einsetzen von Apnoe wird die Atemarbeit gänzlich mit dem Beatmungsbeutel übernommen.

Während der Maskenbeatmung kann mit der Medikation fortgefahren werden. Ist der Patient auf diese Weise stabil, wird der ausgewählte Tubus zunächst nasal eingeführt und die Beatmung im Modus eines nasalen CPAP [Continuous-Positive-Airway-Pressure] fortgesetzt. Im Anschluss wird durch Insertion des Laryngoskops mit dem ersten Intubationsversuch begonnen. Kann der Intubateur die offene Stimmritze einsehen wird der Tubus zunächst vorgeschoben und im Anschluss mit der Magillzange vom Intubateur unter Sicht vorgeschoben. Daraufhin wird der Beatmungsbeutel am Tubus fixiert und die Beatmung probeweise und vorsichtig durch den nun liegenden Tubus durchgeführt. Dabei erfolgt die Lagekontrolle zunächst klinisch durch Inspektion ob symmetrische Thoraxexkursionen vorliegen und durch Auskultation, ob beide Lungenhälften symmetrisch belüftet sind. Außerdem wird der Kohlendioxidgehalt der Ausatemluft bestimmt, um die intratracheale Lage zu verifizieren. Zu diesem Zeitpunkt wird der Tubus fixiert. Im Anschluss wird mittels Röntgenaufnahme die korrekte Position des Tubus bestätigt.

### 6.6.5 Monitoring und Dokumentation

Der Dokumentationszeitraum (Monitoring) der physiologischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) erfolgte 5 Min. vor Beginn der Prämedikation bis 30 Min. nach erfolgreicher Intubation. Die Beobachtung vor der Intubation fand während der Vorbereitungen statt (Medikamente aufziehen, Gerätschaften und Personal herbeiholen, usw.), sodass es zu keiner Verzögerung der Intubation kam. Das letzte Nachbeobachtungsintervall der Auswertung bezieht sich auf Minute 16-20 nach erfolgreicher Intubation. Die Dauer der Intubation wurde wie folgt dokumentiert: Beginn der Intubation beim ersten Übertritt des Laryngoskops über die Zahnleiste, Ende der erfolgreichen Intubation nach letzter Lagekorrektur des Tubus. Die Lagekorrektur setzt möglicherweise einen sehr maßgeblichen Schmerzreiz, der die Veränderung der Vitalparameter beeinflussen kann. Die Dokumentation des Intubationsvorgangs erfolgte in Minuten, dabei wurde die angebrochene Minute im Intubationsvideo als erste Minute gewertet. Außerdem wurde die Minute im Intubationsvideo, in der die letzte Lagekorrektur des Tubus stattfand, voll zur Intubationszeit hinzugezählt. Dies hat zur Folge, dass die Intubationszeit nicht sekundengenau angegeben werden kann und wahrscheinlich überschätzt wird. Außerdem wird die Dauer eines einzelnen Intubationsversuches nicht abgebildet, daher kann auch nicht der längste oder kürzeste Intubationsversuch mit seiner Dauer wiedergegeben werden. Bei der Anzahl der Intubationsversuche, gilt das erste oder erneute Einführen des Intubationsspatels über die Zahnleiste gilt als Versuch. Der letzte Intubationsversuch endet erst nach dem endgültigen Erreichen der Tubusposition. Die Fixierung des Tubus erfolgte dabei mit zwei gegenläufigen angebrachten Leukosilk®- Streifen.



Bildquelle: privat

Abbildung 6

### **6.6.6 Messung der Vitalparameter**

Die Blutdruckmessung erfolgte noninvasiv und oszillometrisch alle zwei Minuten über eine Blutdruckmanschette an der oberen Extremität, im Ausnahmefall an der unteren Extremität des Kindes. Wurde im Rahmen der klinischen Versorgung ein Nabelarterienkatheter gelegt, erfolgte die Blutdruckmessung invasiv, direkt und minütlich über den Katheter. Dies war bei 5 Intubationen in Marburg und 3 Intubationen in Frankfurt der Fall. Bei der oszillometrischen Messung handelt es sich um den Wert, bei dem die maximale Amplitude der Oszillation gemessen wird [Grafik der Oszillation siehe Anhang 14.6.1.7]

Die Herzfrequenzmessung erfolgte R-Zacken-getriggert über die EGK-Messung. Dabei erfolgte die Durchschnittsberechnung anhand von 12-Sekunden-Mittelwerten, die Anzeigenaktualisierung findet dabei jede Sekunde statt. Ersatzweise wurden, bei fehlenden Daten wurden Werte aus Messungen der Frequenz über RR- Manschette rekonstruiert und eingefügt. Das Mittelungsintervall betrug für die Herzfrequenz 8 Schläge.

Die Sauerstoffsättigung wurde mittels perkutaner nichtinvasiver photometrischer Messung bestimmt. Dabei wurde am GE Monitor das Masimo Set mit PDM-Modul verwendet. Die Mittelungszeit für die Sättigung der Pulsoxymetrie betrug dabei 16 Sekunden.

## **6.7 Dateneingabe und Auswertung**

### **6.7.1 Patientenanzahl**

Bei der Auswertung werden zunächst die Zentren Marburg [MR] und Frankfurt [FFM] betrachtet und die jeweiligen Patientenkollektive charakterisiert. Dabei wird bei Geburtsgewicht und Gestationsalter der mögliche doppelte Einschluss von Patienten berücksichtigt und ist für die Angabe der Mittelwerte und Mediane herausgerechnet. Bei der Angabe der Intubateure, Anzahl der Intubationsversuche und Intubationsdauer, sowie im Anschluss bei der Charakterisierung und Auswertung in den einzelnen Untersuchungsgruppen wird jede Intubation als "Fall" betrachtet, ohne Berücksichtigung wie oft der gleiche Patient eingeschlossen wurde.

### 6.7.2 Prämedikation

Die Entscheidung ob und welche Medikation in welcher Dosierung gegeben wurde, oblag alleine dem Intubateur und sollte der Richtlinie zur Prämedikation der jeweiligen Klinik entsprechen, dies war nicht immer der Fall. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, durfte die Studienteilnahme keinen Einfluss auf das vom Intubateur beabsichtigte Vorgehen haben.

### 6.7.3 Vitalparameter

Die Auswertung der Vitalparameter erfolgt anhand der gemittelten Einzelwerte aus folgenden Messintervallen:

- Baseline: Beginn des Monitorings bis zur Gabe der ersten Medikation oder bis zum Beginn des ersten Intubationsversuches.
- Medikation: Beginn der Applikation bis zum Beginn des ersten Intubationsversuchs. Fehlte die Angabe des Zeitpunktes der Medikation, obwohl die Gabe der Medikation dokumentiert wurde, konnten keine Werte in diesem Intervall ermittelt werden. Erfolgte die erste Medikation in der gleichen Minute wie der erste Intubationsversuch, wurden die Vitalwerte zum Intervall der Intubation gezählt.
- Intubation: Beginn des ersten Intubationsversuches mit Verschieben des Tubus bis zur endgültigen Tubuslage.
- Postintubation Minute 1-5: erste bis fünfte Minute nach Intubation
- Postintubation Minute 6-10: sechste bis zehnte Minute nach Intubation
- Postintubation Minute 11-15: elfte bis fünfzehnte Minute nach Intubation
- Postintubation Minute 16-20: sechzehnte bis zwanzigste Minute nach Intubation

Die darüber hinaus aufgezeichneten Vitalwerte wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Aus den minütlichen oder zweiminütlichen Einzelwerten der jeweiligen Intervalle wurden jeweils Minimum, 1. Quartil, Mittelwert, Median, 3. Quartil und die Standardabweichung bestimmt und die Differenzen der Mittelwerte, Minima und Maxima zur Baseline aus jedem Untersuchungsintervall errechnet. Außerdem wurde die Schwankungsbreite von MAD, HF und SaO<sub>2</sub> über den gesamten

Beobachtungszeitraum bestimmt [inkl. Baseline]. Dies erfolgte mit Microsoft © Excel ® [15.0.4737.1000] MSO [15.0.4737.1002] 32-Bit-Version Bestandteil von Microsoft Office 365. Die Häufigkeit des Auftretens von Bradykardien unter 80 bpm und Tachykardien über 180 bpm und über 200 bpm wurde anhand der Minima und Maxima der Mittelwerte in allen Untersuchungsintervallen ebenfalls mit Excel ® [Version s.o.] bestimmt.

#### **6.7.3.1 Mittlerer arterieller Blutdruck**

Der Blutdruck wurde als Hauptzielparameter der Studie als Mittlerer arterieller Druck [MAD engl. MAP] bestimmt. Die Mittelwerte der MAD-Werte zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurden in den drei Untersuchungsgruppen mittels ANOVA und Tukey-Vergleichen [R in der Version 3.2.1 [2015-06-18], World famous Astronaut © 2015, The R Foundation for Statistical Computing; Platform: i386-w64-mingw32/i386 [32-bit]] auf statistisch signifikante Unterschiede getestet, wobei ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurde. Um die Größe der Abweichung des errechneten MAD [Mittelwert im Intervall] zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt [Medikation, Intubation, Postintubation 1-5, etc.] vom Baselinewert zu betrachten, wurde die Differenz aus den jeweiligen Mittelwerten errechnet und mittels ANOVA und Tukey-Vergleichen [R Version s.o.] auf statistisch signifikante Unterschiede getestet [ $p < 0,05$ ]. Diese Form der Auswertung wurde für den MAD und auf die Werte Minimum und Maximum im Untersuchungsintervall angewendet.

#### **6.7.3.2 Herzfrequenz**

Die Mittelwerte der HF-Werte zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurden in den drei Untersuchungsgruppen analog zum MAD mittels ANOVA und Tukey-Vergleichen [R in der Version 3.2.1 [2015-06-18], World famous Astronaut © 2015, The R Foundation for Statistical Computing; Platform: i386-w64-mingw32/i386 [32-bit]] auf statistisch signifikante Unterschiede getestet, wobei ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurde. Es wurden die Differenzen der HF zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt [Medikation, Intubation, Postintubation 1-5, etc.] vom Baselinewert gebildet, um die Größe der Abweichung der errechneten HF [Mittelwert im Intervall] zum jeweiligen zu betrachten. Die Ergebnisse wurden mittels ANOVA und Tukey-Vergleichen [R Version s.o.] auf statistisch signifikante Unterschiede getestet [ $p < 0,05$ ]. Diese Form der Auswertung wurde für die HF außerdem auf die Werte Minimum und

Maximum im Untersuchungsintervall angewendet. Zusätzlich erfolgte die Zählung der aufgetretenen Bradykardien  $<80$  bpm in folgender Art und Weise: Nachdem die Mittelwerte für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt errechnet werden, wurde im Anschluss gezählt, wie oft dieser Wert die Grenze von 80 bpm unterschritten hat. Dies wurde pro Patient und auch als Summe pro Zentrum gezählt und eine statistische Testung mittels Pairwise Wilcoxon Rank Test in „R“ [Version s.o.] für nichtparametrische Variablen durchgeführt. Gleiches Verfahren, mit Zählung der Überschreitungen der jeweiligen Herzfrequenz, wurde für die Zählung und Auswertung der aufgetretenen Tachykardien  $>180$  bpm und die Tachykardien  $>200$  bpm angewendet.

### **6.7.3.3 Sauerstoffsättigung**

Wie bereits bei MAD und HF beschrieben erfolgt die Berechnung der Mittelwerte in allen Untersuchungsintervallen und anschließend die Ermittlung der Differenzen zum Baselinewert für jeden Untersuchungszeitpunkt. Daraufhin werden die beschriebenen statistischen Auswertungen auf gleiche Art und Weise für die Werte Minimum und Maximum im Untersuchungsintervall angewendet. Analog zur Auswertung der Bradykardien für die HF, findet bei der Sauerstoffsättigung die Auswertung zu aufgetretenen Hypoxien als Unterschreiten einer Sättigung von  $<80\%$  SpO<sub>2</sub> statt.

## **6.8 Datenschutz und Datenauswertung**

Die Daten wurden pseudonymisiert gespeichert, d.h. es wurde jedem Kind eine Identifikationsnummer zugeordnet, die für die Auswertungen verwendet wird. Der Identifikationsschlüssel wurde unzugänglich für andere Personen vom Studienleiter verwahrt und nach Studienende vernichtet. Die Videoaufzeichnungen werden nach der endgültigen Auswertung der Studiendaten vernichtet. Bei unvollständigen Patientendaten aus Marburg wurde der Dokumentationsbogen zunächst anhand der Patientenakte ergänzt. War diese nicht zugänglich oder enthielt nicht die geforderten Informationen, wurde von der Doktorandin eine Befragung des beteiligten Personals und/oder eine Datenrecherche im Patientendatenverarbeitungsprogramm ORBIS durchgeführt. Bei den Patientendaten aus Frankfurt erfolgte an zwei Tagen ein Besuch der Doktorandin im Studienzentrum Frankfurt, um dort ebenfalls fehlende Daten

anhand von Informationen des beteiligten Personals und anhand der digitalisierten Patientenakte im Archiv der Klinik zu ergänzen. Die Daten aus der jeweiligen Studienzentrale wurden zentral in Marburg durch die Doktorandin gespeichert und gemäß der Richtlinie zur Aufbewahrung von Patientendaten im Marburger Universitätsklinikum aufbewahrt.

## 6.9 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden unter der Identifikationsnummer pseudonymisiert in eine Tabelle in Excel Microsoft © Excel ® [15.0.4737.1000] MSO [15.0.4737.1002] 32-Bit-Version Bestandteil von Microsoft Office 365 eingetragen.

Die statistische Beratung erfolgte im Vorfeld der Datenerhebung und im Rahmen der statistischen Auswertung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Fachbereichs Medizin an der Philipps Universität Marburg unter Betreuung durch Dipl. Math. Brandon Greene. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm Excel [Version s.o.] und das Programm „R“ [R in der Version 3.2.1 [2015-06-18], World famous Astronaut © 2015 The R Foundation for Statistical Computing; platform: i386-w64-mingw32/i386 [32-bit]] verwendet.

Patientencharakteristika wurden anhand der Funktion „comparegroups“ des Programms „R“ [Version s.o.] mittels ANOVA verglichen. Die Vitalparameter wurden anhand von Tukey-Vergleichen zu drei Gruppen auf Basis einer ANOVA ebenfalls in der obengenannten Version von „R“ durchgeführt. Für den Vergleich der Häufigkeiten im Auftreten von Bradykardien und Tachykardien, sowie für Hypoxien wurde der Pairwise Wilcoxon-Rank mit Korrektur für mehrfache Testung durchgeführt. Alle Berechnungen wurden zum Signifikanzniveau von 95% berechnet wurden.

ZUR BEACHTUNG: Beim Gestationsalter [übliche Angabe bspw. im Format 20+2 SSW] erfolgte zunächst die Umrechnung in Tage, dann die Berechnung der statistischen Werte und im Anschluss wieder die Umrechnung das oben genannte Format, dabei wurde auf ganze Tage aufgerundet.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Vergleich der Zentren

#### 7.1.1 Patientenkollektiv

In Marburg konnten 55 von 75 dokumentierten Intubationen in die Auswertung eingehen. Die 55 dokumentierten Intubationen in Marburg erfolgten an 42 verschiedenen Patienten. Im Studienzentrum Frankfurt konnten von den 55 dokumentierten Intubationen 30 zur Auswertung herangezogen werden, wobei die Intubationen von 22 verschiedenen Patienten in die Auswertung miteingingen. Dies entspricht Dropouts von 26,67% in Marburg und 45,45% in Frankfurt. Damit ergibt sich ein Gesamtkollektiv von 85 Intubationen an 64 Patienten. Das Geburtsgewicht beträgt im Mittel im Gesamtkollektiv 1535,8 g, in Marburg 1474 g und in Frankfurt 1651 g. Das Gestationsalter beträgt im Mittel im Gesamtkollektiv 30+2 SSW, in Marburg 29+5 SSW und in FFM 31+2 SSW. Weitere Patientencharakteristika und jeweilige Standardabweichungen siehe Tabelle, die Abweichung zwischen MR und FFM untereinander ist dabei nicht statistisch signifikant [ $p > 0,05$ ]. Patientencharakteristika [ohne doppelt eingeschlossene Patienten]:

	<b>Marburg</b>	<b>Frankfurt</b>	<b>gesamt</b>	<b>p</b>
Anzahl der Patienten	42	22	64	--
Anzahl der Intubationen	55	30	85	--
GG (g)	1474 (916)	1651 (1085)	1535,8 (972)	0,516
GA (SSW)	29+5 (34,4 d)	31+2 (40,7 d)	30+2 (36,8 d)	0,260
Geschlecht (m)	22 (52,4%)	16 (72,7%)	38 (59,375%)	0,191
Geschlecht (w)	20 (47,6%)	6 (27,3%)	26 (40,625%)	0,191

\*Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung (Angabe bei GA in Tagen)

Abbildung 7

#### 7.1.2 Indikation zur Intubation

Um die Intubationssituation zu charakterisieren wurde die Indikation zur Intubation erhoben. Im Rahmen einer Erstversorgung wurden insgesamt 7 Intubationen dokumentiert, davon in MR sieben und in FFM keine. Der Grund elektiv/präoperativ fand sich im Gesamtkollektiv bei 78 Intubationen, davon in MR in 48 Fällen und in FFM in 30 Fällen. Dabei stellte eine Notfallintubation ein Ausschlusskriterium dar, was bei keiner dokumentierten Intubation der Fall war.

Indikation zur Intubation	Marburg	Frankfurt	gesamt
Notfall	0	0	0
Erstversorgung (primär)	7	0	7
elektiv (sekundär)	48	30	78

Abbildung 8

### 7.1.3 Medikation

In Marburg bekamen 10 Patienten [ $\approx 18,18\%$ ] keine Medikation, 16 Patienten ein Medikament [ $\approx 29,09\%$ ], zwei Medikamente bekamen 18 [ $\approx 32,73\%$ ] und 11 Patienten wurden mit drei Medikamenten behandelt [ $\approx 20\%$ ]. Als Medikamente wurden in MR Fentanyl, Midazolam und Vecuronium verwendet, es wurde kein Atropin und kein Pancuronium verabreicht.

Dabei kam als erstes Medikament 44 Mal Fentanyl und einmalig Midazolam zum Einsatz, als zweites Medikament wurde zehnmalig Fentanyl, zweimalig Midazolam und siebzehn Mal Vecuronium verabreicht. In 26 Fällen wurde als zweite Medikation kein Medikament gegeben, dabei sind die 10 Fälle in denen bereits keine erste Medikation erfolgte, eingeschlossen. Als dritte Medikation erfolgte in 44 Fällen keine Medikation, es wurde zweimalig Fentanyl, zweimalig Midazolam und sieben Mal Vecuronium verabreicht. Bei keiner Intubation in MR wurde die Möglichkeit der 4. Medikation ausgeschöpft.

Marburg	1. Medikation	2. Medikation	3. Medikation	4. Medikation
keine Medikation	10	26	44	55
Fentanyl	44	10	2	0
Midazolam	1	2	2	0
Vecuronium	0	17	7	0
Summe	55	55	55	55

Abbildung 9

In Frankfurt wurden alle Patienten mit mindestens zwei Medikamenten prämediziert. Zwei Patienten [ $\approx 6,67\%$ ] erhielten zweimalig ein Medikament, in 11 Fällen [ $\approx 36,67\%$ ] wurden jeweils drei Medikationen appliziert und 17 Patienten [ $\approx 56,67\%$ ] bekamen 4 Medikamente. Als Medikamente wurden in Frankfurt Atropin, Morphin, Midazolam und Pancuronium verwendet, es wurde kein Fentanyl und kein Vecuronium verabreicht.

Als erste Medikation, kam in 28 Fällen Atropin, einmalig Morphin und einmalig Midazolam zum Einsatz. Als zweite Medikation bekam die deutliche Mehrheit mit 25 Fällen Morphin, in vier Fällen wurde Midazolam eingesetzt [ $n=29$ , bei einer

Intubation keine Angabe zur Wahl des Medikaments bei 2. Medikation]. Die dritte Medikation bestand bei vier Patienten aus Morphin, 22 Mal wurde Midazolam und zweimalig Pancuronium verabreicht. Zur vierten Medikation erhielten 14 Patienten Pancuronium und in jeweils einem Fall wurde zur vierten Medikation Atropin, Morphin und Midazolam gegeben.

Frankfurt	1. Medikation	2. Medikation	3. Medikation	4. Medikation
keine Medikation	0	0	2	13
Atropin	28	0	0	1
Morphin	1	25	4	1
Midazolam	1	4	22	1
Pancuronium	0	0	2	14
Summe	30	29*	30	30

\* bei einer Intubation keine Angabe zur Wahl des Medikaments bei 2. Medikation

Abbildung 10

In Frankfurt kann man das Einsetzen einzelner Medikamente zu bestimmten Zeitpunkten der Medikation [1,2,3,4] beobachten. Die Wahl der Medikamente war in Marburg breiter aufgefächert als in Frankfurt. In Marburg erfolgte ein hochindividualisiertes differenziertes Vorgehen, in Frankfurt eine größere Adhärenz am Prämedikationsschema.

#### 7.1.4 Intubateure

In Marburg wurde der erste Intubationsversuch zu 84% [in 46 von 55 Fällen] von einem Assistenzarzt durchgeführt, in 7% [in 4 von 55 Fällen] durch einen Facharzt und in 9% der Fälle [in 5 von 55 Fällen] durch einen Neonatologen. In 29 von 55 Fällen führte der erste Intubateur den erfolgreichen Intubationsversuch durch und in 16 Fällen übernahm ein zweiter Intubateur. In einem Fall handelte es sich um einen zweiten assistenzärztlichen Kollegen, in den anderen 15 Fällen übernahm ein Neonatologe die Intubation als zweiter Intubateur. In einem Fall übernahm ein anderer Neonatologe die Intubation als dritter Intubateur. Dabei konnten von einem Intubateur mehrere Intubationsversuche durchgeführt werden. Der erfolgreiche Intubationsversuch wurde in Marburg zu 71% [in 39 von 55 Fällen] durch den 1. Intubateur durchgeführt, zu 8% [in 15 von 55 Fällen] gelang dem 2. Intubateur der erfolgreiche Versuch und in 0,6% [in 1 von 55 Fällen] wurde der erfolgreiche Intubationsversuch durch den dritten Intubateur durchgeführt.

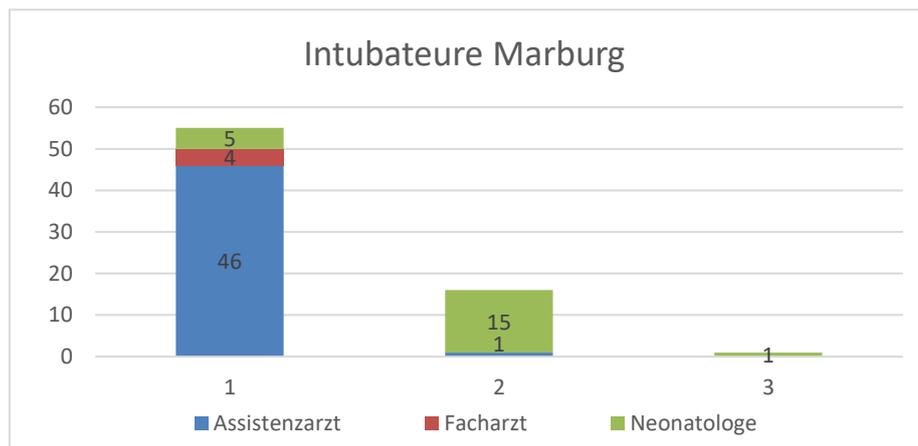


Abbildung 11

In Frankfurt wurden die ersten Intubationsversuche zu 72% [in 21 von 29 Fällen, n= 29, bei einem Pat. keine Qualifikation dokumentiert] von einem Assistenzarzt, zu 21% [in 6 von 29 Fällen] von einem Facharzt und zu 7% [in 2 von 29 Fällen] von einem Neonatologen durchgeführt. Dabei konnten von einem Intubateur ebenfalls mehrere Intubationsversuche durchgeführt werden. In Frankfurt gelang es in 52% [in 15 von 29 Fällen] dem ersten Intubateur, erfolgreich zu intubieren, folglich musste die Intubation zu 48% [in 14 von 29 Fällen] von einem zweiten Intubateur übernommen werden, einmal durch einen anderen Assistenzarzt, und wie in Marburg ebenfalls einmalig [ in 3%] ein anderer Kollege als dritter Intubateur zur erfolgreichen Intubation involviert werden.

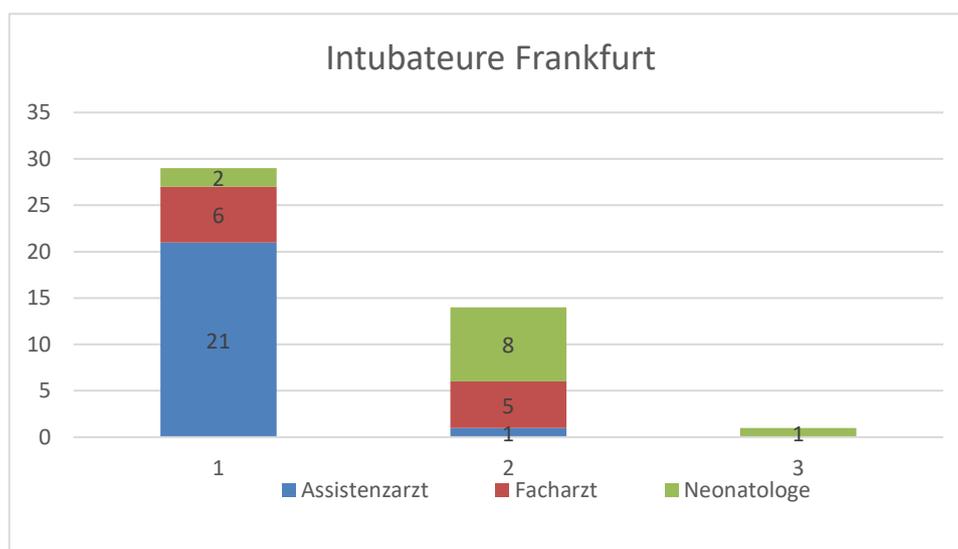


Abbildung 12

In Marburg beträgt die durchschnittliche Erfahrung auf einer neonatologischen Intensivstation für den ersten Intubateur im Mittel 1,83 Jahre, unabhängig von der

Qualifikation [Assistenzarzt, Facharzt oder Neonatologe]. Der zweite Intubateur verfügt im Mittel über 9,59 Jahre Erfahrung auf einer neonatologischen Intensivstation und der dritte Intubateur im Mittel über 10 Jahre.

<b>Marburg</b>	<b>Erfahrung 1. Intubateur</b>	<b>Erfahrung 2. Intubateur</b>	<b>Erfahrung 3. Intubateur</b>
Mittelwert	1,83	9,59	10
n	51	16	1

\*Angabe in Erfahrung in Jahren auf einer neonatologischen Intensivstation

Abbildung 13

In Frankfurt beträgt die durchschnittliche Erfahrung auf einer neonatologischen Intensivstation beträgt für den ersten Intubateur 1,62 Jahre, für den 2. Intubateur 6,44 Jahre und für den dritten Intubateur 8,6 Jahre, unabhängig von der Qualifikation [Assistenzarzt, Facharzt oder Neonatologe].

<b>Frankfurt</b>	<b>Erfahrung 1. Intubateur*</b>	<b>Erfahrung 2. Intubateur*</b>	<b>Erfahrung 3. Intubateur*</b>
Mittelwert	1,62	6,44	8,6
n	29	14	1

\*Angabe in Erfahrung in Jahren auf einer neonatologischen Intensivstation

Abbildung 14

Nach Erfahrung der einzelnen Qualifikationsgruppen aufgeteilt, hat ein Assistenzarzt in Marburg im Mittel eine Erfahrung von 1,18 Jahren, ein Facharzt eine Erfahrung von 2,38 Jahren und ein Neonatologe im Mittel eine Erfahrung von 9,75 Jahren auf einer neonatologischen Intensivstation. In Frankfurt haben ein intubierender Assistenzarzt im Mittel 0,41 Jahre, ein Facharzt 3,75 Jahre und ein Neonatologe im Mittel 11 Jahre Erfahrung auf einer neonatologischen Intensivstation.

	<b>Assistenzarzt</b>	<b>Facharzt</b>	<b>Neonatologe</b>
<b>Marburg</b>	1,18	2,38	9,75
n	44	4	20
<b>Frankfurt</b>	0,41	3,75	8,69
n	22	11	11

\*Angabe als Mittelwert der Erfahrung in Jahren auf einer neonatologischen Intensivstation

Abbildung 15

### 7.1.5 Intubationsdauer und Anzahl der Intubationsversuche

Im Durchschnitt wurde in Marburg nach 3 Versuchen in einer mittleren Intubationszeit von 7 Minuten [Median] intubiert. In Frankfurt konnten die

Patienten im Mittel nach 3 Versuchen und 4 Minuten [Median] erfolgreich intubiert werden.

	Marburg (n=52)	Frankfurt (n=30)
Anzahl Intubationsversuche Mittelwert	3,25	2,70
Anzahl Intubationsversuche Median	3 (2;4)	3 (1,25; 3)
Intubationszeit Mittelwert	8,29	5,07
Intubationszeit Median	7 (2;12,25)	4 (2; 7)

\*Angabe der Werte als Mittelwert, Median und jeweilige Quartile

Abbildung 16

Im Folgenden und in der statistischen Auswertung der Untersuchungsgruppen wird jede Intubation als „Fall“ betrachtet und nicht mehr danach unterschieden wie viele doppelt oder mehrfach eingeschlossene Patienten in der jeweiligen Untersuchungsgruppe auftauchen. Jede dokumentierte Intubation geht als einzelner Fall in die Auswertung ein.

## 7.2 Die Untersuchungsgruppen

Um den Einfluss der Medikation auf die Vitalparameter zu untersuchen, wurden auch die Intubationen ohne Medikation in die Auswertung miteingeschlossen. In den Prämedikationsregimes beider Kliniken gibt es die Option, bei ausbleibender Abwehr des Kindes die Intubation ohne Medikamentenapplikation durchzuführen. In die Gruppe der Intubationen ohne Prämedikation wurden ausschließlich Patienten aus Marburg eingeschlossen, da in Frankfurt keine dokumentierte Intubation ohne Prämedikation stattfand. Weitere Charakteristika der Untersuchungsgruppen:

	MR	OHNE	FFM	p
Anzahl der Intubationen	45	10	30	--
Geburtsgewicht (g)*	1380 (911)	1361 (691)	1563 (1108)	0,697
Tagesgewicht (g)*	1658 (851)**	1361 (691)	1648 (1068)	0,650
GA bei Geburt (SSW)***	29+2 (34,3)	29+6 (24,6)	30+3 (44,2)	0,636
GA bei Intubation (SSW)***	32+2 (33,6)	30+0 (24,6)	32+6 (39,2)	0,308
Geschlecht (m)	26 (57,8%)	4 (40%)	20 (66,7%)	0,346
Geschlecht (w)	19 (42,2%)	6 (60%)	10 (33,3%)	0,346

\*Angabe der Werte als Mittelwerte und Standardabweichung \*\*bei Tagesgewichte Marburg n=37 \*\*\*Angabe der SD in Tagen

Abbildung 17

Die Untersuchungsgruppen unterscheiden sich bzgl. der Merkmale GG [Geburtsgewicht], Tagesgewicht, GA [Gestationsalter] bei Geburt, GA bei Intubation und der Geschlechterverteilung nicht signifikant [ $p > 0,05$ ]. Die Werte für Geburtsgewichte und Tagesgewichte unterscheiden sich bei der Gruppe ohne

Medikamente [OHNE] nicht, da jede Intubation ohne Prämedikation am ersten Lebenstag durchgeführt wurde, wobei nur 7 von diesen 10 Intubationen im Rahmen der Erstversorgung durchgeführt wurden. Bei 3 dieser 10 Intubationen wurde die Indikation als elektiv/präoperativ beurteilt, obwohl sie am 1. LT jedoch nicht im Rahmen der Erstversorgung, stattfand. Der Grund für den Unterschied im Gestationsalter bei Geburt und bei Intubation um genau einen Tag ist, dass die Kinder bei Geburt zunächst mit dem Gestationsalter nach errechnetem Geburtstermin [ET] dokumentiert werden. In der internen Dokumentation in der Klinik befindet sich das Kind nach der Geburt am ersten Lebenstag. Somit addiert sich das postnatale Alter von einem Lebenstag zum Gestationsalter bei Geburt und ergibt diesen Unterschied. In der Gruppe MR wurde im Mittel nach 3,24 Versuchen erfolgreich intubiert, in der Gruppe OHNE nach 3,3 Versuchen. Bei der Gruppe FFM wurde im Mittel nach 2,7 Versuchen erfolgreich intubiert. In MR betrug die mittlere Intubationszeit 8,86 Minuten, in der Gruppe ohne Medikamente 5,9 Minuten und in FFM 5,07 Minuten.

	MR	OHNE	FFM
Intubationsversuche MW	3,24	3,30	2,70
Intubationsversuche Median	3 (2; 4)	3 (1,25; 3,75)	3 (1,25; 3)
Intubationszeit MW	8,86	5,90	5,07
Intubationszeit Median	7,5 (2,25;12,75)	6 (2,5; 8,75)	4 (2; 7)
Anzahl zur Auswertung n	42	10	30

\*Angabe der Werte als Mittelwert, Median und jeweilige Quartile, Angabe der Intubationszeit in Minuten

Abbildung 18

Dabei unterscheiden sich Untersuchungsgruppen hinsichtlich der mittleren Anzahl der Intubationsversuche nicht statistisch signifikant [ $p > 0,05$ ] siehe Anhang 14.6.4.

Bei der Intubationszeit zeigt sich bzgl. des Mittelwerts der Intubationsdauer ein signifikanter Unterschied zwischen MR und FFM [ $p = 0,0187506$ ], nicht in den beiden anderen Vergleichen der Gruppen.

Intubationsdauer	diff	lwr	upr	p adj
2-1	-2,9571429	-7,762117	1,8478311	0,3107544
3-1	-3,7904762	-7,0548130	-0,526139	<b>0,0187506</b>
3-2	-0,8333333	-5,81969	4,1530237	0,9160053

Abbildung 19

Hierbei wird die Differenz der Mittelwerte der Gruppen [diff], sowie die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls angegeben [lwr als untere und upr als obere Grenze]. Der p-Wert wurde für das multiple Testen adjustiert berechnet [p adj].

### 7.3 Auswertung der Vitalparameter

In der Auswertung wurden die Untersuchungsgruppen wie folgt benannt:

- 1 Marburg [MR]
- 2 ohne Medikation [OHNE]
- 3 Frankfurt [FFM]

Die Untersuchungszeitpunkte gliedern sich folgendermaßen:

Für alle Mittelwerte:

Base	Baseline
Med	Medikamentengabe
Intub	Intubation
T 5	Postintubation Min. 1-5
T 10	Postintubation Min. 6-10
T 15	Postintubation Min. 11-15
T 20	Postintubation Min. 16-20

Für alle Differenzen:

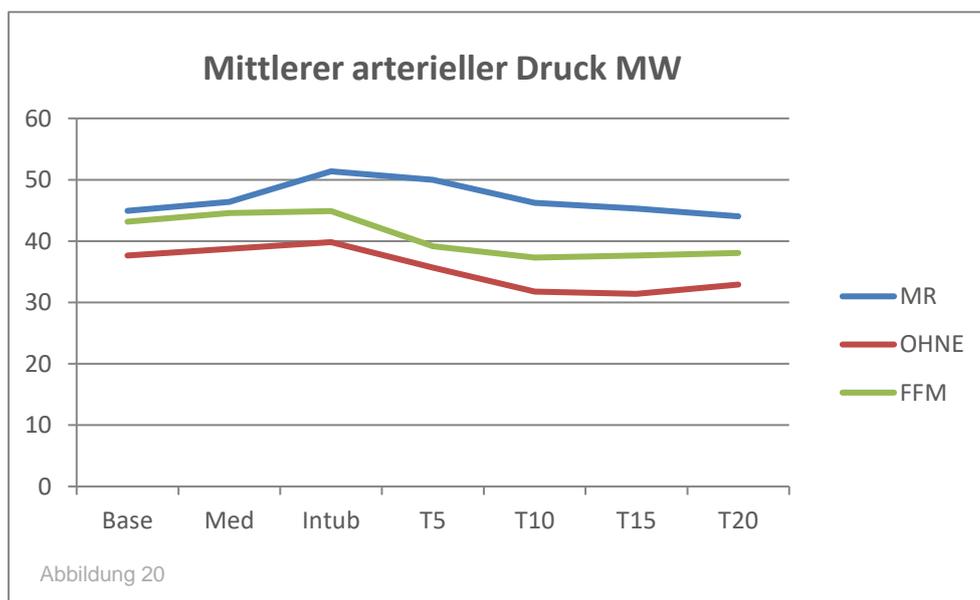
BM	Differenz Baseline zu Medikation
BI	Differenz Baseline zu Intubation
B5	Differenz Baseline zu Postintubation Min. 1-5
B10	Differenz Baseline zu Postintubation Min. 5-10
B15	Differenz Baseline zu Postintubation Min. 11-16
B20	Differenz Baseline zu Postintubation Min. 16-20

Daten zum Zeitpunkt Medikamentengabe liegen für die Gruppe ohne Medikamente nicht vor, für die grafische Darstellbarkeit wurde ein errechneter Mittelwert aus der Baseline und dem Wert bei Intubation zu Hilfe gezogen.

Für die errechneten Differenzen gilt, dass der Vergleich zwischen Medikamentengabe zur Baseline nur für die Gruppen MR und FFM durchgeführt werden konnte.

### 7.3.1 Mittlerer arterieller Druck [MAD]

Um den Mittleren arteriellen Druck [MAD] als Hauptzielparameter und dessen Verlauf bei der Intubation zu beobachten, wird zunächst der Mittelwert jeder Untersuchungsgruppe [MR, OHNE, FFM] zu jedem Untersuchungszeitpunkt in nachfolgender Grafik dargestellt. MR und FFM starten mit der Baseline bei 44,92 mmHg und 44,54 mmHg. Während der Intubation erfolgt der Anstieg in MR auf 51,37 mmHg und in FFM auf 39,83 mmHg. Die Baseline wird für MR im Nachbeobachtungsintervall T20 [44,04 mmHg] wieder erreicht und für FFM im Intervall T5. Bei der Gruppe FFM steigt der MAD MW zur Intubation weniger stark an als bei MR, unterschreitet die Baseline bereits ab T5 [39,14 mmHG] und erreicht die Baseline nicht bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums. Eine tabellarische Darstellung der Einzelwerte steht im Anhang zur Verfügung, siehe 14.6.1.1.



Dabei ergeben sich für den MAD beim Vergleich der Mittelwerte statistisch signifikante Unterschiede für den Zeitraum Intubation und die Nachbeobachtungsintervalle T5, T10, T15 und T20 zwischen den Gruppen OHNE und MR [2-1] und zwischen FFM und MR [3-1]. Die jeweiligen p-Werte

sind in folgender Tabelle dargestellt, die vollständige Tabelle ist im Anhang unter 14.6.1.2 zu finden.

<b>MAD MW Auszüge</b>	<b>diff</b>	<b>lwr</b>	<b>upr</b>	<b>p adj</b>
Intub				
2-1	-11,540914	-20,9791	-2,10272844	<b>0,012495</b>
3-1	-6,476708	-12,871868	-0,08154831	<b>0,0464654</b>
T 5				
2-1	-14,30754	-24,756484	-3,858595	<b>0,0044879</b>
3-1	-10,848651	-17,947311	-3,749991	<b>0,0013472</b>
T 10				
2-1	-14,452132	-23,277693	-5,62657	<b>0,0005605</b>
3-1	-8,90127	-14,941753	-2,860787	<b>0,0020583</b>
T15				
2-1	-13,878726	-23,07226	-4,68519	<b>0,0015924</b>
3-1	-7,605222	-13,86659	-1,343849	<b>0,0132831</b>
T 20				
2-1	-11,12994	-22,211404	-0,04847708	<b>0,0487717</b>

Abbildung 21

Da die MAD Werte physiologisch bedingt einer großen interindividuellen Schwankung unterworfen sind, wird die Veränderung des MAD in Relation zum Ausgangswert untersucht, um die Abweichungen zwischen den Gruppen besser beurteilen zu können. Dies zeigt, bei welcher Gruppe die Abweichungen des MAD von der Baseline im Mittel nach oben oder unten abweichen und in welchem Maß dies geschieht. Im Intervall Base, findet sich keine Differenz zum Baselinewert, alle Gruppen starten mit der Differenz auf der Nulllinie. Die Werte aller Gruppen steigen im Intervall Medikamentengabe im Vergleich zur Baseline an. Im Intervall Intubation ist der Unterschied trotz grafischer Eindringlichkeit statistisch nicht signifikant. Im Mittel weicht die Gruppe MR während der Intubation um 6,17 mmHg von der Baseline ab, die Gruppe FFM um 1,7 mmHg. Im Verlauf der Nachbeobachtungsintervalle Postintub 1-5 und 5-10 fällt die Differenz zur Baseline bei MR stetig bis knapp unterhalb der Baseline ab und stabilisiert sich dann um den Ausgangswert. Der Mittlere arterielle Blutdruck der Gruppen FFM und OHNE steigt zum Zeitpunkt der Intubation um ca. 2 mmHg an. Bis zum Intervall Postintub 5-10 sinken die Werte um -5,8 mmHg [FFM] und -5,9 mmHg [OHNE] im Vergleich zur Baseline ab.

Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums bleiben beide Gruppen FFM und OHNE unterhalb des Ausgangswertes. Eine Tabelle aller Einzelwerte ist im Anhang unter 14.6.1.3 zu finden.

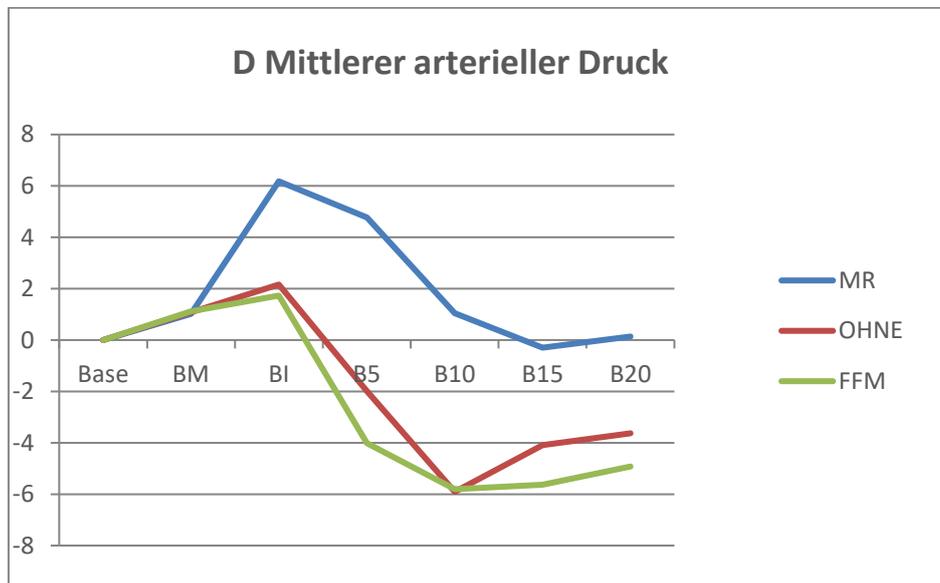


Abbildung 22

Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFM [3] und MR [1]. Dies gilt für die Differenzen des MAD zur Baseline im Intervall Postintub 1-5 [ $p=0,000277$ ], Postintub 5-10 [ $p=0,0063241$ ] und im Intervall Postintub 11-15 [ $p=0,0324776$ ]. Im Intervall Medikamentengabe, Intubation und Postintubation 16-20 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, der Vollständigkeit halber sind alle einzelnen Werte in der Tabelle D MAD unter 14.6.1.4 im Anhang aufgeführt. Im Vergleich zwischen der Gruppe OHNE und MR bzw. FFM ergeben sich für keinen Zeitpunkt statistisch signifikante Werte.

D MAD Auszüge	diff	lwr	upr	p adj
B5				
3-1	-8,78822	-13,891316	-3,6851243	<b>0,000277</b>
B10				
3-1	-6,853311	-12,039012	-1,66761	<b>0,0063241</b>
B15				
3-1	-5,33218	-10,299113	-0,3652481	<b>0,0324776</b>

Abbildung 23

Für die Beträge der Differenz des MAD zur Baseline fand sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt zwischen den drei Gruppen ein statistisch signifikanter

Unterschied. Die tabellarischen und grafischen Daten im Anhang unter 14.6.1.5 und 14.6.1.6 aufgeführt.

Die Schwankungsbreite [Differenz von maximalem und minimalem MAD] des MAD über den gesamt Untersuchungszeitraum beträgt für MR 28,3 mmHg, für die Gruppe OHNE 27 mmHg und für FFM 20,9 mmHg.

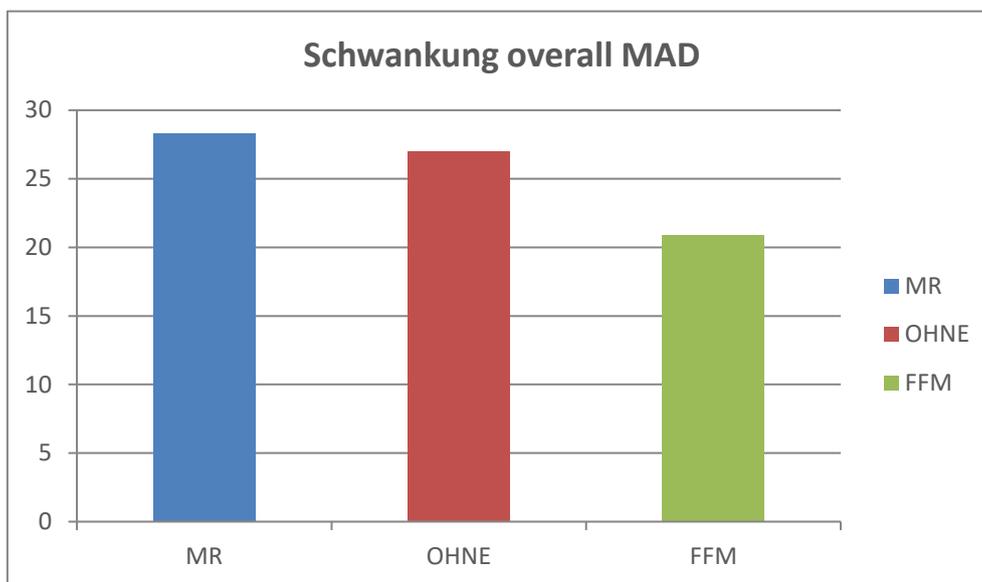


Abbildung 24

Dabei ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen MR und FFM, d.h. FFM schwankt mit dem Parameter MAD im gesamten Untersuchungszeitraum signifikant geringer als MR, nicht jedoch als die Gruppe OHNE. Für den Vergleich wurde der Mittelwert pro Gruppe herangezogen.

MAD Schwankung Overall	diff	lwr	upr	p adj
2-1	-1,333333	-10,69402	8,027357	0,9383148
3-1	-7,466667	-13,7776400	-1,155690	<b>0,0162285</b>
3-2	-6,133333	-15,91026	3,643589	0,2974576

Abbildung 25

### 7.3.2 Herzfrequenz

Beim Vergleich der Mittelwerte der Herzfrequenz über alle Untersuchungszeiträume zeigen sich ähnliche Werte für die Baseline. Dies wiederholt sich im Verlauf für die Gruppen FFM und OHNE, wobei sich ein kontinuierlicher Anstieg der HF in beiden Gruppen bis zum Nachbeobachtungsintervall Postintub 5-10 und im Anschluss daran ein Abfall zeigt. Bei der Gruppe MR fällt die HF im Mittel auf 140 bpm im Intervall Intubation ab und steigt im Anschluss stetig auf Werte oberhalb der Baseline.

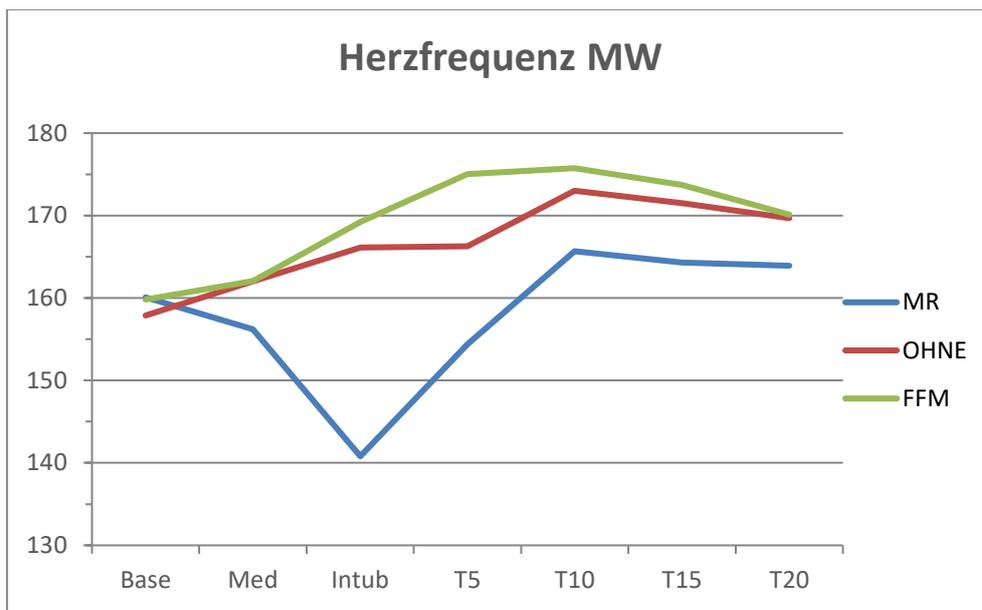


Abbildung 26

Dabei zeigt sich insbesondere bei der Baseline kein signifikanter Unterschied der drei Gruppen, wohingegen im Intervall Intubation für den Vergleich OHNE und MR [2-1] und auch für FFM und MR [3-1] statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. In den Nachbeobachtungsintervallen ergibt sich lediglich für T5 ein signifikanter Unterschied zwischen FFM und MR [3-1], im Anschluss ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede [vollständige Tabellen siehe Anhang 14.6.2.1 und 14.6.2.2].

HF MW Auszüge	diff	lwr	upr	p adj
Intub				
2-1	25,319314	9,273365	41,36526	<b>0,0008978</b>
3-1	28,415548	17,597371	39,23373	<b>&lt;0,0000001</b>
T 5				
3-1	20,637778	8,703195	32,57236	<b>0,0002561</b>

Abbildung 27

Vergleicht man analog zum MAD auch bei der Herzfrequenz die Abweichungen innerhalb der Untersuchungszeiträume von der Baseline, starten alle Kurven bei null. Während FFM und OHNE wie bei den absoluten MW ansteigen und im Anschluss nur leicht abfallen ohne den Ausgangswert zu erreichen, fällt die Gruppe MR steil ab und steigt ebenso steil auf Werte bis zu 5,6 bpm oberhalb der Baseline im Intervall Postintub 5-10 an. In keiner Gruppe wird bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums der Ausgangswert erreicht, alle drei Gruppen bleiben oberhalb des Ausgangswertes.

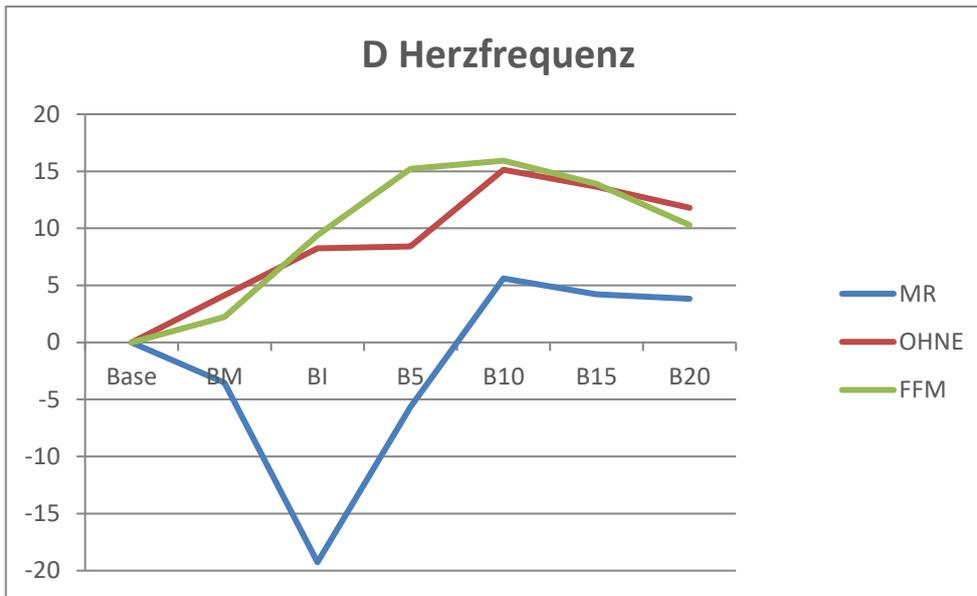


Abbildung 28

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich dabei für den Zeitraum Intubation für die Gruppen OHNE und MR [2-1] und für FFM und MR [3-1], außerdem ebenfalls für die Gruppen FFM und MR [3-1] für die Nachbeobachtungszeiträume Postintub 1-5 und 5-10. Für die Untersuchungszeiträume Medikamentengabe, Postintub 11-15 und 16-20 ergeben sich für keine Vergleiche statistisch signifikante Unterschiede, vollständige Tabelle siehe Anhang 14.6.2.4

D HF Auszüge	diff	lwr	upr	p adj
BI				
2-1	27,50462	11,29028	43,71896	<b>0,0003385</b>
3-1	28,66148	17,72978	39,59319	<b>0,0000001</b>
B5				
3-1	20,883712	9,908153	31,85927	<b>0,000056</b>
B10				
3-1	10,3200087	1,266895	19,37312	<b>0,0214482</b>

Abbildung 29

Die Schwankungsbreite der Herzfrequenz über den gesamten Untersuchungszeitraum, dabei wird die Baseline miteingeschlossen, beträgt für MR 95,9 bpm, für die Gruppe OHNE 66,4 bpm und für FFM 47,8 bpm.

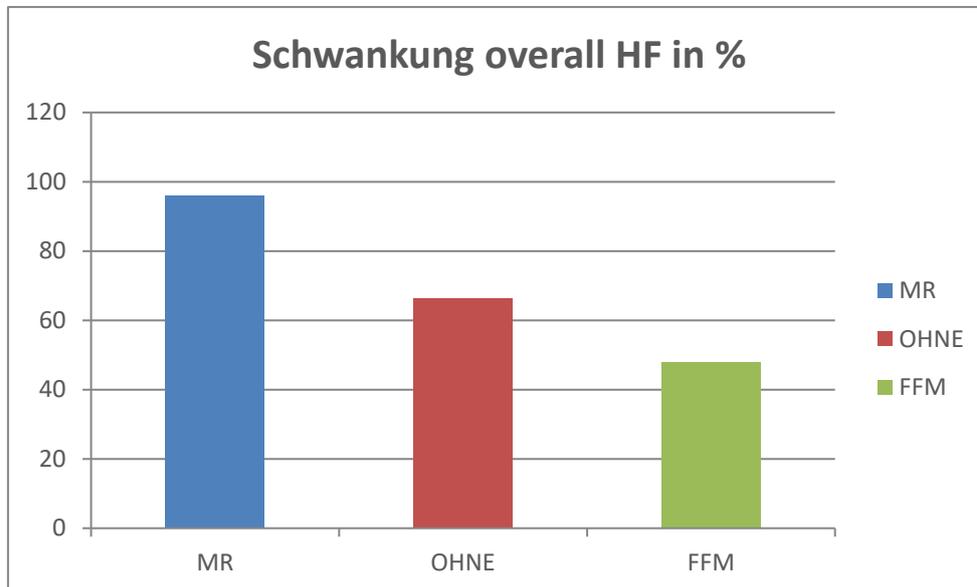


Abbildung 30

Dabei zeigt sich zwischen den beiden Gruppen FFM und MR [3-1] ein deutlich statistisch signifikanter Unterschied, nicht in den anderen Vergleichen.

Das bedeutet, in FFM schwankt die HF im gesamten Untersuchungszeitraum signifikant geringer als MR, nicht als die Gruppe OHNE. Dabei erfolgten die Berechnung der Schwankungsbreite und der Vergleich anhand des Mittelwerts einer Gruppe analog zum MAD.

HF Schwankung Overall	diff	lwr	upr	p adj
2-1	-29,53333	-57,34324	-1,72343	0,0347528
3-1	-48,13333	-66,8827700	-29,383900	<b>0,0000001</b>
3-2	-18,6	-47,6465	10,4465	0,282987

Abbildung 31

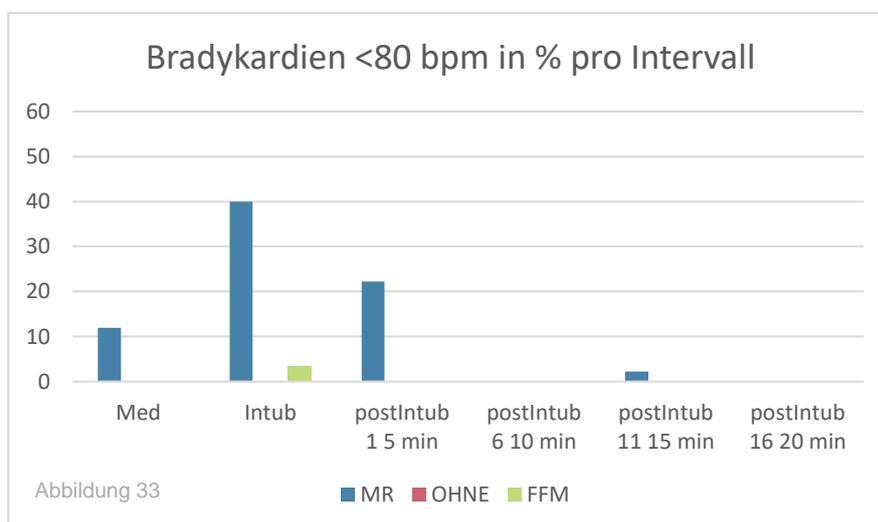
Die Aufstellung der Herzfrequenzabfälle [Abfall der minimalen HF auf <80 bpm] innerhalb der Untersuchungszeiträume [Medikamentengabe, Intubation, Nachbeobachtungsintervalle 1-5 min, 6-10 min, 11-15 min und 16-20 min] zeigt bei Patienten der Gruppe MR 34 Bradykardien, wobei sich eine Häufung während der Intubation findet. Bei Patienten der Gruppe OHNE ist keine Bradykardie aufgetreten, in der Gruppe FFM konnte das einmalige Auftreten einer Bradykardie im Intervall Intubation [minimale HF 78 bpm] beobachtet werden. In der Tabelle findet sich die Angabe in wieviel Prozent der beobachteten

Messungen eine Bradykardie im Untersuchungsintervall beobachtet wurde. Beispielsweise im Intervall Med in MR wurde fünf Mal von 42 Messwerten eine Bradykardie beobachtet, also in 12% der Fälle.

Bradykardien <80 bpm	Med min	Intub min	PostIntub 1 5 min	PostIntub 6 10 min	PostIntub 11 15 min	PostIntub 16 20 min	Summe
<b>MR</b>							
Bradykardie <80 bpm	5	18	10	0	1	0	34
Anzahl n=	42	45	45	45	45	45	
Bradykardie in %	12	40	22	0	2	0	
<b>OHNE</b>							
Bradykardie <80 bpm	--	0	0	0	0	0	0
Anzahl n=	--	10	10	10	10	10	
Bradykardie in %	--	0	0	0	0	0	
<b>FFM</b>							
Bradykardie <80 bpm	0	1	0	0	0	0	1
Anzahl n=	30	30	30	30	30	30	
Bradykardie in %	0	3	0	0	0	0	

Abbildung 32

Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße wird der Vergleich der prozentual aufgetretenen Bradykardien pro beobachteter Intubation im jeweiligen Untersuchungsintervall in folgender Grafik veranschaulicht. Im Intervall Med sind in 12% aller Messungen bei MR Bradykardien beobachtet worden, im Intervall Intub in 40% aller Messungen und im Intervall PostIntub 1-5 min in 22%, sowie im Intervall PostIntub 11-15 min in 2% der Messungen. Für FFM wurde im Intervall Intub in 3% der Messungen eine Bradykardie beobachtet, sonst in keinem Intervall. Für die Gruppe OHNE wurden keine Bradykardie beobachtet.



Bezogen auf die 34 beobachteten Bradykardien in MR, fanden 15% der Bradykardien während der Medikation statt, 53% während der Intubation und 29% ereigneten sich während der ersten fünf Minuten im Nachbeobachtungszeitraum. 3% der Bradykardien fanden sich im weiteren Nachbeobachtungszeitraum.

	Med min	Intub min	PostIntub 1 5 min	PostIntub 6 10 min	PostIntub 11 15 min	PostIntub 16 20 min
Bradykardien in %	15	53	29	0	3	0

Abbildung 34

Beim Auftreten der Bradykardien zeigt sich im Vergleich zwischen den Gruppen OHNE und MR [2-1] mit  $p=0,007$  und zwischen den Gruppen FFM und MR [3-1] mit  $p= 0,01819$  ein statistisch signifikanter Unterschied. Dieser Vergleich wurde mit dem Pairwise Wilcoxon Rank Test in „R“ [Version s.o.] für nichtparametrische Variablen durchgeführt.

Summe Bradykardie <80 bpm pro Pat und Gruppe	p
2-1	<b>0,007</b>
3-1	<b>0,01819</b>
3-2	0,603

Abbildung 35

Betrachtet man in gleicher Weise das Auftreten von Tachykardien [Anstieg der maximalen HF auf über 180 bpm] ergibt sich folgende Aufstellung. In der Gruppe MR sind im gesamten Beobachtungszeitraum 59 Tachykardien >180 bpm beobachtet worden. Prozentual im Intervall ergibt sich für das Intervall Medikation bei 42 gemessenen Werten und neunmalig aufgetretener HF > 180 bpm in 21% eine Tachykardie. Im weiteren Verlauf bleibt der Wert bei der Gruppe MR bei ca. 20%, abgesehen vom Intervall PostIntub 11-15 min mit 29%. Die Gruppe OHNE pendelt mit den aufgetretenen Tachykardien pro Untersuchungsintervall kontinuierlich zwischen 30% und 40%. In der Gruppe FFM zeigt sich zu Beginn eine Häufigkeit von 27% im Intervall Medikation, dann findet sich ein Anstieg auf 47% bei Intubation und schließlich ein Spitzenwert mit 53% im Intervall PostIntub 1-5 min und anschließend ein kontinuierlicher Rückgang.

Tachykardien >180 bpm	Med max	Intub max	PostIntub 1 5 min	PostIntub 6 10 min	PostIntub 11 15 min	PostIntub 16 20 min	Summe
<b>MR</b>							
Tachykardie >180 bpm	9	8	10	10	13	9	59
Anzahl n=	42	45	45	45	45	45	
Tachykardie in %	21	18	22	22	29	20	
<b>OHNE</b>							
Tachykardie >180 bpm	--	4	3	4	3	4	18
Anzahl n=	--	10	10	10	10	10	
Tachykardie in %	--	40	30	40	30	40	
<b>FFM</b>							
Tachykardie >180 bpm	8	14	16	13	12	9	72
Anzahl n=	30	30	30	30	30	30	
Tachykardie in %	27	47	53	43	40	30	

Abbildung 36

Zur besseren Vergleichbarkeit bei unterschiedlicher Gruppengröße ist im Folgenden das prozentuale Auftreten einer Tachykardie für jedes Intervall grafisch dargestellt. Dabei überwiegt das Auftreten von Tachykardien in der Gruppe FFM verglichen mit MR für jedes Intervall deutlich, die Werte für FFM und die Gruppe OHNE liegen näher beieinander.

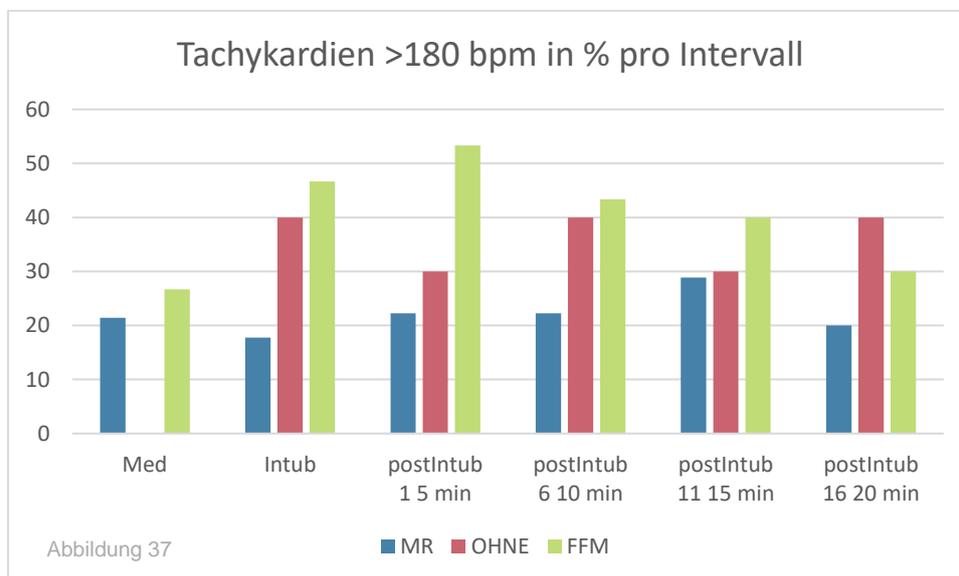


Abbildung 37

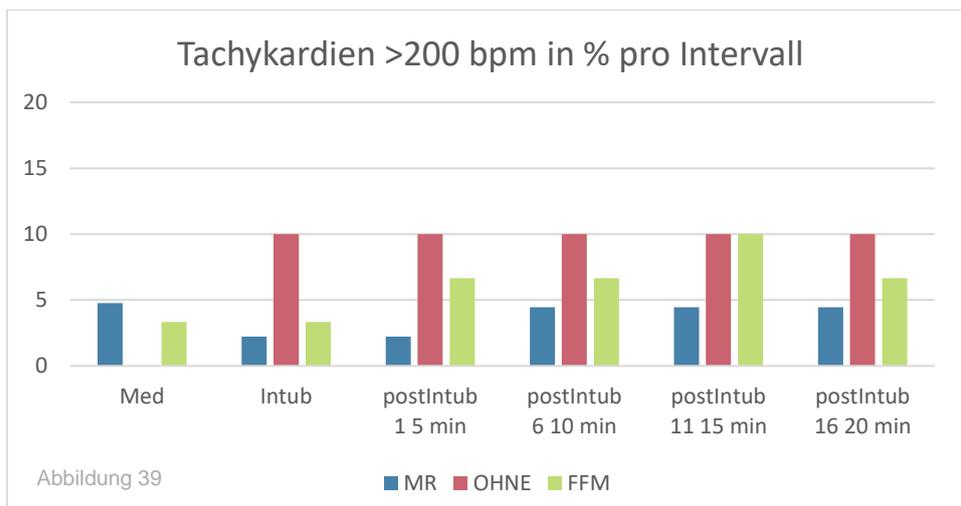
Es ergibt sich für die Häufigkeit des Auftretens einer Tachykardie >180 bpm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen. Die Tabelle mit p-Werten ist im Anhang unter 14.6.2.7 zu finden.

Aufgrund der Uneinigkeit in der Literatur sowie unter Experten darüber, ab welchem oberen Grenzwert die Herzfrequenz bei Früh- und Neugeborenen als Tachykardie gewertet werden kann, erfolgt ebenfalls die Auswertung nach Auftreten einer Tachykardie >200 bpm. Dabei zeigt sich analog zur Häufigkeit einer Bradykardie <80 bpm und einer Tachykardie >180 bpm folgende Häufigkeit: In der Gruppe MR tritt über alle Intervalle hinweg unter allen Messungen zehnmalig eine HF >200 bpm auf. Dies verteilt sich gleichmäßig mit 2-5% pro Intervall, siehe untenstehende Tabelle. In der Gruppe OHNE zeigt sich eine konstante Häufigkeit von 10%igem Auftreten einer Tachykardie pro Intervall, wobei es sich dabei jeweils um denselben Patienten handelt, der mit seiner maximalen HF in jedem Untersuchungsintervall über 200 bpm lag. In der Gruppe FFM traten insgesamt 11 beobachtete Tachykardien auf. Dabei finden sich in 3% der Werte in den Intervallen Medikation und Intubation eine Tachykardie und in jeweils 7% der Fälle für die Intervalle PostIntub 1-5 min, PostIntub 6-10 min und PostIntub 16-20 min. Der höchste prozentuale Wert findet sich im Intervall PostIntub 11-15 mit 10% aller gemessenen Werte.

Tachykardien >200 bpm	Med	Intub	PostIntub 1 5 min	PostIntub 6 10 min	PostIntub 11 15 min	PostIntub 16 20 min	Summe
<b>MR</b>							
Tachykardie >200 bpm	2	1	1	2	2	2	10
Anzahl n=	42	45	45	45	45	45	
Tachykardie in %	5	2	2	4	4	4	
<b>OHNE</b>							
Tachykardie >200 bpm	--	1	1	1	1	1	5
Anzahl n=	--	10	10	10	10	10	
Tachykardie in %	--	10	10	10	10	10	
<b>FFM</b>							
Tachykardie >200 bpm	1	1	2	2	3	2	11
Anzahl n=	30	30	30	30	30	30	
Tachykardie in %	3	3	7	7	10	7	

Abbildung 38

Die grafische Darstellung des prozentualen Auftretens einer Tachykardie <200 bpm zeigt ein häufigeres Auftreten in der Gruppe FFM als in MR. Für die Gruppe OHNE ist zu beachten, dass in jedem Intervall derselbe Patient für die einzige Tachykardie >200 bpm, die bei einem Kollektiv von n=10 mit 10% einen starken Einfluss hat, verantwortlich ist.



Auch die Unterschiede im Auftreten von Tachykardien >200 bpm im Vergleich der drei Gruppen weisen nach Auswertung durch den Pairwise Wilcoxon Rank Test keine statistische Signifikanz auf, Tabelle mit p-Werten siehe Anhang 14.6.2.8.

### 7.3.3 Sauerstoffsättigung

Bei der Sauerstoffsättigung starten die Gruppen mit unterschiedlichem Niveau der Baseline. In der Gruppe OHNE mit 82%, in der Gruppe MR bei 86% und bei der Gruppe FFM bei 92%. Der Kurvenverlauf von FFM zeichnet sich durch einen Abfall auf 81% im Intervall Intub aus, dem ein Anstieg und ein Einpendeln auf Baselineniveau folgt, ebenso beim Kurvenverlauf von MR, hier erfolgt ein Abfall auf 79% im Intervall Intub. Zum Zeitpunkt T5 überschreitet die Gruppe FFM bereits den Baselinewert, was bei MR ab T10 der Fall ist. Anschließend pendeln sich beide Gruppen leicht oberhalb des Ausgangswertes ein. Die Gruppe OHNE verläuft im kontinuierlichen Anstieg bezogen auf den Ausgangswert und überkreuzt die Gruppe MR bereits bei T5.

CAVE: wie bereits zuvor beschrieben ist der Wert im Intervall Med der Gruppe OHNE lediglich ein „virtueller“ Wert als Mittelwert aus Baseline und Intubation, der der grafischen Darstellbarkeit geschuldet ist.

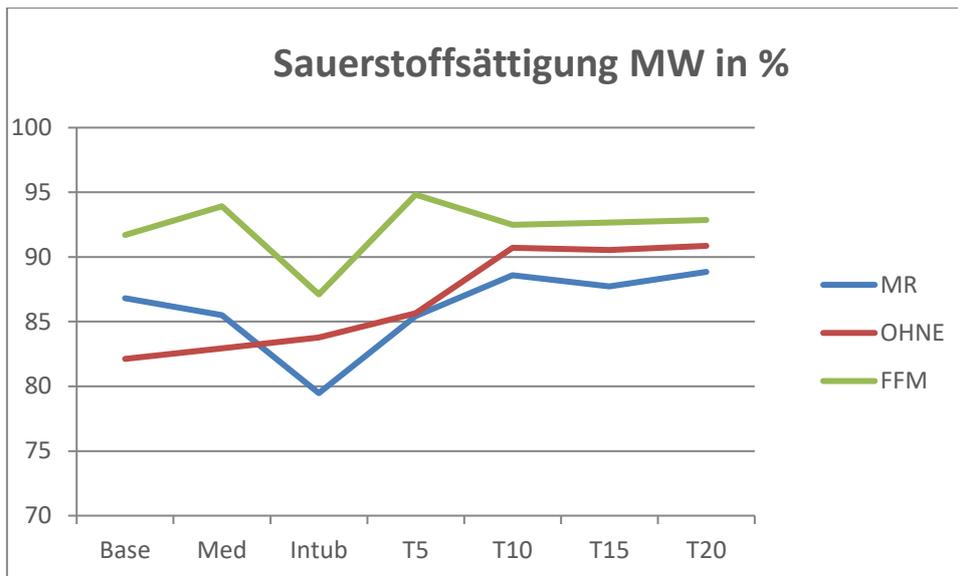


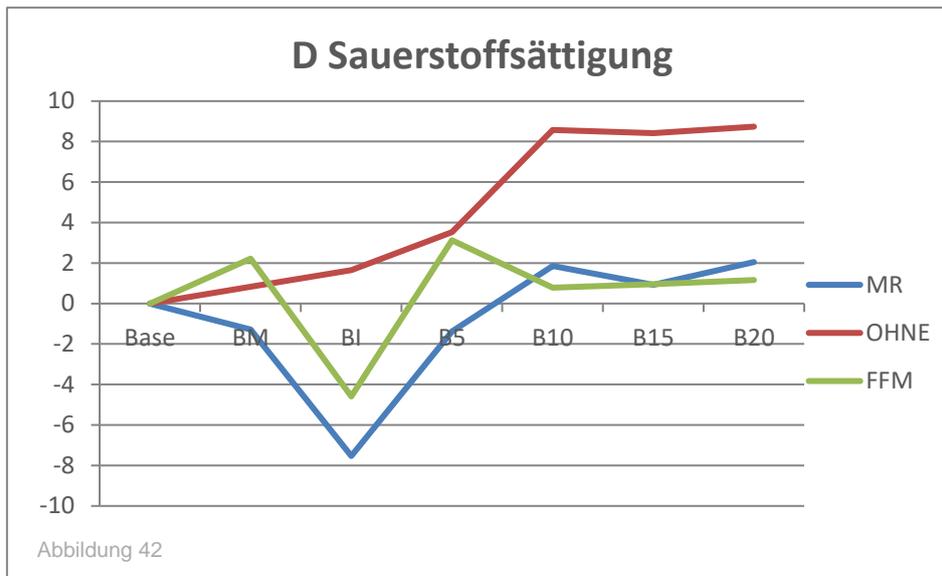
Abbildung 40

Bereits für die Baseline ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede für den Vergleich zwischen FFM und MR [3-1] und FFM und OHNE [3-2]. Fortgesetzt wird dieser signifikante Unterschied für die Gruppen FFM und MR [3-1] für die Untersuchungszeitpunkte Medikation, Intubation, sowie T5. Dabei ergibt sich für T5 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied für FFM und OHNE [3-2]. Vollständige Tabelle der Einzelwerte siehe 14.6.3.1 und der p-Werte siehe Anhang 14.6.3.2.

SpO2 MW Auszüge	diff	lwr	upr	p adj
Base				
3-1	4,89616	0,1996289	9,592691	<b>0,0390346</b>
3-2	9,573096	2,2972615	16,84893	<b>0,0065621</b>
Med				
3-1	8,411588	4,309979	12,5132	<b>0,0001146</b>
Intub				
3-1	7,635581	1,31765	13,95351	<b>0,0137409</b>
T 5				
3-1	9,4033333	4,358891	14,447775	<b>0,0000791</b>
3-2	9,1666667	1,35185	16,981483	<b>0,0173391</b>

Abbildung 41

Betrachtet man wie zuvor bei MAD und HF auch die Differenzen der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte zur Baseline, so ergeben sich für die Gruppen MR und FFM deutliche Abweichungen nach unten im Intervall Intubation, bevor sie sich leicht oberhalb des Ausgangswertes einpendeln. Anders bei der Gruppe OHNE, die bezogen zum Ausgangswert deutlich unterhalb der anderen Gruppen liegt und einen kontinuierlichen Anstieg zeigt.



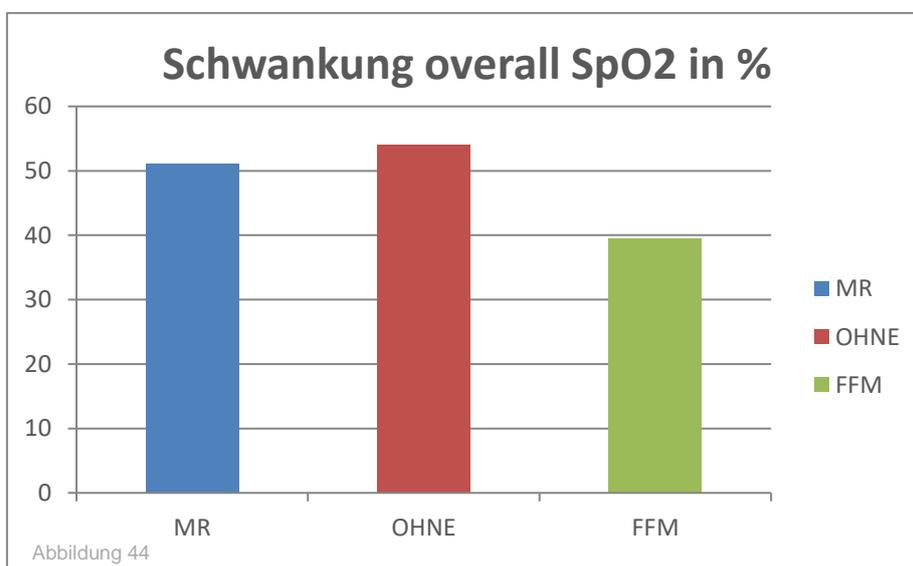
Dabei zeigt sich im Intervall Postintubation 16-20 eine statistisch signifikante Abweichung der Gruppen FFM und OHNE [3-2], die vollständige Tabelle findet sich im Anhang unter 14.6.3.4.

D SpO2 Auszüge	diff	lwr	upr	p adj
B20				
3-2	-7,569763	-14,601988	-0,5375372	<b>0,0318418</b>

Abbildung 43

Für den Betrag der Abweichung der Sauerstoffsättigung zur Baseline ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. Grafische Darstellung und die Tabellen finden sich im Anhang unter 14.6.3.5 und 14.6.3.6.

Vergleicht man die Schwankungsbreite der Sauerstoffsättigung über den ganzen Untersuchungszeitraum, zeigt sich für MR eine Schwankungsbreite von 51%, für die Gruppe OHNE und für FFM von 54% und von knapp 40%.



Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFM und MR [3-1] mit  $p=0,0373119$ , nicht für die anderen beiden Vergleiche [2-1 und 3-1].

SpO2 Schwankung Overall	diff	lwr	upr	p adj
2-1	3,011111	-13,35786	19,3800807	0,8993193
3-1	-11,588889	-22,6248500	-0,552932	<b>0,0373119</b>
3-2	-14,6	-31,69683	2,4968312	0,1095266

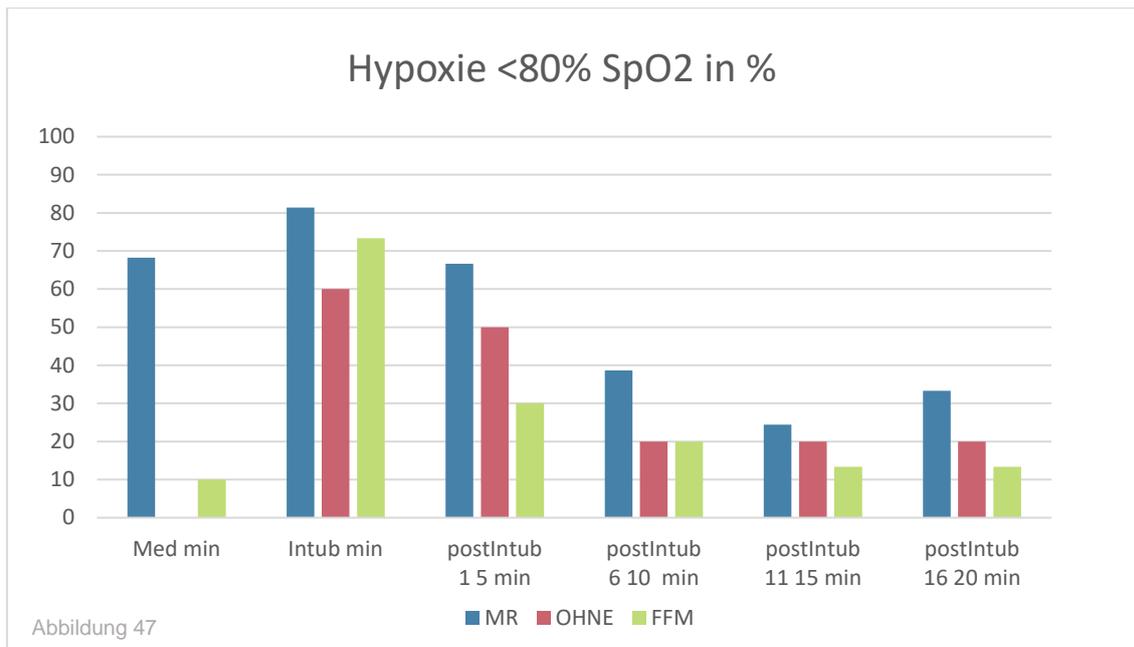
Abbildung 45

Für die Häufigkeit der Hypoxieereignisse [minimaler Abfall auf  $<80\%$  SpO<sub>2</sub>] fanden sich in der Gruppe MR im Intervall Medikation in 68% der Fälle [in 41 von 68 gemessenen Werten] Hypoxien, im Intervall Intubation in 81%, weitere Werte siehe Tabelle. In der Gruppe OHNE zeigten sich im Intervall Intubation in 60% der Fälle minimale Sauerstoffsättigungen unter 80%, bei den Patienten dieser Gruppe zeigt sich im Verlauf ein stetiger Rückgang der Hypoxien. In der Gruppe FFM findet sich das deutliche Maximum der Hypoxiehäufigkeit im Intervall Intubation mit 73% der beobachteten Messwerte.

Hypoxie $<80\%$	Med	Intub	PostIntub 1 5 min	PostIntub 6 10 min	PostIntub 11 15 min	PostIntub 16 20 min
MR						
Hypoxie	28	35	30	17	11	15
Anzahl Werte	41	43	45	44	45	45
Hypoxie rel	68	81	67	39	24	33
OHNE						
Hypoxie	--	6	5	2	2	2
Anzahl Werte	--	10	10	10	10	10
Hypoxie rel	--	60	50	20	20	20
FFM						
Hypoxie	3	22	9	6	4	4
Anzahl Werte	30	30	30	30	30	30
Hypoxie rel	10	73	30	20	13	13

Abbildung 46

Betrachtet man die grafische Darstellung des prozentualen Auftretens einer Hypoxie im jeweiligen Intervall im Vergleich zwischen den drei Gruppen, zeigt sich für alle Gruppen das maximal häufige Auftreten von Hypoxien unter 80% SpO<sub>2</sub> für das Intervall Intubation. Vergleicht man die drei Gruppen über alle Intervalle hinweg, liegen die Werte für die Gruppe MR über denen der anderen beiden Gruppen. D.h. in der Gruppe MR ist über alle Intervalle hinweg die prozentuale Häufigkeit an gemessenen Sauerstoffsättigungsabfälle  $<80\%$  bezogen auf die Anzahl der Messwerte höher.



Für das Auftreten einer Hypoxie im gesamten Beobachtungszeitraum findet sich zwischen FFM und MR [3-1] ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit dem Pairwise Wilcoxon Rank Test durchgeführt mit „R“ [Version siehe oben] mit  $p=0,00033$ , nicht für den Unterscheid zwischen den anderen Gruppen.

Summe Hypoxie <80% pro Pat und Gruppe	p
2-1	0,06889
3-1	<b>0,00033</b>
3-2	0,84492

Abbildung 48

## 7.4 Ergebnisse im Überblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Bzgl. der Patientencharakteristika für GG, Tagesgewicht, GA bei Geburt, GA bei Intubation und für das Verhältnis m:w gibt es zwischen den Gruppen MR, OHNE und FFM keine signifikanten Unterschiede. Was die Intubation betrifft, ist nur der Vergleich FFM und MR bzgl. der Dauer der Intubation [5,07 min vs. 8,86 min] statistisch signifikant. In der Anzahl der Intubationsversuche unterscheiden sich die drei Gruppen nicht signifikant. Beim Hauptzielparameter Mittelwert des MAD unterscheidet sich die Baseline der drei Gruppen nicht signifikant, wohl aber die Werte der Gruppen FFM und MR [3-1] und der Gruppen OHNE und MR [2-1] für die Zeiträume Intubation bis T15 stets signifikant. Dabei liegen die Werte der Gruppe MR kontinuierlich über denen, der beiden anderen Gruppen. Die Differenz des MAD zur Baseline zeigt statistisch signifikante Unterschiede für die Intervalle B5 bis

B15 für die Gruppen FFM und MR, nicht für die anderen Gruppenvergleiche, wobei MR Abweichungen nach oben [MAD zur Baseline] und FFM Abweichungen nach unten [MAD zur Baseline] aufweist. Auch in der Schwankungsbreite des MAD über den gesamten Untersuchungszeitraum gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen MR und FFM [28,3 mmHg vs. 20,9 mmHg]. Beim Parameter HF unterscheidet sich im Mittelwert die Baseline der drei Gruppen nicht signifikant. Die Gruppen FFM und MR [3-1] und die Gruppen OHNE und MR [2-1] weisen beim Mittelwert für das Intervall der Intubation statistisch signifikante Unterschiede auf [MR=140bpm, OHNE=166bpm und FFM=169bpm]. Der signifikante Unterschied bleibt im Intervall T5 für die Gruppen FFM und MR [154 mmHg vs. 175 mmHg] bestehen. Auch bei der Differenz der HF zur Baseline ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen FFM und MR [3-1] für die Intervalle B1, B5 und B10 [Grafik siehe oben], nur für das Intervall B1 zeigt sich eine statistische Signifikanz für die Gruppen OHNE vs. MR. In der Schwankungsbreite unterscheiden sich die Werte für die Herzfrequenz MR und FFM [95,9 bpm vs. 47,8 bpm] statistisch signifikant. Im Vergleich bezüglich des Auftretens von Bradykardien über den gesamten Untersuchungszeitraum ergibt sich für die Gruppen FFM und MR und für die Gruppen OHNE und MR ein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Unterschied der Häufigkeit von Tachykardien fand sich zwischen keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied. Bezüglich der Sauerstoffsättigung konnte bei der Baseline des Mittelwerts für die Gruppen FFM und MR [3-1] und die Gruppen FFM und OHNE [3-2] ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Außerdem fanden sich signifikante Unterschiede für die Gruppen FFM und MR für die Intervalle Intubation und T5 und für die Gruppen FFM und OHNE für das Intervall T5. Für die Differenz der Sauerstoffsättigung zur Baseline konnte im Intervall B20 ein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen FFM und OHNE [3-2] gefunden werden. Bei der Schwankungsbreite der Sauerstoffsättigung zeigt sich wiederholt, wie schon zuvor bei der Schwankungsbreite von MAD und HF, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFM und MR [3-1], wobei MR um 51 Prozentpunkte und FFM um 40 Prozentpunkte an SpO<sub>2</sub> schwankt.

Im Auftreten von Hypoxien <80% ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FFM und MR [3-1], nicht im Vergleich der anderen

Gruppen, wobei das Auftreten einer Hypoxie in MR zu jedem Untersuchungszeitpunkt prozentual überwiegt.

Insbesondere bei der Schwankungsbreite unterscheiden sich FFM von MR in allen drei gemessenen Vitalparametern MAD, HF und SpO<sub>2</sub> statistisch signifikant, wobei die Gruppe MR stets eine höhere Schwankungsbreite aufweist.

## 8 Diskussion

---

### 8.1 Prüfung der Nullhypothesen

Als Antwort auf die Frage der Primärhypothese dienen die Ergebnisse bzgl. des Mittelwertes des MAD: aufgrund statistisch signifikanter Unterschiede muss die Nullhypothese verworfen werden. Während der Intubation kommt es in den verglichenen Perinatalzentren bei unterschiedlichen Prämedikationsleitlinien zu signifikant unterschiedlichen Schwankungen des Mittleren arteriellen Blutdruckes. Auch das Maß der Schwankungsbreite des MAD über den ganzen Untersuchungszeitraum stützt dieses Ergebnis. Für die Sekundärhypothese muss anhand der Ergebnisse für die Parameter HF und SpO<sub>2</sub> die Nullhypothese ebenfalls verworfen werden. Es kommt für die HF im Vergleich der unterschiedlichen Prämedikationsregime zu statistisch signifikanten Unterschieden. Außerdem lassen sich signifikante Unterschiede bzgl. der Schwankungsbreite der HF insgesamt feststellen, wobei die Gruppe MR mehr schwankt als FFM. Ebenfalls statistisch signifikant sind die Unterschiede für die Mittelwerte von der SpO<sub>2</sub> der Gruppen FFM und MR, wie auch die Schwankungsbreite der SpO<sub>2</sub>. Bzgl. der Anzahl der Intubationsversuche gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der drei Gruppen, die Intubationsdauer unterscheidet sich statistisch signifikant. Das bedeutet, dass die Nullhypothese hinsichtlich der Intubationsversuche zu verwerfen ist und hinsichtlich der Anzahl der Intubationsdauer nicht. Im Vorfeld der Studie wurde über die Primär- und Sekundärhypothesen hinaus ein erwarteter Erkenntnisgewinn formuliert, im Rahmen der Studie überprüfen, wie gut das etablierte Monitoring in der Praxis funktioniert. Im Rahmen der Durchsicht der Videoaufnahmen und auch im Rahmen der Datenauswertung auf, wie häufig trotz Monitorüberwachung Pausen in der Messung der Vitalparameter auftreten, ohne dass dies zeitnah bemerkt und behoben wird. In Frankfurt konnten 21 von 55 dokumentierten Patienten, in Marburg 12 von 75 dokumentierten Patienten aufgrund unvollständiger Daten nicht in die Studie einfließen. Bisher gibt es keine Einwilligung des medizinischen Personals oder der Patienten/Eltern, die Videos für interne Schulungszwecke zu verwenden. Bei einer weiteren Studie sollte im Vorfeld über eine Erweiterung des Einverständnisses in diese Richtung

nachgedacht werden. Das Verhalten und die Abläufe in der Intubationssituation im Nachhinein beobachten und analysieren zu können, eignet sich gut zur Verbesserung der Prozess- und Ergebnisqualität um eine Verbesserung der Patientenversorgung zu erwirken. Nachdem jedes der beiden Perinatalzentren die Intubationsdauer, die Versuchsanzahl und die physiologischen Veränderungen durch Monitoring der Vitalparameter erfasst hat, fallen Unterschiede auf. Insbesondere muss Häufigkeit für das Auftreten von Bradykardien und der Unterschied in der Sauerstoffsättigung im Vergleich diskutiert werden. Dies kann im Rahmen des Qualitätszirkels der hessischen Neonatologen oder in einem anderen Expertengremium erfolgen.

## **8.2 Einordnung der Methode in die allgemeine Studienlage**

Die Herausforderungen bei der Durchführung von Studien um eine optimale Medikamentenkombination zu finalisieren sind vielfältig: heterogene Untersuchungsgruppen, geringe Fallzahlen, objektivierbare und gleichzeitig praktikable Lösungen für die Erhebung der Parameter zu finden. Es können unterschiedliche Parameter erhoben werden, um die Stressreaktion des Neugeborenen während der Intubation zu erfassen. Hierzu gehören der Blutdruck, intrakranieller Druck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, auch endokrine Parameter wie Cortisollevel, Wachstumshormon, Katecholaminfreisetzung (ANAND, HICKEY, 1987; QUINN et al., 1998) oder metabolische Marker wie Blutzuckerspiegel oder Schmerzscores (PEREIRA E SILVA et al., 2007). Intubationszeit und Anzahl der Intubationsversuche (CHOONG et al., 2010) werden ebenfalls zur Beurteilung herangezogen. Aufgrund der hohen Anzahl möglicher Medikamentenkombinationen (z.B. stehen als Opioide Morphin, Fentanyl und Remifentanyl zur Verfügung), sind die vorhandenen Studien oft nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. Um Stärken und Schwächen unserer Studie einzuordnen, erfolgt in diesem Abschnitt ein Vergleich und teils eine Abgrenzung zum methodischen Vorgehen anderer Studien.

### 8.2.1 Homogenität im Patientenkollektiv

Unsere Studie vergleicht 3 Untersuchungsgruppen miteinander: MR, OHNE und FFM. Die Annahme in beiden Zentren [Marburg und Frankfurt] würden ähnlich viele Patienten ohne Prämedikation intubiert, erwies sich als falsch, da die Gruppe OHNE ausschließlich aus Patienten des Zentrums Marburg besteht. Dies ist für alle statistischen Auswertungen als erheblicher Selection Bias zu betrachten, obwohl sich bei den Charakteristika der Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben. Die Patienten werden aufgrund mangelnder Abwehr in die Gruppe OHNE selektiert, was einer Einschränkung der körperlichen Konstitution mit motorischer Hypotonie oder erheblich angestrenzter Atem- und Kreislaufarbeit mit fehlender Kompensation gleichkommt. Die Vitalparameter einer so selektierten Gruppe mit einer anderen zu vergleichen kann nur limitierte und kaum übertragbare Aussagen liefern. Diese selektierten Patienten sollten entweder auch prämediziert werden, oder von einer Auswertung ausgenommen werden. Betrachtet man die Selektion des Patientenkollektives andere Studien, fällt ebenfalls eine große Diversität innerhalb der Kollektive und daher eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse bzw. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf. So schließen (NAULAERS et al., 1997) in ihrer Kohortenstudie von n=18 Patienten mit Komorbiditäten wie angeborenem zyanotischen Herzfehler, Respiratory Distress Syndrom [RDS] mit pulmonaler Hypertonie oder auch Patienten mit Bronchopulmonaler Dysplasie [BPD] ein. In anderen Fällen sind die Patientenkollektive homogener, wie bei (BHUTADA et al., 2000), die an 30 reifen Neugeborenen Thiopental als Prämedikation gegen Placebo testeten. Dabei fehlt die Übertragbarkeit auf Frühgeborene. (BADIEE et al., 2013) schlossen n=40 Patienten ein. Ausgeschlossen wurden bei dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie Patienten, mit mehr als drei erfolglosen Intubationsversuchen (BADIEE et al., 2013). Auch unser Studienkollektiv ist bzgl. Gestationsalter, Geburtsgewicht und Erfahrung der Intubateure heterogen. Daher sind unsere Ergebnisse in ihrer Aussagekraft ebenso eingeschränkt wie die, der zuvor genannten Studien. Die Komorbiditäten wurde bei uns als Nebenkriterien erhoben. Die Angaben, um das Kollektiv deskriptiv zu erörtern, konnten aufgrund der erheblichen Unvollständigkeit und ohne zeitliche Zuordnung, nicht in die Auswertung aufgenommen werden.

### 8.2.2 Indikation zur Intubation

In unserer Studie wurde der Unterschied zwischen der primären, bei Erstversorgung erfolgten, und der sekundären, nicht im Rahmen der Erstversorgung stattgehabten, elektiven Intubation gemacht. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Notfallintubation bevorstand, um eine Verzögerung aufgrund des nötigen Aufbaus der Studiendokumentation zu vermeiden. Im Gegensatz zu anderen Autoren können wir nicht anführen in wie vielen unserer beobachteten Intubationen es sich um eine Reintubation handelt, da diese Information nicht erhoben wurde. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine primäre Intubation, also eine Intubation am zuvor nicht invasiv beatmeten Patienten. Bei (BHUTADA et al., 2000) handelt es sich in 24 von 30 beobachteten Intubation um Reintubationen von orotracheal auf nasotracheal. Dies determiniert die Vergleichbarkeit mit einem Kollektiv aus primären Intubationen, da vagale Reize bei bereits liegendem Tubus die Vitalparameter modulieren können. Außerdem wurde in unserer Studie nicht die konkrete klinische Indikation zur Intubation erhoben, z.B. Apnoe und Bradykardie, respiratorische Erschöpfung, wie bspw. bei (CALDWELL, WATTERBERG, 2015), was die Anwendbarkeit unserer Ergebnisse für unterschiedliche Indikationen, für unterschiedliche Patientenmorbidityäten beschränkt.

### 8.2.3 Präoxygenierung

Die Information, welche Sauerstoffzufuhr Patienten vor Intubation erhielten oder ob bereits eine CPAP-Beatmung vorlag, wurden in unserer Studie nicht erhoben. Außerdem wurden in den Gruppen MR und OHNE die Patienten zunächst nur mit Raumluft bzw. unbekannter vorbestehender höherer FiO<sub>2</sub> und Maskenbeatmung stabilisiert. Stellte sich darunter keine Besserung ein, wurde mit langsam gesteigerter FiO<sub>2</sub> beatmet. In Frankfurt sieht die Richtlinie vor, Patienten je nach Sauerstoffsättigung mit zunehmender FiO<sub>2</sub> bei der Maskenbeatmung zu stabilisieren. Ob beide Kliniken ähnlich liberal bei der Steigerung der FiO<sub>2</sub> vorgehen, ist nicht bekannt und ließ sich in unserer Studie nicht objektivierbar dokumentieren. Diese unterschiedlichen Voraussetzungen können großen Einfluss auf Sättigungsabfälle sowie auf die Sauerstoffkonzentration der Patienten im Mittel haben und daher die Ergebnisse wesentlich beeinflusst haben. Dies sollte bei der Planung zukünftiger Studien in jedem Fall Berücksichtigung finden.

In der randomisierten Studie von (LEMYRE et al., 2004) werden die Patienten drei bis vier Minuten nach Medikamentengabe mit einer FiO<sub>2</sub> von 1,0 präoxygeniert. Ebenso erhielten bei (VENKATESH et al., 2011) alle Patienten bis auf einen eine Präoxygenierung mit 100% O<sub>2</sub>, wobei sich trotz dieser Präoxygenierung eine im Median niedrigste Sauerstoffkonzentration von 65% messen ließ. Der Vergleichswert [Median der Minima SpO<sub>2</sub> im Intervall Intubation] in unserer Studie beträgt für die Gruppe MR 61%, in der Gruppe FFM vergleichbare 65%. Nur in der Gruppe OHNE findet sich der niedrigste Wert im Intervall Baseline mit 39,5% als Median der minimal gemessenen SpO<sub>2</sub>. Möglicherweise liegt hier ein Selection Bias vor, wenn die Patienten so wenig wehrhaft waren in die Gruppe OHNE zu kommen, war ggf. auch deren eigene Atemarbeit so gering, dass sich eine niedrige SpO<sub>2</sub> für diese Gruppe ergibt. Eine andere Erklärung könnte die angestrebte Schnelligkeit der Intubation von wenig wehrhaften und damit möglicherweise klinisch weniger stabilen Patienten sein, die eine ausreichend lange Präoxygenierung verhindert haben. Ob das unterschiedliche Vorgehen in der Präoxygenierung sich entscheidend auf die Anzahl der Hypoxien oder der durchschnittlichen Sauerstoffkonzentration auswirkt muss in weiteren Studien eruiert werden.

#### **8.2.4 Medikation**

Erläutert man den Einfluss verschiedener Medikationen in einer Studie, stellt sich zunächst die Frage nach der Verblindung der Untersucher. Eine Patientenverblindung ist beim Kollektiv der Früh- und Neugeborenen nicht notwendig. Eine Verblindung war bei uns aufgrund der reinen Beobachtungsstudie für die durchführenden Personen nicht notwendig, die Auswertung wurde ohne Kenntnis des Prämedikationsregimes durchgeführt. Hinzu kommt, dass sich unsere Auswertung fast ausschließlich auf gemessene Vitalparameter stützt und daher ohne Verblindung eine hohe Objektivität anzunehmen ist. Eine Verblindung hinsichtlich der Medikation ist kaum möglich, wenn der Intubateur Entscheidungsspielraum über die Anwendung der Medikation hat, sondern höchstens bei Anwenden eines festen Prämedikationsschemas. Wird als Medikament auch ein Muskelrelaxanz als Prämedikation verwendet, wäre eine Verblindung aufgrund der offensichtlichen Wirkung sowieso hinfällig (ROBERTS et al., 2006). Da in unserer Studie die Intubateure nicht beurteilen sollten, wie die Intubationsbedingungen waren, wäre

eine Verblindung nicht zweckdienlich gewesen. Darüber hinaus lässt sich bzgl. der Medikation beobachten, dass bei der Frankfurter Kohorte ein sehr einheitliches Prämedikationsschema angewandt wurde, während das Marburger Schema individueller auf den Patienten und die Intubationssituation abgestimmt war und dadurch eine größere Divergenz innerhalb des Marburger Schemas auffällt. Die Durchführung der Prämedikation in beiden Zentren spiegelt eine hohe Adhärenz an das jeweilige Regime wieder, auch in der Theorie lässt das Marburger Regime mehr Entscheidungsspielraum für die jeweilige Situation und Reaktionen des Kindes, daher auch weniger starre Abläufe in der Reihenfolge der vorgesehenen Medikamente. Einen wichtigen Einwand dafür liefern (GHANTA et al., 2007), die in ihrer Studie Propofol mit der Kombination Morphin, Atropin und Suxamethonium vergleichen und feststellen, dass ein einfaches immer gleiches Schema aufgrund der leichteren Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit sich positiv auf die Intubationssituation auswirkt. Dies unterstützen (VENKATESH et al., 2011), die in ihrer Studie ebenfalls praktische Schwierigkeiten bei der routinemäßigen Durchführung von Prämedikation, z.B. der Vorbereitung der Medikamente, aufdecken, insbesondere bei verschiedenen und nicht gleichförmigen Abläufen. Diese Tatsache spricht eher für die Anwendung des engeren Regimes aus Frankfurt und eher gegen das sehr individualisierte und dadurch stark diverse Marburger Schema. Dabei bleibt zu berücksichtigen, dass die beiden Regime standortbezogen und nicht randomisiert angewendet wurden. Außerdem lässt die Tatsache, dass ein sehr homogenes Schema, mit einem stark heterogenen und damit hochindividualisierten Schema verglichen wird, Zweifel am Einfluss der verschiedenen Wirkstoffe auf das Ergebnis offen. Möglicherweise bringt allein das immer gleiche Durchführen eines Schemas wie in Frankfurt durch sich wiederholende Abläufe mehr Sicherheit bei der Intubationssituation von der Vorbereitung bis zur erfolgreichen Intubation bei allen Beteiligten und sorgt damit für weniger Fehler im Prozess. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen auf, dass zumindest das hochindividualisierte Schema in Marburg unter Verwendung der bereits aufgeführten Wirkstoffe im jeweiligen Zentrum, keinen kurzfristigen Vorteil hinsichtlich der gemessenen Vitalparameter für die Patienten bringt.

### 8.2.5 Verwendete Medikamente

#### Morphin

(LEMYRE et al., 2004) finden in ihrer randomisierten Studie an 34 Frühgeborenen keinen Vorteil von Morphin [0,2 mg/kg i.v.] allein gegenüber Placebo und schlagen ein schneller anschlagendes Analgetikum wie Remifentanyl in Kombination mit Atropin und ggf. einem Muskelrelaxanz vor. Dieser ausbleibende Benefit kann mit der relativ langen Anschlagszeit bis zum Eintreten des Wirkmaximums von Morphin mit 10 -15 Minuten zusammen hängen (VENKATESH et al., 2011). Nur wenige Intubateure werden in der Vorbereitung der Intubation diese Zeit abwarten können, da sie sich gleichzeitig mit möglichen Komplikationen wie Kreislaufinstabilität und Apnoe konfrontiert sehen (VENKATESH et al., 2011). Obwohl viele Studien kurzwirksamere Opiode vorschlagen, wird im Vereinigten Königreich weiterhin häufig die bekannte Variante mit Morphin angewandt (PEREIRA E SILVA et al., 2007). Dabei gibt es deutliche Hinweise, dass unter Verwendung schneller wirksamer Medikamente in ausreichender Dosis gute Intubationsbedingungen erreicht werden können (VANLOOY et al., 2008). So kommen auch (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) zu dem Schluss, dass Morphin sowohl als einziges Medikament, als auch in Kombination mit Midazolam keine ausreichende Prämedikation vor endotrachealer Intubation darstellt. (NORMAN et al., 2013) bestätigen in ihrer Studie, dass die Prämedikation mit Morphin unabhängig vom Blutdruck mit längerer aEEG/EEG-Depression vergesellschaftet ist als bspw. Thiopental und daher nicht optimal für kurze Prozeduren erscheint.

#### Midazolam

(ATTARDI et al., 2000) verglichen mit einer Patientenzahl [n=16] 3 Gruppen [Placebo, Atropin und Atropin + Midazolam] die Effekte der Prämedikation auf die Intubationsbedingungen. Die Studie musste aufgrund von erhöhtem Auftreten von Sauerstoffsättigungsabfällen und kardialer Reanimation in der Midazolamgruppe vorzeitig abgebrochen werden. (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) können in ihrer Studie an 116 Patienten diesen Effekt nicht bestätigen. Es gibt keine Studien, die die Langzeitauswirkungen von Midazolam bzgl. der neurologischen Entwicklung beim Menschen untersuchen. Verhaltensstörungen und Neurodegeneration als mögliche Folgen von

Benzodiazepinen und auch für Midazolam in Kombination mit anderen Sedativa konnten bisher nur tierexperimentell nachgewiesen werden (JEVTOVIC-TODOROVIC et al., 2003) (BITTIGAU et al., 2003). Dies wäre vor einer klaren Empfehlung für Midazolam bei Neugeborenen unbedingt zu wiederlegen. Aufgrund der eingeschränkten Elimination von Midazolam bei Neonaten und bei unzureichender, heterogener Studienlage stehen bisher nicht genügend Informationen zur Verfügung, um eine Empfehlung für Midazolam auszusprechen (PACIFICI, 2014). So berichten (HARTE et al., 1997) über einen leichten Abfall des Mittleren arteriellen Drucks und die Abnahme der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit um 12% nach Verabreichung von Midazolam bei Neonaten. Die Verwendung von Midazolam in unserer Studie fand außerhalb der im Prämedikationsregime empfohlenen Medikamente statt und oblag der Entscheidung des jeweiligen Intubateurs.

#### Fentanyl

(KUMAR et al., 2010) halten Fentanyl im Vergleich zu Morphin für geeigneter zur Prämedikation, u.a. aufgrund der kürzeren Anschlagszeit. Bei (HAMON et al., 1996) zeigt sich in ihrer Studie an 15 Frühgeborenen Patienten keine signifikante Veränderung hinsichtlich der systemischen oder intrakraniellen Durchblutung oder des Drucks. Auch (DEMPSEY et al., 2006) zeigen unter der Anwendung von Fentanyl zur Prämedikation bei 33 Frühgeborenen keine unerwünschte Arzneimittelwirkung, insbesondere kein Auftreten von Thoraxrigidität.

#### Remifentanyl

Sowohl (PEREIRA E SILVA et al., 2007) wie auch (CRAWFORD et al., 2005) beschreiben diesen zweiten Vertreter aus der Gruppe der synthetischen Opiode mit der ultrakurzen Wirkungsdauer als geeignetes, nebenwirkungsarmes Analgetikum zur Prämedikation vor Intubation. (CRAWFORD et al., 2005) konnten bei reifen Neugeborenen unter der Anwendung von Remifentanyl zur Prämedikation vor Intubation keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Bradykardie, Hypotension oder Thoraxrigidität beobachten.

### Atropin

Unter der Verwendung von Atropin als Prämediakation hat sich bei (ROBERTS et al., 2006) ein Rückgang der Bradykardien gezeigt. In der Studie bekamen beide Gruppen, die Kontrollgruppe wie auch die Mivacurium-Gruppe, Atropin verabreicht und dabei zeigte sich, dass sich die gemessene Herzfrequenz bei 91% der Patienten während des gesamten Intubationsvorgangs über 100 bpm bewegte. Bereits (KELLY, FINER, 1984) und (BARRINGTON et al., 1989) erklärten die vagale Bradykardie durch die Anwendung von Atropin für abgeschafft, wobei dies sicher eine einseitige Sicht mit Auslassen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkung darstellt. Auch (BOTTOR, 2009) bestätigt den Effekt, dass Atropin bei der Prämedikation dazu führe, die Häufigkeit von Bradykardien zu senken und orale und bronchiale Sekretion zu reduzieren. In Anbetracht der Tatsache, dass der Unterschied im Auftreten von Bradykardien in unserer Studie zwischen den beiden Gruppen MR [kein Atropin] und FFM [Atropin] statistisch signifikant ist, wäre eine Orientierung des Prämedikationsschemas hin zur Anwendung von Atropin abzuwägen.

### Vecuronium

Zur Anwendung von Vecuronium als Prämedikation vor Intubation von Früh- und Neugeborenen finden sich wenige Studien. (KUMAR et al., 2010) geben die Verwendung von Vecuronium zur Prämedikation vor Intubation bei Neugeborenen als präferiertes Muskelrelaxanz vor Pancuronium an, als Nebenwirkungen werden eine milde Histaminfreisetzung, Blutdruckveränderungen, Tachykardie, Arrhythmien und Bronchospasmen angeführt.

### Pancuronium

(KELLY, FINER, 1984) vergleichen in ihrer Studie an n= 30 Patienten die physiologischen Auswirkungen in drei Gruppen: Placebo vs. Atropin vs. Atropin + Pancuronium. Dabei stellte sich heraus, dass die Pancuronium-Gruppe signifikant geringer mit der Herzfrequenz abfiel. Bei 50% der Gruppe wurde eine Erhöhung des Blutdrucks einhergehend mit einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks gefunden, bei kurzer Erholungsphase. Die Pancuronium-Gruppe schwankte im Mittel mit dem intrakraniellen Druck im Vergleich zur Baseline am geringsten nach oben. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

bei der Blutdruckerhöhung. Die Patienten in der Pancuronium-Gruppe hatten weniger Herzfrequenzabfälle, nach (KELLY, FINER, 1984) könne man dies als Synergieeffekt von Atropin und Pancuronium betrachten. (FINER, TOMNEY, 1981) zeigen, dass Pancuronium bei Neugeborenen Spitzen des intrakraniellen Druckes ebenso wie Episoden von Druckerhöhung reduzieren kann. Dabei sehen (KELLY, FINER, 1984) den intrakraniellen Druck von vielen Kriterien und nicht nur durch Pancuronium beeinflusst. Andere unerwünschte Wirkungen durch Pancuronium wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

In der von (BYRNE, MACKINNON, 2006) durchgeführten Literaturrecherche kommen sie nach dem Vergleich von 15 klinischen Studien zur Prämedikation vor Intubation zu dem Schluss, dass neben der Indikation zur Prämedikation eine Kombination aus einem potenten Opiat, wie Fentanyl oder Thiopental, und ein Muskelrelaxanz die zu empfehlende Kombination wäre. Heute über zehn Jahre später gibt es noch kein einheitlich favorisiertes Prämedikationsschema und auch unsere Studie kann keine zu verallgemeinernde Empfehlung geben.

### **8.2.6 Intubationszeit**

Die Dauer der Intubation wurde bei unserer Studie mit dem ersten Überschreiten des Laryngoskops der Zahnleiste gestartet, nicht wie bspw. in anderen Studien (BHUTADA et al., 2000) bereits mit dem nasalen Einführen des Tubus. Dieses Einbringen kann zu vagalen Reizen führen, die ihrerseits wieder die Veränderungen der Vitalparameter hervorrufen können. In diesem Fall wäre z.B. eine Bradykardie nicht zum Intubationszeitraum, sondern zur Medikation oder im Intervall Baseline gezählt worden. Sicher wäre in zukünftigen Studien sinnvoll, beide Zeitpunkte sowohl das nasale Einführen des Tubus, wie auch das erstmalige Überschreiten des Laryngoskops der Zahnleiste zu erheben.

In unserer Studie fand sich ein signifikanter Unterschied im Mittelwert der Intubationszeit im Vergleich der Gruppen MR und FFM [8,86 Minuten vs. 5,07 Minuten]. Ein möglicher Zusammenhang könnte in der Verzögerung bestehen, die ein Wechsel nach dem ersten erfolglosen Intubationsversuch ohne Medikation hin zur Medikation und dem Abwarten der Anschlagszeit bei Marburger Patienten verursacht hat. Nicht erhoben wurde die Dauer der einzelnen Intubationsversuche oder die Gesamtdauer als Summe der einzelnen Intubationsversuche. Daher gehen verschiedene Intubationssituationen, in

denen ein Patient z.B. nach dem ersten Versuch in aller Ruhe mit Maskenbeatmung stabilisiert wurde, oder eine gründliche Evaluation und ggf. Veränderung der Lagerung zur Optimierung der Intubationssituation, als Verlängerung der Intubationszeit und daher objektiv als „Verschlechterung“ in die Auswertung ein. Geht man davon aus, dass sich eine kürzere Intubationszeit positiv auf den Patienten auswirkt, wäre nach diesen Daten das Frankfurter Regime dem Marburger Regime vorzuziehen.

### **8.2.7 Hauptzielparameter MAD**

Wie bei (BHUTADA et al., 2000) wurden auch bei unserer Studie die MAD-Einzelwerte in den jeweiligen Untersuchungsintervallen für die Vitalparameter Mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemittelt, um im Anschluss zwischen den Gruppen verglichen zu werden. Dies verhält sich bspw. bei (ROBERTS et al., 2006) anders, bei deren Studie die SpO<sub>2</sub> und die HF sekundengenau gemessen wurde und mit einem computergestützten System automatisch videokorreliert wurden.

Beim MAD geben (NAULAERS et al., 1997) mit ausschließlich arteriell gemessenem Blutdruck ein hohes Niveau an Messgenauigkeit vor. Dabei konnten sie darüber hinausdokumentieren, ob in den letzten 24 Stunden andere anästhetische oder sedierende Medikamente verabreicht wurden. Dies ist bei unserer Studie leider nicht aus den erhobenen Daten zu bewerten. Eine ausschließlich arterielle Messung des Blutdrucks konnte bei unserer Beobachtungsstudie nicht gewährleistet werden, da die blutige Blutdruckmessung bei Intubationen nicht routinemäßig erfolgt. Es wird kontrovers diskutiert, ob der MAD als valider Parameter gilt um Rückschlüsse auf die Sauerstoffversorgung im Gehirn und die Auswirkungen von Schwankungen auf den Patienten zu ziehen. Laut (WEINDLING, KISSACK, 2001) ist der cerebrale Blutfluss und damit auch die Gewebeoxygenierung im Gehirn nicht notwendigerweise vom Blutdruck abhängig, sondern viel mehr von der Herzauswurfleistung. Es wurde eine negative Korrelation zwischen kardialen Output und der cerebralen Sauerstoffausschöpfung beobachtet. Damit drängt sich die Annahme auf, dass der kardiale Output und die Sauerstoffausschöpfung des Gewebes mehr Einfluss auf die Unterhaltung des cerebralen Stoffwechsels haben als der Blutdruck. Ebenso beobachteten (TYSZCZUK et al., 1998) einen normalen cerebralen Blutfluss trotz gleichzeitig erniedrigten Blutdruck. Ein

Vorschlag den cerebralen Blutfluss in ausreichendem Maße zu gewährleisten, machen (LOPEZ et al., 1997) mit der Gabe von Dopamin und Dobutamin zur Anhebung der kardialen Auswurfleistung. (BHUTADA et al., 2000) erklären in ihrer Studie, dass unter Verwendung analgetischer Medikamente zur Prämedikation die hypertensive Reaktion auf die Intubation vorteilhaft moduliert wird. (ROBERTS et al., 2006) schließen sich dieser These an, wobei in ihrer Studie beiden Gruppen Fentanyl verabreicht wurde, woraufhin sich keine Unterschiede und keine signifikanten Abweichungen bzgl. Veränderungen des Blutdrucks während der Intubation zeigten. Im Gegensatz zur klinischen Denkweise, das Risiko für das Auftreten von periventrikulären Hämorrhagien sei mit Hypotension verknüpft, sehen (GRONLUND et al., 1994) diesen Zusammenhang in ihrer Studie beim Frühgeborenen eher für Hypertension. Dies stellt die Schlussfolgerungen von Bhutada et al. und Roberts et al. in Frage stellt. Die klinische Bedeutung des MAD für die Gewebeoxygenierung im Gehirn und damit auch für das Risiko eine periventrikuläre oder intrakranielle Hämorrhagie bei Früh- und Neugeborenen ist nach wie vor umstritten, daher können die Schlüsse die aus den von uns gemessenen Vitalparametern hervorgehen nur mit Vorsicht gezogen werden.

### **8.2.8 Videoaufzeichnung**

Die Videoaufzeichnung wurde in unserer Studie verwendet, um die Intubationsversuche, die Dauer und teils die Medikamentengabe zu dokumentieren. Dies erwies für unsere Studienzwecke als geeignete Methode zur Dokumentation. Die Aufzeichnung bietet nicht für alle auf dem Dokumentationsbogen abgefragten Items die Möglichkeit der Ergänzung bei fehlenden Daten. Eine korrekte primäre Dokumentation sollte nicht im Vertrauen auf eine spätere Ergänzung aus der Videoauswertung unterbleiben. Andere Studien (ROBERTS et al., 2006) verwenden ebenfalls diese Methode. Ausschlaggebend für den Erfolg ist dabei insbesondere, die Korrelation zwischen den am Monitor gemessenen Vitalwerten und der Zeit im Video zu gewährleisten. Dies wurde in unserer Studie durch das Abfilmen des Monitors mit der Videokamera durchgeführt wurde. Bei (ROBERTS et al., 2006) war eine digitale Korrelation von Video und Vitaldaten sowie eine computergestützte Aufzeichnung der Vitalparameter möglich. Die von uns verwendete Methode zur Korrelation birgt die Gefahr größerer Ungenauigkeiten und weiterer

Fehlerquellen. Die exakte Uhrzeit ist nicht immer lesbar oder der Monitor wurde nicht abgefilmt, was zum Ausschluss der Patienten führte. Außerdem kann diese Methode nur minutengenau und nicht sekundengenaue Werte liefern, was bei der Dauer einzelner Intubationsversuche von Bedeutung wäre. Wünschenswert wäre die Kopplung der Geräte und die Möglichkeit den Monitorspeicher digital auslesen zu können.

### **8.2.9 Kompetenz der Intubateure**

Viele Studien zeigen für die durchgeführten Intubationen nach Prämedikation weniger benötigte Versuche oder kürzere Intubationszeiten. Ein Bias versteckt sich in der Kompetenz bzw. der Selection der Intubateure, bspw. (BARRINGTON et al., 1989; MARSHALL et al., 1984). Bei diesen Studien intubierten nur ausgebildete Neonatologen mit langjähriger Berufserfahrung, im Extrembeispiel war nur ein einziger hochqualifizierter Intubateur beteiligt. Versucht man, den Einfluss der Kompetenz des Intubateurs auf bspw. die Vitalparameter und damit auf den Erfolg eines Prämedikationsregimes zu minimieren, ist dies ein geeignetes Vorgehen. Unser Ziel hingegen war es, ein alltagstaugliches Vorgehen z.B. an Universitätskliniken zu evaluieren. Um eine Prämedikationsrichtlinie auf breiter Basis zu etablieren, sollte unter Alltagsbedingungen getestet werden. Unter diesem Aspekt ist wahrscheinlich der diensthabende Arzt der erste Intubateur. Dies bedingt sehr heterogene Voraussetzungen bezüglich der Erfahrung bei der Intubation von Neugeborenen. Mit der Frage welches Erfahrungslevel für die Kompetenz erfolgreich zu intubieren notwendig ist, setzen sich verschiedene Studien auseinander. (DEMPSEY et al., 2006) stellt fest, dass es für diese Qualifikation keine einheitlichen Kriterien gibt. (FALCK et al., 2003) schlagen eine Erfolgsrate von 80% vor, um die Kompetenz zugesprochen zu bekommen. (KONRAD et al., 1998) haben herausgefunden, dass das Erreichen einer Erfolgsrate von 90% einen Erfahrungsschatz von im Mittel 57 Intubationsversuche erfordert. Eine Größenordnung, die in der Neonatologie nicht praktikabel zur alltägliche Umsetzung ist. (DONGARA et al., 2014) kommen nach Durchführung einer prospektiven Studie in Indien zu dem Schluss, dass die Kompetenz mit zunehmender Erfahrung steigt und dass es hohen Bedarf an geeigneten Trainingsmethoden gibt um bspw. die geforderte Maximalzeit eines Intubationsversuches von 30 s einzuhalten. (DEMEO et al., 2015) kommt in

seiner Studie zum Ergebnis, dass das aktuelle Weiterbildungssystem nicht genügend Möglichkeiten zum Erlernen der endotrachealen Intubation von Neugeborenen bietet. Die Erfolgsquote der ersten beiden Versuche sei ein guter Prädiktor, wie viele Versuche es zum Erlangen von genügend Kompetenz erfordert. Außerdem würden mindestens 4 erfolgreiche Intubationen benötigt um genügend Kompetenz zu erlangen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass je mehr Erfahrung Ärzte in Weiterbildung in der Intubation von Neugeborenen sammeln, die Erfolgsquote steigt. Viele Möglichkeiten zum Training zu bieten ist erstrebenswert, häufig jedoch schwer umsetzbar.

### **8.2.10 Komplikationen und Nebendiagnosen**

Die Unterscheidung von akuten Ereignissen während der Intubation in Abgrenzung zu bereits vorbestehenden Diagnosen der Patienten ist bei unserer Erhebung der Diagnosen nicht möglich. Daher konnte eine Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Vorerkrankungen sowie eine Zuordnung von Komplikationen während der Intubation nicht erfolgen. Im Rahmen zukünftiger Studien sollten akut auftretende Komplikationen während der Intubation, wie z.B. Thoraxrigidität, Laryngospasmus, Hypersekretion, getrennt von vorbestehenden Diagnosen wie BPD, IVH, etc. erhoben und dokumentiert werden. Kann man daraufhin Rückschlüsse ziehen bei welcher Medikation signifikant eine bestimmte Komplikation bei Intubation auftritt, wäre das ein entscheidender Erkenntnisgewinn.

## **8.3 Einordnung der Ergebnisse in die allgemeine Studienlage**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse unserer Studie mit denen anderer Studien in Bezug gesetzt, eingeordnet und diskutiert.

(CARBAJAL et al., 2007) gibt in seiner Metaanalyse von 2007 einen Überblick der Studienlage zum Thema Prämedikation vor Intubation bei Früh- und Neugeborenen. Er kommt zu dem Schluss, dass Prämedikation im Gegensatz zur Intubation am wachen Neugeborenen vor den unerwünschten physiologischen Effekten schützen kann, bzw. diese abmildert und die Intubationszeit und Anzahl der Intubationsversuche besonderes bei weniger erfahrenem Personal vorteilhaft beeinflusst. Die Frage nach der optimalen Kombination an Medikamenten rückt in den Vordergrund. Vier der von

(CARBAJAL et al., 2007) vorgestellten Studien ähneln unsere Studie dadurch, verschiedene Prämedikationsregime miteinander zu vergleichen.

(POKELA, KOIVISTO, 1994) untersuchen an 20 Früh- und Reifgeborenen, ob ein Unterschied zwischen der Prämedikation mit Pethidin und Glycopyrrolat vs. Alfentanil, Suxamethonium und Glycopyrrolat in Bezug auf den Plasmaspiegel von  $\beta$ -Endorphin, Serumcortisollevel und Blutglukoselevel, sowie klinischer Affektion im Sinne von Veränderung des Mittlerer arteriellen Drucks und der Sauerstoffsättigung besteht.

(PEREIRA E SILVA et al., 2007) zeigen an n=20 Früh- und Neugeborenen, die in der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie bei endotrachealer Intubation beobachtet wurden, die Überlegenheit der Kombination von Remifentanyl und Midazolam gegenüber einer Kombination von Morphin und Midazolam.

(GHANTA et al., 2007) verglichen in ihrer randomisierten, kontrollierten, open-label Studie in zwei Gruppen die Verwendung von Propofol als Monotherapie mit der Kombination aus Morphin, Atropin und Suxamethonium als Prämedikation vor Intubation an n=63 Patienten anhand der erfolgreichen Intubation als primäres Outcome und Änderungen von Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Mittlerem arteriellen Druck.

(ROBERTS et al., 2006) evaluierten in ihrer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie an n= 41 Patienten den zusätzlichen Einsatz von Mivacurium zur Prämedikation als Muskelrelaxanz. In ihrer Arbeit war neben Mivacurium der Einsatz von Atropin und Fentanyl für beide Gruppen vorgesehen. Zielparameter waren dabei das Auftreten und die Dauer von Hypoxien und die Anzahl der benötigten Intubationsversuche.

Einen breit aufgestellten Vergleich stellen (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie an 166 Patienten an. Aufgeteilt in 6 Regime [keine, Morphin, Morphin + Midazolam, Fentanyl, Fentanyl + Midazolam, Midazolam] vergleichen sie das Outcome anhand des DAN-Score [Douleur Aigue du Nouveau-né] und prä- und postinterventionellen Blutglukoseleveln bei endotrachealer Intubation.

### 8.3.1 Anzahl der Intubationsversuche und Intubationsdauer

Bezogen auf die Anzahl der Intubationsversuche ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Dass sich eine bessere Intubationssituation nicht in einem signifikanten Unterschied in der Anzahl der Versuche niederschlägt, kann in der geringen Dimension der Zahlen bei relativ kleiner Stichprobe liegen, oder die Anwendung eines anderen Prämedikationsregimes wirkt sich bei den Untersuchungsgruppen tatsächlich nicht auf die Intubationsbedingungen aus. Möglicherweise hängt die Anzahl der Intubationsversuche stärker von anderen Faktoren z.B. der Erfahrung des Intubateurs ab und diese unterscheidet sich aufgrund einer ähnlichen Organisationsstruktur der Neonatologie der beiden Universitätskliniken nicht wesentlich. Bei (POKELA, KOIVISTO, 1994) ist der Erfolg beim ersten Intubationsversuch in der Pethidin-Glycopyrrolat-Gruppe mit 3 von 10 deutlich geringer als in der Alfentanil-Suxamethonium-Glycopyrrolat-Gruppe mit 7 von 10 Intubationen, ohne statistische Signifikanz. Ein Zusammenhang der beschriebenen verbesserten Intubationsbedingungen in der Gruppe mit der Verwendung eines Muskelrelaxanz ist denkbar. Oder es besteht ein Zusammenhang mit der kürzeren Anschlagszeit und schnelleren Erreichen des Wirkungsmaximums von Alfentanil im Vergleich zu Pethidin (FREYE, 2008) S. 282. (PEREIRA E SILVA et al., 2007) zeigen, dass jeder Patient in der Remifentanyl-Midazolam-Gruppe im ersten Versuch erfolgreich intubiert wurde, in der Vergleichsgruppe [Morphin + Midazolam] wurde bei 4 Patienten ein zweiter Versuch notwendig. Eine Ursache kann in der verschiedenen Anschlagszeit und im Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration der Medikamente liegen, wovon laut (CRAWFORD et al., 2005) der Erfolg einer Intubation abhängt [Morphin 30 min (CAMU, VANLERSBERGHE, 2002) vs. Remifentanyl 1,3 min (CRAWFORD et al., 2005)]. In Analogie zu diesen Studien hätten sich bei unserer Studie bessere Intubationsbedingungen durch den schnelleren Wirkeintritt und schnelleres Erreichen des Wirkungsmaximums von Fentanyl [MR] im Vergleich zu Morphin [FFM] als geringere Anzahl der Intubationsversuche zeigen können. (GHANTA et al., 2007) stellen in ihrer Studie keine signifikante Abweichung im Median der Anzahl der Intubationsversuche fest [2 Versuche Morphin-Atropin-Suxamethonium-Gruppe vs. 1 Versuch in der Propofol-Gruppe]. (ROBERTS et al., 2006) finden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Median der Anzahl der Intubationsversuche [Kontrollgruppe 4 vs. Mivacurium-Gruppe 2]. In der

Mivacurium-Gruppe konnte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit  $\leq 2$  Versuchen erfolgreich intubiert werden. Auch ohne statistische Signifikanz weisen die Ergebnisse von (ROBERTS et al., 2006) in die gleiche Richtung wie zuvor (POKELA, KOIVISTO, 1994) und (PEREIRA E SILVA et al., 2007): Der Einsatz von Muskelrelaxanz kann sich positiv auf die Anzahl der benötigten Intubationsversuche auswirken. Bei (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) besteht im Vergleich von sechs verschiedenen Medikamentenregimen kein signifikanter Unterschied für die Anzahl der Intubationsversuche, nachdem hinsichtlich der Erfahrung des Intubateurs stratifiziert wurde. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Vergleich der Anzahl der Intubationsversuche nur bei deutlichen Unterschieden der Intubationsbedingungen z.B. durch die Relaxierung der Patienten oder durch ein schnell wirksames Analgetikum ein signifikantes Ergebnis liefert.

Bei der Dauer der Intubationszeit zeigte sich für unsere Daten im Vergleich von MR und FFM ein signifikanter Unterschied. Da keine signifikanten Unterschiede Anzahl der Intubationsversuche bestehen, kann die Ursache in kürzerer Laryngoskopie vor Einbringen des Tubus, im schnelleren Management der Stabilisierung zwischen den einzelnen Versuchen oder in der Kontrolle der korrekten Tubusposition liegen. Die Intubationszeit kann ein differenzierterer Marker für bessere Intubationsbedingungen als die Anzahl der Intubationsversuche sein. Daher zeigen sich bereits bei geringeren Abweichungen statistisch signifikante Unterschiede, da sich eine Differenz in der Zeit bereits in Dimensionen von Sekunden niederschlägt, wohingegen die Anzahl der Versuche nur in einem sehr kleinen Zahlenraum mit sehr grober Skalierung dokumentiert werden kann. Bei (POKELA, KOIVISTO, 1994) zeigt der Vergleich der Intubationszeit im Median [60s vs. 120s] einen deutlichen Vorteil der Alfentanil-Suxamethonium-Gruppe bei besseren Intubationsbedingungen und weniger Traumata beim Patienten. In der Pethidin-Gruppe zeigten 8 von 10 Patienten starke Abwehrbewegungen, 2 Patienten zeigten leichte Abwehrreaktionen, wohingegen in der Alfentanil-Suxamethonium-Gruppe aufgrund der Relaxierung keine Reaktionen stattfanden. Der Intubateur beschrieb die Intubation für die Alfentanil-Suxamethonium-Gruppe häufiger als leicht durchführbar und weniger traumatisch. Die Autoren sehen dabei das Risiko der erschwerten Bedingungen für Maskenbeatmung unter Muskelrelaxanz,

gleichzeitig aber auch den Vorteil der Relaxierung bei Thoraxrigidität als Nebenwirkung von Opioiden. (PEREIRA E SILVA et al., 2007) machen keine Angaben zur Intubationszeit, sondern liefern Daten zu den Unterschieden der Intubationsbedingungen. Drei der fünf Items des verwendeten Scores für die Intubationsbedingungen waren in der Remifentanil-Gruppe signifikant besser bewertet als in der Morphin-Gruppe. Als Ursache führen Autoren an, dass die Intubationsversuche eher im Zeitraum des anzunehmenden Wirkungsmaximums von Remifentanil als in dem von Morphin erfolgten. (GHANTA et al., 2007) fanden in der Propofol-Gruppe eine signifikant kürzere Dauer bis zur erfolgreichen Tubusposition als in der Vergleichsgruppe [Morphin-Atropin-Suxamethonium]. Die intubations-assoziierten Verletzungen wurden unter Propofol seltener beobachtet. Ein weiterer Vorteil zeigte sich für die Autoren in der erhaltenen Spontanatmung unter Propofol. Damit widersprechen (GHANTA et al., 2007) einem in den anderen Studien aufgezeigten Vorteil der Verwendung eines Muskelrelaxanz als Prämedikation. Eine statistische Signifikanz zeigt der Vergleich der Dauer der Laryngoskopiezeit sowie der Gesamtintubationszeit bei (ROBERTS et al., 2006). Der Unterschied beläuft sich für die Laryngoskopiezeit auf 148 s [Kontrollgruppe] und 61 s [Mivacurium-Gruppe] und für Gesamtintubationszeit auf 472 s [Kontrollgruppe] und 144 s [Mivacurium-Gruppe]. Dieses Ergebnis weist in Richtung verbesserter Intubationsbedingungen durch die zusätzliche Verwendung eines Muskelrelaxanz als Prämedikation und stützt damit die Ergebnisse von (POKELA, KOIVISTO, 1994). Nach Stratifizierung der Ergebnisse für die Laryngoskopiezeit und die Intubationszeit nach Erfahrung des Intubateurs ergab sich bei (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei in keiner der Gruppen ein Muskelrelaxanz verwendet wurde. (AVINO et al., 2014) vergleicht anhand von 71 Intubationen die Anwendung von Remifentanyl und Atropin vs. Morphin, Midazolam und Atropin als Prämedikation vor Intubation. Als Ergebnis finden die Autoren keine Unterlegenheit von Remifentanyl gegenüber der Kombination aus Morphin und Midazolam hinsichtlich der Anzahl der Intubationsversuche, sowie der Intubationsdauer, die im Median für den ersten und zweiten Intubationsversuch, sowie für beide Gruppen jeweils immer unter einer Minute und damit weit unter der Dauer in unserer Studie liegt. Dabei wird der Unterschied zu unserer Studie

durch die Tatsache relativiert, dass bei (AVINO et al., 2014) als Intubateure 5 ausgebildete Neonatologen tätig waren. (DURRMEYER et al., 2014) haben 35 Intubationen unter der Kombination von Atropin, Sufentanil und Atracurium als Prämedikation an Frühgeborenen <32 SSW untersucht. Diese Kombination führt zu einer Erfolgsrate von 74% beim ersten Intubationsversuch. Betrachtet man die mediane Intubationszeit von 199 bis 165 Sekunden [Junior Operators vs. Senior Operators] schneidet das Prämedikationsschema besser ab als unsere untersuchten Prämedikationsregime.

In Zusammenschau unserer und der Ergebnisse anderer Studien kann die Anwendung eines Muskelrelaxanz Vorteile für die benötigte Zeit und damit auch für die Intubationsbedingungen bringen. Dies ist nur einer von vielen möglichen Faktoren. Auch das Intubationssetting, die Routine des Intubateurs sowie organisatorische Faktoren, z.B. Stabilisierung der Vitalwerte zwischen einzelnen Versuchen oder die Beurteilung der korrekten Tubuslage, können eine entscheidende Rolle spielen.

### **8.3.2 Mittlerer arterielle Druck [MAD]**

Für die Mittelwerte des Mittleren arteriellen Drucks im Verlauf der Intubation ergaben sich in fünf der sieben Intervalle signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen OHNE und MR und den Gruppen FFM und MR, nicht zwischen den Gruppen OHNE und FFM. In der graphischen Darstellung nähern sich die Grafen von FFM und OHNE eher einander an als die der Gruppe MR. Ein zu erwartendes steiles Ansteigen des MAD in der Gruppe OHNE ohne Abschwächen der Stressreaktion durch Medikamente konnte nicht beobachtet werden. Es bleibt hierbei erneut der Selection Bias der Gruppe OHNE anzuführen, da die Selektion in diese Gruppe durch wenig Abwehr gekennzeichnet war. Wie aus der Grafik hervorgeht, startet die Gruppe OHNE im Mittelwert mit dem geringsten Mittleren arteriellen Druck und zeigt einen flachen Anstieg zum Intervall Intubation. In der Gruppe FFM wird ein flacher Anstieg um 1,7 mmHg beobachtet, dies allerdings unter dem Einfluss blutdruckwirksamer Medikamente: Morphin und Midazolam mit blutdrucksenkender Wirkung, Pancuronium mit blutdrucksteigernder Wirkung. Bei der Medikation der Gruppe MR spielen blutdruckmodulierende Medikamente auch eine Rolle; Fentanyl als blutdrucksenkend, Vecuronium: leicht blutdrucksteigernd. Diese Kombination führt im Vergleich zu FFM zu einem steileren Anstieg im Mittel um 7,9 mmHg.

Aufgrund des hohen Einflusses von Fentanyl in Richtung Hypotonie und des weniger blutdrucksteigernden Effekts von Vecuronium, bleibt die Auswahl der Medikamente als Ursache der Blutdruckveränderungen fraglich. Zu überlegen ist außerdem ein Einfluss in Richtung Hypotonie, der bei der Gabe von Pancuronium durch schwache Histaminausschüttung auftreten kann. Theoretisch wäre als Ursache neben einer Medikamentenwirkung ein anderes Vorgehen im Flüssigkeitsmanagement oder Unterschiede bei der Blutdruckmessung z.B. im Rahmen einer anderen Manschettengröße denkbar. (POKELA, KOIVISTO, 1994) bei den Blutdruckwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pethidin- und der Alfentanil-Gruppe. Fast alle Patienten entwickelten einen Anstieg des MAD während der Intubation, zwei Patienten der Alfentanil-Gruppe zeigten einen Abfall. Sowohl (PEREIRA E SILVA et al., 2007) als auch (ROBERTS et al., 2006) konnten keine signifikanten Abweichungen bzgl. der Blutdruckmittelwerte zwischen den Gruppen finden. Bei (ROBERTS et al., 2006) zeigten sich für beide Gruppen ähnliche Werte im systolischen Blutdruck [77,3 mmHg vs. 73,0 mmHg] wie auch ähnliche Werte für die Differenz des systolischen Spitzendruckes zur Baseline [10,1 mmHg vs. 10,2mmHg]. Den Grund für die ähnliche geringe Reaktion der Patienten bzgl. des Blutdrucks auf die Intubation sehen die Autoren Wirkung von Fentanyl, welches die Hypertension als Reaktion auf die Intubation abmildere. Warum bei unserer Studie diese Wirkung des Fentanyls keine Abmilderung der Erhöhung des MAD in der Gruppe MR zufolge hatte, lässt sich nicht sicher beantworten, da auch die von (ROBERTS et al., 2006) applizierte Fentanyl-dosis mit 2 µg/kgKG unter der in der Marburger Prämedikationsleitlinie empfohlenen Dosis von 3-5µg/kgKG liegt. Bei (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) wurde eine spezielle Aufzeichnung oder Beobachtung des Blutdruckes im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Bei unserer Studie ist der Unterschied der Ergebnisse im Hinblick auf die Differenzen der Blutdruckwerte zur Baseline signifikant. Bei der Gruppe MR gelingt es bei einer max. Abweichung der Werte zur Baseline von +6,2 mmHg im Intervall Intubation nicht, durch die Medikation einen Anstieg des Blutdrucks zu verhindern. Eine Abweichung nach oben ist bedeutsam, da die Gruppe MR bereits von einem höheren Baselinewert startet. Die Gruppe OHNE weicht mit ihrem niedrigsten Wert um -5,9 mmHg unter der Baseline ab, ähnlich wie FFM mit -5,8 mmHg. Das bedeutet, dass in beiden Gruppen das starke Abweichen

des Blutdrucks nach oben während der Intubation ausbleibt, der Blutdruck im Nachbeobachtungszeitraum im hypotonen Bereich stagniert und sich nur langsam in Richtung Baseline entwickelt. Bei (POKELA, KOIVISTO, 1994) zeigte sich für die Intervalle „1-Minute-vor-Intubation“ zu „Baseline“ ein Unterschied von 0 mmHg für die Pethidin-Gruppe und +3 mmHg für die Alfentanil-Gruppe in der Differenz der Blutdruckwerte ohne Signifikanz. Pethidin wurde 15 Minuten vor Intubationsbeginn appliziert, woraufhin sich keine Veränderung des Blutdrucks beobachten ließ. Durch die Applikation von Alfentanil nur eine Minute vor Beginn, könnte die Intubation selbst die medikamentösen Effekte auf den Blutdruck verschleiern haben (POKELA, KOIVISTO, 1994). Auch die Differenz des Maximalwerts zum Wert „1-Minute-vor-Intubation“ zeigte keinen signifikanten Unterschied. (PEREIRA E SILVA et al., 2007) konnten zwischen den beiden Gruppen Morphin + Midazolam und Remifentanil + Midazolam keinen Unterschied der hämodynamischen Parameter feststellen. Gleiches gilt für die Ergebnisse von (GHANTA et al., 2007). Bei (ROBERTS et al., 2006) finden sich für die Änderung des systolischen Blutdruckes zur Baseline auch keine signifikanten Unterschiede.

In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, ob Hypo- oder Hypertension ein höheres Risiko für Blutungskomplikationen birgt. Eine Theorie zur Entstehung von Peri-/Intraventrikulären-Blutungen beruht darauf, dass auf eine cerebrale Hypoperfusion eine Hyperperfusion des entsprechenden Areals folgt und als Folge das Kapillarnetz zusammenbricht und so eine Blutung entstehen kann (HAMBLETON, WIGGLESWORTH, 1976; LOU et al., 1979). Allerdings kann auch die Hypoperfusion selbst zu Ischämien und folgender periventrikulärer Leukomalazie führen (DEREUCK et al., 1972). Beantwortet man mit den Erkenntnissen unserer Studie die anfängliche Frage dieser Arbeit, welches Prämedikationsregime weniger große Schwankungen um die Baseline des MAD liefert, gibt es ohne Differenzierung zwischen negativen und positiven Abweichungen keine Antwort durch unsere Daten. Ein signifikanter Unterschied für die Abweichung von der Baseline lässt sich für MR und FFM für drei der vier Nachbeobachtungsintervalle finden. Obwohl MR während der Intubation höhere Blutdruckwerte aufweist, pendeln sich die Werte im Nachbeobachtungszeitraum nach ca. 15 Minuten wieder auf Baselinenniveau ein, während die Werte der anderen beiden Gruppen sich auch nach 20 Minuten noch nicht dem

Baselineniveau annähern. Um dieses Ergebnis adäquat einzuordnen, wäre ein klinischer Parameter notwendig, der den Effekt des Abweichens des Blutdrucks nach oben und unten auf den Patienten objektivierbar macht. In der Theorie kann jede Abweichung des Blutdrucks für die Pathogenese einer intraventrikulären Hämorrhagie sein (PERLMAN et al., 1985). Da ein solcher Parameter bisher in der Neonatologie nicht beschrieben ist, kann wie in unserer Studie nur ein Surrogatkriterium wie das Ausmaß der Schwankung um den Baselinewert herangezogen werden.

### **8.3.3 Herzfrequenz [HF]**

Die Mittelwerte der Herzfrequenz in unserer Studie starten bzgl. der Baseline für alle Gruppen auf ähnlichem Niveau und ohne signifikanten Unterschied. Das bedeutet, die Voraussetzungen der Patienten haben sich bzgl. dieses Parameters nicht vor der Untersuchung unterschieden. Wie beim MAD ähnelt sich auch der Verlauf der Messerwerte für die Herzfrequenz der Gruppen OHNE und FFM. Die größte Abweichung zeigt die Gruppe MR im Intervall der Intubation. Als Erklärung kann ein Vagusreiz durch die Laryngoskopie und das Einführen des Tubus dienen, was zur Absenkung der Herzfrequenz führen kann. Eine Alternative zum Gegensteuern liefert das Frankfurter Prämedikationsregime mit der Anwendung von Atropin als Parasympatholytikum. In unserer Studie konnte im Kollektiv FFM beobachtet werden, dass es zu keinen signifikanten Bradykardien kam. Eine andere Ursache für den Abfall der Herzfrequenz wäre ein Abfall der Sauerstoffkonzentration und das Entstehen einer konsekutiven Bradykardie, bspw. unter Relanzwirkung und Hypoventilation. Die Bedenken Atropin könnte mit seiner Wirkung hypoxisch bedingte Bradykardien verschleiern (KUMAR et al., 2010) lassen sich durch die kontinuierliche Monitorüberwachung der Sauerstoffsättigung entkräften. In der Gruppe MR nähern sich die Werte der Herzfrequenz trotz des Abfalls bereits 5 Minuten nach Intubation stark an die Baseline an, was für ein schnelles Erholen der Patienten spricht. Das kontinuierliche Ansteigen der Herzfrequenzwerte der Gruppe FFM kann durch die Wirkung des Atropins begründet sein, die Erholungsphase aus dem tachykarden Bereich erstreckt sich über Nachbeobachtungsintervall von 20 Minuten nach Intubation hinaus. Daher kann nicht beurteilt werden, nach welcher Zeit die beiden Gruppen wieder auf das Baselineniveau zurückkehren. (POKELA, KOIVISTO, 1994) konnten ähnliche Baselinewerte für die Herzfrequenz

feststellen. Eine Änderung im Verlauf des Intubationsprozesses wurde nur als Differenz gegenüber der Baseline eruiert. Bei (PEREIRA E SILVA et al., 2007) zeigt sich kein Unterschied in den hämodynamischen Parametern. (GHANTA et al., 2007) finden einen Abfall der Herzfrequenz im Zeitintervall der Intubation ohne signifikanten Unterschied, obwohl nur in einer der beiden Untersuchungsgruppen Atropin als Prämedikation verabreicht wurde. (ROBERTS et al., 2006) konnten ein Ansteigen der Herzfrequenz in beiden Gruppen, in denen jeweils Atropin verabreicht wurde, beobachten. (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) beschreiben Veränderungen der Herzfrequenz nur durch Abfälle unter 100 bpm [als Bradykardie] und nicht als Mittelwerte im Verlauf des Intubationsprozesses.

Bei der Frage, welches Regime die Herzfrequenz enger um die Baseline stabil hält, ergibt sich eine größere Abweichung der Gruppe MR [um 19,3 bpm nach unten] als bei der Gruppe FFM [um 15,9 bpm nach oben]. Die Einordnung der klinischen Relevanz ist auch dieses Mal kompliziert, da die Schwankungen beider Gruppen wie hier dargestellt im Mittelwert nicht eine Grenze zu Bradykardie bzw. Tachykardie überschreiten. Der Abfall in der Gruppe MR kann dem Intubationsprozess geschuldet sein und einige Patienten können mit den Werten deutlich unter dem Mittelwert liegen. Außerdem treten bei der Gruppe MR im Intervall Intubation am meisten Bradykardien auf. Dem gegenüber steht der Herzfrequenzanstieg in Frankfurt als mögliche Medikamentennebenwirkung, um prophylaktisch gegen Bradykardien vorzugehen. Das Regime der Gruppe FFM kann so kurzfristig die besser absehbare und weniger belastende Alternative in Bezug auf die Herzfrequenz bedeuten.

Die Differenzen der Herzfrequenzwerte zur Baseline unterstreichen dies. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass der Abfall von MR im Intervall Intubation mit anschließendem steilen Anstieg bis zum Nachbeobachtungsintervall eine stärkere Schwankung um die Baseline bedeutet als die Werte der Gruppe FFM. Keine der drei Gruppen erreicht mit ihren Werten bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums die Baseline. Am ehesten erreichen die Patienten der Gruppe MR ein vorheriges Niveau der Werte, was auf eine rasche Erholung nach dem Abfall bei Intubation hinweist. Die Patienten der Gruppen OHNE und FFM bleiben mit den erhöhten Herzfrequenzwerten weiter von den Ausgangswerten entfernt. Ähnliches berichten (POKELA, KOIVISTO, 1994) über

das Anhalten der erhöhten Herzfrequenz über einen Zeitraum von 60 Minuten nach Intubation hinaus ohne signifikanten Unterschied zwischen der Pethidin-Gruppe und Alfentanil-Gruppe. Neben der Gabe von Glycopyrrolat in beiden Gruppen sehen die Autoren das Anhalten der erhöhten Herzfrequenz als Stressreaktion auf die Intubation als Ursache an. Dabei stellt sich aufgrund unserer Daten die Frage, ob dieser Mechanismus in der Gruppe OHNE für eine stärkere Ähnlichkeit mit den Werte der Gruppe FFM verantwortlich ist. Die Gabe von Atropin kann in der Gruppe OHNE die Herzfrequenz über den Zeitraum der Intubation nicht beeinflusst haben, daher ist eine ähnliche Erklärung wie (POKELA, KOIVISTO, 1994) sie liefern denkbar. Im Umkehrschluss würde das bedeuten, die dämpfende Medikamentenwirkung in der Gruppe MR wäre während der Intubation nur geringfügig zu stark gewesen und könnte bei feiner Justierung bessere Werte liefern. Dagegen spricht die Häufigkeit von Bradykardien im Vergleich der Gruppen. Die Gabe von Atropin wird die dargestellten Unterschiede zwischen den Gruppen nicht als einziger Faktor wesentlich beeinflussen. Da auch bei der Herzfrequenz ein klinischer Marker oder eine Untersuchung des Langzeitoutcomes fehlt, kann außer Geringhalten der Schwankungsbreite um den Baselinewert kein endgültiger Schluss gezogen werden. Dies gelingt bei der Herzfrequenz in der Gruppe FFM und OHNE besser als bei MR. Die Häufigkeit von Bradykardien wurde im Ergebnisteil unter 6.3.2 grafisch dargestellt und im Text beschrieben. Warum sich ein so deutliches Ergebnis zu Gunsten der Gruppe FFM zeigt, muss diskutiert werden. Die Anwendung von Atropin führt zur Anhebung der Herzfrequenz und modifiziert so die physiologische Antwort auf den bei Intubation gesetzten Vagusreiz (ROBERTS et al., 2006). Bei der Studie von (ROBERTS et al., 2006) fiel bei Patienten in der Mivacurium-Gruppe wie auch bei einem Patienten in der Kontrollgruppe eine Bradykardie von  $<100$  bpm auf. Den Benefit, bei 90% der Patienten die Herzfrequenz  $>100$  bpm halten zu können schreiben die Autoren der Anwendung und Wirkung von Atropin als Parasympatholytikum zu. So konnte z.B. bei 6 Patienten die eine Hypoxie  $<40\%$  erlebten die Herzfrequenz trotzdem stabil  $>100$  bpm gehalten werden. Dieses Vorgehen wäre eine Option, im Marburger Schema dem Auftreten von Herzfrequenzabfällen zuvorzukommen.

Bei (POKELA, KOIVISTO, 1994) zeigte sich bei einem Patienten pro Untersuchungsgruppe eine Bradykardie [HF  $<100$  bpm] im Intervall Intubation mit

zeitgleichem Hypoxieereignis. (PEREIRA E SILVA et al., 2007) wie auch (GHANTA et al., 2007) haben in ihrer Studie keine Daten zum Auftreten von Bradykardien erhoben. Das Auftreten von Bradykardien <100 bpm fassen (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) mit anderen Items unter dem Auftreten von Komplikationen zusammen. Hierbei schneidet die Fentanyl-Midazolam-Gruppe besser ab als die anderen Gruppen, ohne statistisch signifikantes Ergebnis für das Auftreten von Bradykardien in der Einzelauswertung. Die Ergebnisse von (ROBERTS et al., 2006) stützen das Vorgehen bei der Gruppe FFM, Atropin als Vagolytikum zur Prämedikation einzusetzen. (POKELA, KOIVISTO, 1994) sehen das Beibehalten einer anticholinergen Komponente wie Atropin oder Glycopyrrolat zur Prävention von Bradykardien als erforderlich an, da u.a. die Herzauswurfleistung bei Neugeborenen stark von der Herzfrequenz abhängig sei. Es ist denkbar, dass die Anwendung von Atropin zu einem Anstieg der Rate an Tachykardien führt. Betrachtet man in unserem Kollektiven das tatsächliche Auftreten von Tachykardien, ergeben sich dafür keine signifikanten Unterschiede. Warum sich für jedes Intervall Tachykardien prozentual häufiger in der Gruppe FFM zeigen [Grafik unter 6.3.2], lässt sich am ehesten mit der angehobenen Herzfrequenz der Patienten durch Atropin erklären. Ohne objektives Kriterium für das klinische Outcome für Abweichungen der Herzfrequenz kann nur ein Abwägen erfolgen. Dies muss zwischen dem Auftreten von Bradykardien und dem Auftreten von Tachykardien erfolgen. Unter Berücksichtigung unserer Daten kann die Verwendung von Atropin unter Inkaufnahme des Auftretens von tachykarden Herzfrequenzen vor dem Auftreten von Bradykardien schützen.

#### **8.3.4 Sauerstoffsättigung [SpO<sub>2</sub>]**

Beim Vergleich der Mittelwerte für SpO<sub>2</sub> in unserer Studie starten die Gruppen mit signifikanten Unterschieden zwischen MR und FFM und zwischen OHNE und FFM. Anders als bei der Herzfrequenz weist dies auf unterschiedliche Voraussetzungen für die Patienten vor Beginn der Intubation hin. Eine Ursache kann im Vorgehen bei der Präoxygenierung vor Intubation liegen. Beide Leitlinien empfehlen bedarfsorientiertes Vorgehen, die Daten weisen auf ein liberaleres Vorgehen bzgl. einer höheren FiO<sub>2</sub> in Frankfurt hin. Dies würde zu den Werten der Gruppe OHNE passen, deren Patienten ausschließlich aus Marburg rekrutiert wurden. Das stetige Ansteigen der Sauerstoffsättigungskurve der Gruppe OHNE

weist auf ein kontinuierliches Verbessern der Beatmungssituation verglichen zur vorbestehenden Situation hin. Bei 7 von 10 Patienten der Gruppe OHNE erfolgte die Intubation im Rahmen der Erstversorgung, die respiratorische Situation konnte nicht ohne Intubation stabilisiert werden. Der Anstieg von einer Baseline 82,1% auf 90,7% 10 Minuten nach Intubation, zeigt eine entscheidende Verbesserung der Atemsituation für den Patienten. Der Verlauf der Graphen der Gruppen MR und FFM zeigt, wie ähnlich Verlauf der Sauerstoffsättigungskurve für das Regime in beiden Kliniken ist. Bei den Patienten aus Frankfurt ist dies im Vergleich zu den prämedizierten Patienten aus Marburg im Bereich einer höheren prozentualen Sauerstoffsättigung möglich. Erneut kann die unterschiedliche Freigiebigkeit im Einsatz von Sauerstoff in der Atemluft ursächlich sein, oder eine schnellere Stabilisierung durch Maskenbeatmung der Patienten vor Beginn der Intubation. Der SpO<sub>2</sub>-Anstieg im Intervall Medikation bei FFM und der Abfall bei MR kann in zwei Richtungen weisen. Entweder führt der Einsatz von Muskelrelaxanz in FFM zu weniger Abwehrverhalten gegen die Maskenbeatmung und es gelingt, die Patienten gut zu ventilieren. Oder die Anwendung von Fentanyl kann bei der Gruppe MR früher als die Verwendung von Morphin in der Gruppe FFM zu Hypopnoe führen. Gleichzeitig wäre ohne Muskelrelaxanz die Abwehr der Patienten in der Gruppe MR gegen die Maskenbeatmung höher. Die Betrachtung der Differenzen zur Baseline untermauert die bisher genannten Ergebnisse. FFM und MR zeigen ähnliche Verläufe und die Gruppe OHNE weist einen kontinuierlichen Anstieg der Sauerstoffsättigung auf, was positiv für die Patienten zu bewerten ist. Die Unterscheidung ob nur Abweichungen nach oben oder unten bedeutsamer sind, entfällt für die Betrachtung der Sauerstoffsättigung, zumindest was die Fragestellungen in unserer Studie betrifft. Unter anderen Gesichtspunkten [bspw. Auftreten von Retinopathien] wäre diese Betrachtung indiziert. In unserer Studie traten in der Gruppe FFM für das Intervall der Intubation weniger Hypoxien auf [MR 81% und FFM 73%]. Bei der Gesamthäufigkeit von Hypoxien fand sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bei geringerem Auftreten von Hypoxien in der Gruppe FFM. Möglich wäre in Analogie zu den Ergebnissen von (POKELA, KOIVISTO, 1994), dass es in der Gruppe mit Muskelrelaxanz als Standardmedikation, zu weniger Hypoxieereignissen kommt [FFM]. Unsere Daten zeigen, dass in FFM nur 16 von 30 Patienten ein Muskelrelaxanz im

Rahmen der Prämedikation erhalten haben und in der Gruppe MR 24 von 55 Patienten ein Muskelrelaxanz bekamen. Dies entspricht dem Einsatz von Muskelrelaxanz in 43% [MR] und 53% [FFM]. Somit kann die verschiedene Vorgehensweise bzgl. einer Relaxierung für den Unterschied in unseren Daten nur bedingt als Ursache herangezogen werden. Bei der Verteilung der Hypoxien auf die Intervalle wird deutlich, dass bei allen Gruppen das häufigste Auftreten in die Zeit der Intubation fällt. Erst im Intervall Postintub 11-15 min nähern sich die Werte für alle drei Gruppen an. Der Unterschied in den Intervallen zuvor ist für MR und FFM am größten. Möglicherweise haben Patienten der Gruppe MR Muskelrigidität als bekannte Nebenwirkung von Fentanyl gezeigt. Denkbar wäre auch in diesem Zusammenhang ein unterschiedliches Vorgehen bei der FiO<sub>2</sub> für das Atemgasgemisch, da bei korrekter Tubuslage die Ventilation in beiden Gruppen ähnlich gut möglich sein müsste. (POKELA, KOIVISTO, 1994) beschreiben einen relevanten Abfall der Sauerstoffsättigung für alle Patienten der Pethidin-Gruppe [10 von 10] und für 7 aus 10 Patienten für die Alfentanil-Gruppe. Bei den Patienten ohne Hypoxie ließ sich die Intubation unter 30 Sekunden und leicht durchführen. Die Dauer der Hypoxie war in der Pethidin-Gruppe signifikant länger als in der Alfentanil-Gruppe [4 min v.s 1,5 min im Median] und war eng mit der Dauer und Schwierigkeit der Durchführung assoziiert. (PEREIRA E SILVA et al., 2007) führten ein Monitoring der Sauerstoffsättigung während der Intubation durch, beschreiben aber keine signifikanten Ergebnisse über den Verlauf in ihrer Studie. (GHANTA et al., 2007) finden signifikante Unterschiede für den Vergleich der Sauerstoffsättigung zugunsten der Propofol-Gruppe vs. der Kontrollgruppe bzgl. des Medians für die SpO<sub>2</sub> während der Intubation wie auch für die Nachbeobachtungszeit. Die Ursache sehen die Autoren in der Erhaltung der Spontanatmung unter Prämedikation mit Propofol und ohne Muskelrelaxanz, was gleichzeitig dazu beitrug den Intubationsvorgang zu erleichtern und schneller sowie weniger traumatisch durchzuführen. Die unerwünschten Stressreaktionen werden nach (BHUTADA et al., 2000) am effektivsten durch Relaxierung beeinflusst, unabhängig davon ob dies mit Thiopental, Suxamethonium oder anderen Vertretern dieser Gruppe durchgeführt wurde. (GHANTA et al., 2007) bleiben vor diesem Hintergrund dabei, dass bei Relaxierung das Risiko von Hypoxien infolge von Apnoen im Vordergrund steht, insofern der Atemweg nicht in kurzer Zeit gesichert werden kann. Ohne Diskussion über die klinische

Bedeutung der Unterschreitung verschiedener Sättigungsgrenzen, nahmen (ROBERTS et al., 2006) eine sehr genaue Einteilung der Hypoxieereignisse in vier Kategorien vor. Für eine Hypoxie  $\leq 75\%$  für  $\geq 30$  Sekunden fand sich keine statistische Signifikanz, für das Vorkommen einer Hypoxie  $\leq 60\%$  konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der Mivacurium-Gruppe belegt werden [24% vs. 55%]. Die Hypoxiedauer ist nach (ROBERTS et al., 2006) ein reziprokes Maß für den Erfolg der Stabilisierung zwischen den Intubationsversuchen und für die Effektivität der Maskenbeatmung. Gründe für Hypoxien sehen die Autoren in Muskelrigidität und Entsättigung vor Intubation, verlängerten oder multiplen Intubationsversuchen, oder verlängerten Episoden des Absaugens ohne ausreichende zwischenzeitliche Stabilisierung. Zur Hypoxieprophylaxe sollten daher langes Absaugen, Intubationsversuche  $> 30$  Sekunden und fehlende Erholung vermieden werden. Diese Vorschläge können auf das Prozedere in Marburg und Frankfurt angewendet werden, um niedrige Sättigungswerte wie während der Intubation zu vermeiden. (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) beschreiben die Häufigkeit von Hypoxien  $< 80\%$  neben anderen Items, dabei zeigt die Fentanyl-Midazolam-Gruppe signifikant die geringste Komplikationsrate. In der Einzelauswertung wurde für das Auftreten von Hypoxien kein signifikantes Ergebnis gefunden. Zusammenfassend unterscheiden sich in unseren Daten die Sättigungswerte für die Intervalle Baseline, Medikamente, Intubation und T5 zwischen MR und FFM zugunsten von FFM. Für die Häufigkeit der Hypoxien gilt, dass das prozentuale Auftreten bei der Gruppe MR im Vergleich zur Gruppe FFM überwiegt. Bei der Sauerstoffsättigung schließt sich eine negative Beurteilung von Abweichungen der Werte nach oben in unserer Studie an. Dabei ist ein häufigeres Auftreten von Hypoxieereignissen im Vergleich wahrscheinlich weniger günstig. Die Beurteilung klinischen Relevanz unterliegt der gleichen Einschränkung wie die Beurteilung Werte der Sauerstoffkonzentration im Verlauf.

### **8.3.5 Schwankungsbreite der Vitalwerte**

Für die Gruppen MR und FFM bestehen für alle Vitalparameter statistisch signifikante Unterschiede der Schwankungsbreite, für die anderen Vergleiche ergibt sich keine Signifikanz. Somit zeigt das Frankfurter Prämedikationschema für die behandelten Patienten geringere Schwankungen der Vitalparameter MAD, HF und SpO<sub>2</sub> um die zuvor bestimmte Baseline. Unter 7.4.2 bis 7.4.4. wurden mögliche Gründe und Ursachen anhand der einzelnen Parameter diskutiert.

### 8.3.6 Fazit

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen: Ein liberaleres Prämedikationsregime bzgl. des Einsatzes verschiedener Medikamente mit hoher Adhärenz in Frankfurt war mit geringeren kurzfristigen Schwankungen von MAD, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung verbunden als das restriktivere, individualisierte Regime in Marburg. Bzgl. des MAD fallen die hypertensiven Reaktionen in MR akut ausgeprägter aus, wohingegen sich bei FFM die arterielle Hypotension protrahiert zeigt. Invers verhält es sich beim Parameter Herzfrequenz, hierbei zeigen die Patienten der Gruppe MR akut ausgeprägte bradykarde Phasen, während bei FFM die tachykarde Phase ebenfalls prolongiert ausfällt. Bei der Sauerstoffsättigung zeigen sich zeitlich ähnliche Verläufe, bei FFM im Durchschnitt bei höheren Sauerstoffsättigungswerten.

Es bleibt unklar, ob die ausgeprägtere Medikamentenexposition und länger anhaltende Veränderung der Vitalparameter in FFM oder die stärkeren kurzfristigen Schwankungen der Gruppe MR unter restriktiverer Medikation mehr oder andere Auswirkungen auf ein Langzeitoutcome haben. Kurzfristig erscheint das Frankfurter Schema weniger große Schwankungen der Vitalparameter zu verursachen.

Als Fazit ziehen (POKELA, KOIVISTO, 1994) Regime mit Pethidin alleine zu verlassen und bevorzugen die Kombination von Alfentanil [Opiod] und Suxamethonium [Muskelrelaxanz], dies unter Fortführung der vagolytischen Komponente [Glycopyrrolat oder Atropin] um Bradykardien vorzubeugen. Für eine vagolytische Komponente spricht in unserer Studie besonders das weniger häufige Auftreten von Bradykardien in der Gruppe FFM. Es fand sich bei (PEREIRA E SILVA et al., 2007) kein Unterschied der beiden Gruppen [Remifentanyl + Midazolam vs. Morphin + Midazolam] bzgl. der erhobenen Schmerzscores NIPS [Neonatal Infant Pain Scale] (LAWRENCE et al., 1993) und Comfort Score (AMBUEL et al., 1992), sowie bzgl. der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz. Aufgrund von besseren Intubationsbedingungen empfehlen die Autoren Remifentanyl vor Morphin den Vorzug zu geben. (GHANTA et al., 2007) empfehlen Propofol zur Prämedikation [Vergleichsgruppe Morphin + Atropin + Suxamethonium], bei geringerem Auftreten nasopharyngeales Trauma und kürzere Erholungszeit nach Intubation. (ROBERTS et al., 2006) beschreiben einen deutlichen Vorteil, neben Atropin und

Fentanyl Mivacurium als Muskelrelaxanz zur Prämedikation hinzuzunehmen. Beim Vergleich von (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) zeigte sich die Kombination von Fentanyl und Midazolam als vorteilhaft bzgl. einer geringeren Abweichung des Blutzuckerspiegels und ein niedrigerer DAN Score beim ersten Intubationsversuch.

In Zusammenschau dieser Studien, die versuchen unter verschiedenen Zielparametern ein optimales Medikamentenregime zur Prämedikation vor der endotrachealen Intubation herauszufiltern, wird die Heterogenität erneut deutlich. Bisher lässt sich aufgrund der Studienlage keine befriedigende Antwort geben. Eine praktikable, realistische Möglichkeit ist, die bestehenden Regime möglichst vieler Kliniken systematisch unter den in unserer Studie aufgezeigten Gesichtspunkten hinsichtlich des kurzfristigen und langfristigen Outcomes zu vergleichen. Dabei sollten viele, z.B. alle hessischen Neonatologien Berücksichtigung finden, oder eine Untersuchung deutschlandweit an großen Kliniken erfolgen. Solch ein Vorgehen könnte ohne Intervention und ethische Fragwürdigkeit einen wichtigen Vorstoß liefern, während man sich gleichzeitig die bisher herrschende Uneinigkeit als Voraussetzung für eine breitgefächerte Untersuchung zunutze macht.

## **8.4 Vorschläge für zukünftige Studien**

Obwohl bei der Studienplanung eine Stratifizierung nach Gestationsalter und/oder Geburtsgewicht vorgesehen war, erwies sich unser Patientenkollektiv als zu klein. Bei der Planung weiterer Studien muss dies erneut berücksichtigt werden, um Unterschiede im Ansprechen auf Prämedikation und das Verhalten unter Intubation zu erfassen. Es ist sinnvoll einen objektivierbaren Score zum Schmerzempfinden wie z.B. den PIPP [Premature Infant Pain Profile] (STEVENS et al., 1996) oder den DAN (CALDWELL, WATTERBERG, 2015) zur klinischen Beurteilung heranzuziehen, insofern motorische Parameter nicht durch die Verwendung von Muskelrelaxanz ausgeschaltet werden. Zusätzlich können z.B. endokrine Marker wie bei (ANAND et al., 1988) erhoben werden, um ein vollständigeres Bild der Vorgänge unter bestimmten Medikationsregimen zu erhalten. In separaten Untersuchungen kann eine optimale Prämedikation für die Umintubation geprüft werden, da unter diesen Umständen während der Prozedur nahezu lückenlos über den noch liegenden Tubus ventiliert werden kann.

Patienten, die bereits intubiert und beatmet sind, sollten bei Reintubation nicht in eine primäre Intubationsstudie eingeschlossen werden.

Das langfristige Outcome der Patienten sollte in Form von neurologischen Entwicklungstest o.ä. in zukünftige Studien implementiert werden z.B. durch ärztliche Nachuntersuchung bei Entlassung oder bspw. Untersuchung mit den Bailey-Entwicklungsscores (VELIKOS et al., 2015) im Rahmen der Nachsorge. Außerdem sollte berücksichtigt werden, welches Level an Kompetenz bei den Intubateuren im Rahmen einer Studie gefordert wird, um deren Ergebnisse auf möglichst viele Kollektive anwenden zu können. Zwar demonstriert ein hohes Level an Kompetenz der „Studienintubateure“ wie bei (BHUTADA et al., 2000) und (AVINO et al., 2014), einen Zusammenhang mit relativ kurzen Intubationszeiten, allerdings lässt sich dieses Ergebnis nur schwer auf die Bedingungen an einem ausbildenden Universitätsklinikum übertragen.

Eine Kontrollgruppe ohne Prämedikation sollte unserer Einschätzung nach nicht berücksichtigt werden, wie auch (ROBERTS et al., 2006) vorschlagen. Bereits durchgeführte Studien zeigen, dass durch Prämedikation unerwünschte Ereignisse während der Intubation reduziert werden können. Die Selektion solcher Patienten darf aus ethischen Gründen nur klinisch und nicht randomisiert erfolgen und limitiert daher eine tatsächliche Konsequenz aus den Ergebnissen.

Die Medikamentengabe in den letzten 24 Stunden insbesondere Sedativa, Analgetika, etc. muss in jedem Fall berücksichtigt werden um einen Einfluss auf die Ergebnisse auszuschließen.

Der doppelte oder mehrfache Einschluss von Patienten bei verschiedenen Intubationen birgt wie zuvor beschrieben das Risiko des Auftretens eines Selection Bias. Da wir bei unserer Studie nur „objektive“ Parameter messen und bspw. keine Patientenbefragung o.Ä. durchführten, kommen höchstens individuelle ggf. konstitutionsbedingte physiologische Änderungen bei Mehrfacheinschluss innerhalb eines Individuums zum Tragen. In anderen Studien wird vom Mehrfacheinschluss von Patienten abgesehen (ROBERTS et al., 2006). Durch Mehrfacheinschluss ist es möglich, höhere Fallzahlen zu erreichen. Es muss auch zukünftig kritisch abgewogen werden, ob es durch Mehrfacheinschluss eher zu Verzerrung kommt oder die höhere Fallzahl validere Ergebnisse liefern kann.

## 8.5 Ausblick

Stellt man sich die Frage nach dem Langzeitoutcome von Patienten, die im frühen Säuglingsalter für eine Intubation, Operation oder im Rahmen eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation Sedativa und andere Anästhetika erhalten haben, steht schnell das neurologische Outcome im Vordergrund. Um Früh- und Neugeborene mit entsprechendem Risiko für Entwicklungsstörung unterschiedlicher Genese einzuschätzen und die Wirksamkeit therapeutischer Leistungen zu beurteilen wird bspw. das Abscheiden der Patienten in den Bayley Scales of Infant Development - Third Edition als Instrument herangezogen (VELIKOS et al., 2015). Ob die Anwendung von Sedativa und anderen Anästhetika nachweisbare Auswirkungen auf die Patienten haben beleuchten (VÖLKER et al., 2015). Dabei beschreiben sie zwei Mechanismen, wie es durch zur Anästhesie verwendeten Medikamente zur vermehrten Apoptose [Absterben] von Nervenzellen im sich noch entwickelnden Nervensystem kommen kann. Zum einen können Benzodiazepine, Barbiturate, Propofol und Etomidate als GABA-A-Agonisten, so (ZHAO et al., 2011), über eine überschießende Erregung der unreifen Zellen zur vermehrten Apoptose führen [Exzitotoxizität]. Zum anderen kann es durch Ketamin oder Lachgas über eine Blockierung der Apoptosehemmung über NMDA-Rezeptoren (BERCKER et al., 2009) vermehrt zum Absterben der Nervenzellen kommen. Als vulnerable Phase sei dabei die Zeit nach 23 vollendeten Schwangerschaftswochen bis zum dritten Lebensjahr zu betrachten (RICE, BARONE, 2000). Viele Untersuchungen zu diesem Thema basieren auf tierexperimentellen Studien. Die Übertragbarkeit auf den Menschen und insbesondere die menschliche Hirnentwicklung bleibt dabei eingeschränkt. Dabei konnten einige Ergebnisse beim Einsatz der Medikamente an Primaten bestätigt werden und rücken dabei der Übertragbarkeit auf den Menschen näher. Belastbare klinische Daten für den Menschen gibt es dabei bisher nur für ausgewählte spezielle Fragestellungen, wie z.B. für den Einsatz von Phenobarbital als Prophylaxe von Fieberkrämpfen (FARWELL et al., 1990; SULZBACHER et al., 1999). In diesen und ähnlichen Untersuchungen konnte lediglich eine Korrelation keine Kausalität nachgewiesen werden, da Entwicklungsverzögerungen häufig multifaktoriell bedingt sind. Daher kommen viele andere Einflüsse außer Narkosen und erlebte Medikamentenexposition als Ursache in Frage (HATTORI et al., 1991). Zwei weitere groß angelegte Studien

legen den Zusammenhang von mehrfach erlebter Anästhesie im Alter von  $\leq 2$  Jahren (FLICK et al., 2011) und im Alter von  $\leq 3$  Jahren (WILDER et al., 2009) und der späteren Diagnose von Lerndefiziten, emotionalen Störungen oder Verhaltensstörung und erniedrigten Scores für gruppenbezogene Leistungstest nahe. Andere Studien (HANSEN et al., 2011) können diese Ergebnisse nicht untermauern. Es bleibt also offen, ob und inwiefern die Exposition von Sedativa und Anästhetika im frühen Kindesalter Entwicklungsverzögerungen verursachen kann und ob bei einem derart komplexen Erkrankungsbild wie Entwicklungsverzögerungen nicht mehrfache Narkosen nur einen von vielen Einflussfaktoren darstellen. Eine Möglichkeit das Risiko für mögliche Schädigungen in der Entwicklung von Säuglingen und Kindern gering zu halten, besteht in der strengen Indikationsstellung von Eingriffen und dem Einsatz von Sedativa und Anästhetika.

Unsere Studie liefert keine Ergebnisse was das neurologische Outcome unter den beiden verglichenen Prämedikationsregimen angeht. Ob nun das möglichst geringfügige Schwanken der Vitalparameter um eine Baseline, oder die Auswahl der zur Prämedikation verwendeten Medikamente an sich eine größere Auswirkung auf das langfristige neurologische Outcome hat, muss in zukünftigen Studien beantwortet werden.

## 9 Literaturverzeichnis

---

1. (2011) Tracheal intubation and ventilation of the newborn infant. ARC and NZRC Guideline 2010. *Emerg Med Australas* 23:436-439
2. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2005) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage edn (München, Elsevier GmbH Urban und Fischer Verlag).
3. Allen KA (2012) Premedication for neonatal intubation: which medications are recommended and why. *Adv Neonatal Care* 12:107-111
4. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL (1992) Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 17:95-109
5. Anand KJ, Hickey PR (1987) Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321-1329
6. Anand KJ, Sippell WG, Schofield NM, Aynsley-Green A (1988) Does halothane anaesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing operation? *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:668-672
7. Attardi DM, Paul DA, Tuttle DJ, Greenspan JS (2000) Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F161
8. Avino D, Zhang WH, De Ville A, Johansson AB (2014) Remifentanil versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial. *J Pediatr* 164:1032-1037
9. Badiie Z, Vakiliamini M, Mohammadizadeh M (2013) Remifentanil for endotracheal intubation in premature infants: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* 2:75-82
10. Barrington K (2011) Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health* 16:159-171
11. Barrington KJ, Finer NN, Etches PC (1989) Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 17:1293-1296
12. Baskett TF (2000) The resuscitation greets. Benjamin Pugh: the air-pipe and neonatal resuscitation. *Resuscitation* 44:153-155
13. Benumof J, Hagberg CA (2007) *Benumof's airway management: principles and practice*, Vol 2nd Edition, Mosby Elsevier).
14. Bercker S, Bert B, Bittigau P, Felderhoff-Müser U, Bühner C, Ikonomidou C, Weise M, Kaisers UX, Kerner T (2009) Neurodegeneration in newborn rats following propofol and sevoflurane anesthesia. *Neurotox Res* 16:140-147
15. Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung JT (2000) Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82:F34-37
16. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C (2003) Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci* 993:103-114; discussion 123-104
17. Bottor LT (2009) Rapid sequence intubation in the neonate. *Adv Neonatal Care* 9:111-117; quiz 118-119
18. Byrne E, MacKinnon R (2006) Should premedication be used for semi-urgent or elective intubation in neonates? *Arch Dis Child* 91:79-83

19. Caldwell CD, Watterberg KL (2015) Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. *J Perinatol* 35:415-418
20. Camu F, Vanlersberghe C (2002) Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 16:475-488
21. Carbajal R, Eble B, Anand KJ (2007) Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol* 31:309-317
22. Choong K, AlFaleh K, Doucette J, Gray S, Rich B, Verhey L, Paes B (2010) Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F80-84
23. Crawford MW, Hayes J, Tan JM (2005) Dose-response of remifentanyl for tracheal intubation in infants. *Anesth Analg* 100:1599-1604
24. de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN (2001) Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 70:525-531
25. DeMeo SD, Katakam L, Goldberg RN, Tanaka D (2015) Predicting neonatal intubation competency in trainees. *Pediatrics* 135:e1229-1236
26. Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington KJ (2006) Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91:F279-282
27. DeReuck J, Chattha AS, Richardson EP, Jr. (1972) Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy. *Arch Neurol* 27:229-236
28. Desalu I, Kushimo OT, Bode CO (2005) A comparative study of the haemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate at induction of anaesthesia in children. *West Afr J Med* 24:115-119
29. Dongara AR, Modi JJ, Nimbalkar SM, Desai RG (2014) Proficiency of residents and fellows in performing neonatal intubation. *Indian Pediatr* 51:561-564
30. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, Carbajal R (2014) Assessment of atropine-sufentanyl-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr* 14:120
31. Ezri T (2007). Indications for tracheal Intubation. In Benumof's airway management: principles and practice (Mosby Elsevier).
32. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P (2000) Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 28:836-839
33. Falck AJ, Escobedo MB, Baillargeon JG, Villard LG, Gunkel JH (2003) Proficiency of pediatric residents in performing neonatal endotracheal intubation. *Pediatrics* 112:1242-1247
34. Fanaroff JM, Fanaroff AA (2006) Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* 11:174-181
35. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB (1990) Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 322:364-369
36. Finer NN, Tomney PM (1981) Controlled evaluation of muscle relaxation in the ventilated neonate. *Pediatrics* 67:641-646
37. Flechsig P (1920) Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage, Vol 1. Band (Leipzig, Thieme 1920).

38. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, Sprung J, Weaver AL, Schroeder DR, Warner DO (2011) Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 128:e1053-1061
39. Flórez J, Mediavilla A (1977) Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem. *Brain Res* 138:585-900
40. Freissmuth M, Böhm S (2012) *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (Heidelberg, Springer Medizin Verlag).
41. Freye E (2008) *Opioide in der Medizin*, 7. Auflage edn (Heidelberg, Springer Medizin Verlag).
42. Friesen RH, Honda AT, Thieme RE (1987) Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth Analg* 66:874-878
43. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J (2007) Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119:e1248-1255
44. Goldman A, Lloyd-Thomas AR (1991) Pain management in children. *Br Med Bull* 47:676-689
45. Gronlund JU, Korvenranta H, Kero P, Jalonen J, Valimaki IA (1994) Elevated arterial blood pressure is associated with peri-intraventricular haemorrhage. *Eur J Pediatr* 153:836-841
46. Hambleton G, Wigglesworth JS (1976) Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 51:651-659
47. Hamon I, Hascoët JM, Debbiche A, Vert P (1996) Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 85:361-365
48. Hancock S, Newell S, Brierley J, Berry A (2000) Premedication for neonatal intubation: current practice in Australia and the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F77
49. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, Christensen K (2011) Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology* 114:1076-1085
50. Harte GJ, Gray PH, Lee TC, Steer PA, Charles BG (1997) Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health* 33:335-338
51. Hatch DJ (1987) Analgesia in the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294:920
52. Hatcher IS, Stack CG (1999) Postal survey of the anaesthetic techniques used for paediatric tonsillectomy surgery. *Paediatr Anaesth* 9:311-315
53. Hattori R, Desimaru M, Nagayama I, Inoue K (1991) Autistic and developmental disorders after general anaesthetic delivery. *Lancet* 337:1357-1358
54. Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, Allen JR, Culver DH, Carlson CV, Reynolds JW (1986) Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 77:500-506

55. Jacqz-Aigrain E, Wood C, Robieux I (1990) Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 39:191-192
56. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufils F (1992) Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 42:329-332
57. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF (2003) Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 23:876-882
58. Kelly MA, Finer NN (1984) Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr* 105:303-309
59. Kingma PS (2011). Is premedication for intubation of preterm infants the right choice? In *J Pediatr (United States)*, pp. 883-884.
60. Klink R, Pape H-C, Silbernagel S (2005) *Physiologie*, 5. Auflage edn (Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG).
61. Konrad C, Schüpfer G, Wietlisbach M, Gerber H (1998) Learning manual skills in anesthesiology: Is there a recommended number of cases for anesthetic procedures? *Anesth Analg* 86:635-639
62. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ (2010) Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 125:608-615
63. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV, Neonatology PSGotIso (2009) Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr* 98:932-939
64. Larsen R (2009) *Praxisbuch Anästhesie*, 1. Auflage edn (München, Elsevier GmbH Urban und Fischer Verlag).
65. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C (1993) The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 12:59-66
66. Lemyre B, Doucette J, Kalyn A, Gray S, Marrin ML (2004) Morphine for elective endotracheal intubation in neonates: a randomized trial [ISRCTN43546373]. *BMC Pediatr* 4:20
67. Lodha A, Ohlsson A, Shah VS (2003). Premedication for endotracheal intubation in neonates. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd)
68. Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ (1997) Supranormal cardiac output in the dopamine- and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol* 18:292-296
69. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B (1979) Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 94:118-121
70. Luckhaupt H, Brusis T (1986) [History of intubation]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 65:506-510
71. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2006) *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage edn (Stuttgart, Georg Thieme Verlag).
72. Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL (1984) Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med* 12:501-503

73. Menon G, Anand KJ, McIntosh N (1998) Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 22:417-424
74. Millar C, Bissonnette B (1994) Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants. *Can J Anaesth* 41:281-287
75. Möhler H, Crestani F, Rudolph U (2001) GABA(A)-receptor subtypes: a new pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 1:22-25
76. Molter G, Castor G, Altmayer P, Büch U (1990) [Psychosomatic, sedative and hemodynamic reactions following preoperative administration of midazolam in children]. *Klin Padiatr* 202:328-333
77. Muniraman HK, Yaari J, Hand I (2015) Premedication Use Before Nonemergent Intubation in the Newborn Infant. *Am J Perinatol* 32:821-824
78. Naulaers G, Deloof E, Vanhole C, Kola E, Devlieger H (1997) Use of methohexital for elective intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 77:F61-64
79. NGAI SH (1961) Effects of morphine and meperidine on the central respiratory mechanisms in the cat; the action of levallorphan in antagonizing these effects. *J Pharmacol Exp Ther* 131:91-99
80. Ninan A, O'Donnell M, Hamilton K, Tan L, Sankaran K (1986) Physiologic changes induced by endotracheal instillation and suctioning in critically ill preterm infants with and without sedation. *Am J Perinatol* 3:94-97
81. Norman E, Wikström S, Rosén I, Fellman V, Hellström-Westas L (2013) Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res* 73:87-94
82. Oei J, Hari R, Butha T, Lui K (2002) Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health* 38:146-150
83. Pacifici GM (2014) Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease-a review. *Int J Pediatr* 2014:309342
84. Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simoes e Silva AC (2007) Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F293-294
85. Perlman JM, Volpe JJ (1983) Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. *Pediatrics* 72:329-334
86. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ (1985) Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 312:1353-1357
87. Pokela ML, Koivisto M (1994) Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* 83:151-156
88. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E (1987) The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 42:1316-1320
89. Quinn MW, de Boer RC, Ansari N, Baumer JH (1998) Stress response and mode of ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78:F195-198

90. Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Vallés J (1996) Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 154:111-115
91. Rice D, Barone S (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 108 Suppl 3:511-533
92. Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN (2006) Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics* 118:1583-1591
93. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ (1982) Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56:93-96
94. Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM (2006) Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol* 26:286-289
95. Schulte FJ, Albert G, Michaelis R (1969) [Gestational age and nerve conduction velocity in normal and abnormal newborn infants]. *Dtsch Med Wochenschr* 94:599-601
96. Shah PS, Shah VS (2011). Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd)
97. Shearer MH (1986) Surgery on the paralyzed, unanesthetized newborn. *Birth* 13:79
98. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A (1996) Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 12:13-22
99. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG (1999) Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr (Phila)* 38:387-394
100. Szmuk P, Ezri T, Evron S, Roth Y, Katz J (2008) A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age. *Intensive Care Med* 34:222-228
101. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349:599-603
102. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS (1998) Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 102:337-341
103. VanLooy JW, Schumacher RE, Bhatt-Mehta V (2008) Efficacy of a premedication algorithm for nonemergent intubation in a neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 42:947-955
104. Velikos K, Soubasi V, Michalettou I, Sarafidis K, Nakas C, Papadopoulou V, Zafeiriou D, Drossou V (2015) Bayley-III scales at 12 months of corrected age in preterm infants: Patterns of developmental performance and correlations to environmental and biological influences. *Res Dev Disabil* 45-46:110-119
105. Venkatesh V, Ponnusamy V, Anandaraj J, Chaudhary R, Malviya M, Clarke P, Arasu A, Curley A (2011) Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse events. *Eur J Pediatr* 170:223-227
106. Völker MT, Höhne C, Kaisers U, Becker S (2015) Neurotoxizität von Anästhetika und Sedativa im frühen Kindesalter. *Päd*:345

107. Watkins AM, West CR, Cooke RW (1989) Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 19:103-110
108. Weindling AM, Kissack CM (2001) Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. *Biol Neonate* 79:241-245
109. Wheeler B, Broadbent R, Reith D (2012) Premedication for neonatal intubation in Australia and New Zealand: a survey of current practice. *J Paediatr Child Health* 48:997-1000
110. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO (2009) Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 110:796-804
111. Zhang AZ, Pasternak GW (1981) Ontogeny of opioid pharmacology and receptors: high and low affinity site differences. *Eur J Pharmacol* 73:29-40
112. Zhao YL, Xiang Q, Shi QY, Li SY, Tan L, Wang JT, Jin XG, Luo AL (2011) GABAergic excitotoxicity injury of the immature hippocampal pyramidal neurons' exposure to isoflurane. *Anesth Analg* 113:1152-1160

## 10 Publikationsvorhaben

---

In Bearbeitung.

Manuscript for ADC Fet Neonat Ed

**Premedication affects vital parameters during endotracheal intubation:  
Bicentric observational study**

Michael Zemlin<sup>1,2</sup>, Sabine Felgentreff<sup>1</sup>, Boris Wittekindt<sup>3</sup>, Sybelle Goedicke-Fritz<sup>1,2</sup>, Tobias Rogosch<sup>1</sup>, Pia Göbert<sup>1</sup>, Sascha Meyer<sup>2</sup>, Harald Sauer<sup>4</sup>, Brandon Greene<sup>5</sup>, Horst Buxmann<sup>3</sup>, Rolf Schlößer<sup>3</sup>, Rolf F. Maier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Philipps University Marburg

<sup>2</sup> Department of General Pediatric and Neonatology, Saarland University Homburg

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Goethe University Frankfurt/M

<sup>4</sup> Department of Pediatric Cardiology, Saarland University Homburg

<sup>5</sup> Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Philipps University Marburg

### Correspondence

Dr. rer. nat. S. Goedicke-Fritz

Department of General Pediatric and Neonatology, Saarland University Homburg

Kirrberger Str. 100

D-66421 Homburg/ Saar

+49-6841-1628412

sybelle.goedicke-fritz@uks.eu

**OBJECTIVE:** To compare the vital parameters in neonates during endotracheal intubation under two different premedications.

**DESIGN:** A prospective observational study.

**SETTING:** Two tertiary care neonatal intensive care units.

**PATIENTS:** Term and preterm neonates requiring endotracheal intubation.

### **Introduction**

Mechanical ventilation can be necessary in preterm neonates to ensure survival, but the process of endotracheal intubation can cause various adverse reactions such as hypoxia, bradycardia, arterial hypertension and increased intracranial pressure (Maheshwari R, Tracy 2016). Studies indicate that the rise in intracranial pressure can probably be partially prevented by premedication with muscle relaxants (Raju 1980, Barrington 1989), but the rise in blood pressure cannot be prevented by premedication with muscle relaxant and/ or atropine (Barrington 1989). Thus discomfort and pain might be the causes of the increase in blood pressure, suggesting that analgesics and/ or sedatives might be useful in minimizing the physiological changes during intubation. However, analgesics and sedatives may also have serious side effects such as arterial hypotension, hypoxia (Lemyre B, Doucette 2004) or neurotoxicity (Bercker S 2009)

The aim of this study was to compare the number of attempts and total duration of endotracheal intubation and the physiological changes during and 30 minutes after the intubation between two NICUs that use different premedication regimens for elective endotracheal intubation.

## Methods

### *Patients*

Neonates that underwent elective naso-tracheal intubation were recruited between Nov. 01, 2010 and Jan. 31, 2013 in the tertiary Neonatal Intensive Care Units of the Philipps University Marburg (NICU 1) and of the Goethe University Frankfurt/M (NICU 2). Inclusion criteria were: Elective endotracheal intubation, parental informed consent, presence of the documentation team. Exclusion criteria were: No curative treatment, emergency intubation.

Written informed consent was obtained from the patient's parents and from the physicians that performed the endotracheal intubation.

### *Treatment protocols*

Based on literature reviews and expert opinion, both participating NICUs had implemented written premedication strategies that had been available to all staff members for several years. The treatment protocol for NICU 1 for elective intubation in neonates was individualized: If the patient showed no or little reaction to the placement of nasopharyngeal CPAP, an attempt at intubation was undertaken without premedication. If signs of discomfort were observed, the patient received Fentanyl (3 µg/kg i.v. over 4 minutes). If signs of discomfort were still present, an additional dose of Fentanyl (1.5 µg/kg i.v. over 2 minutes) was given. If the neonate still showed signs of discomfort, Vecuronium (100 µg/kg) was given.

The treatment protocol for NICU 2 for elective intubation in neonates consisted of atropine (25 µg each patient), Morphine (100µg/kg) and Midazolam (100µg/kg). If the patient was too active after this premedication, Pancuronium (100µg/kg) was given.

All medication except for Fentanyl was given intravenously as a bolus. If deemed necessary additional medication could be given at the discretion of the attending neonatologist who was always present in both NICUs.

*Data acquisition and video documentation*

Clinical data were obtained prospectively from the patients charts. Vital signs were measured using GE healthcare, Modell GE Solar 8000i™ monitors. The heart rate and pulseoxymetric oxygen saturation were measured every minute during the observation period using a sliding window of 7 seconds. Systolic, diastolic and mean arterial blood pressures were retrieved every two minutes either from a continuous intra-arterial measurement or by oscillometry. The observation period began  $\geq 5$  minutes prior to premedication (baseline) and ended 30 Minutes after the endotracheal tube had reached its final position. During the entire observation period, the torso and head of the patient were filmed using a digital video camera to allow post hoc analysis. The video clips were synchronized with the vital parameters by filming the clock of the monitor at the beginning of the procedure.

*Outcome measures*

The total time of intubation was counted from the first time the tip of the laryngoscope was inserted into the mouth until the endotracheal tube reached its final position. Each time the tip of the laryngoscope was moved into the mouth was counted as one attempt of intubation, even if the attempt was interrupted immediately afterwards.

The primary outcome criteria were the changes in mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR), and oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) during the observation period in comparison to the base line and the total duration of the intubation and the number of attempts until the tube reached its final position. Secondary outcome criteria were the number of bradycardias (HR < 80 BPM), tachycardias (HR > 180 BPM) and hypoxemias (SpO<sub>2</sub> < 80%) during the observation period. Vital parameters were analyzed during the following intervals: Baseline (BL): the last five minutes until the administration of the first premedication. Medication time (Med): the time between the administration of the first premedication until the first intubation attempt, and Intubation time (Intub), defined as the time from the beginning of the first intubation attempt until the endotracheal tube reached its final position. After the intubation, the neonates were surveyed for 20 minutes that were split into four intervals for statistical analysis: 1-5 min, 6-10 min, 11-15 min, and 16-20 min.

*Statistical analysis*

Normally distributed data were analyzed using means and Standard deviations (SD) and Student's t-test was used for comparisons of group means. The median and interquartile range (IQR) were used to describe non-normally distributed data and the Mann-Whitney U test was used to compare group medians. The two-sided chi-squared test was used for binomial data if  $n$  was  $\geq 5$  in all groups and the two-sided Fisher's exact test was used for binomial data if  $n$  was  $< 5$  in at least one group. Results are reported as p-values together with 95% confidence intervals (CI). P-values less than 0.05 were considered to be significant.

*Ethics approval*

This study was conducted with the approval of the local Ethics committees of the Philipps University Marburg and Goethe University Frankfurt/Main (Az 085/10).

## Results

During the recruitment period, 217 and 246 intubations were performed in 146 and 177 neonates in NICU 1 (Department of Pediatrics, Philipps University Marburg) and NICU 2 (Department of Pediatrics, Goethe University Frankfurt/Main), respectively. The reasons for exclusion from the study were: Emergency intubation, lack of parental consent, absence of study team, and incomplete data. In NICU 1, 45 elective intubations were recorded in 35 neonates that had received premedication. In addition, 3 elective intubations in 3 neonates were recorded in NICU1 that had not received a premedication according to the protocol. Since this group was too small it was excluded from further statistical analysis. In NICU 2, 30 intubations were recorded in 22 neonates. The characteristics of the patients and of the intubators were similar in both NICUS (table 1).

**Table 1** Characteristics of patients and intubators

	NICU 1	NICU 2
Number of study patients	35	22
Number of intubations	45	30
Birth weight (g), median (IQR)	1295 (655 to 2205)	1130 (774 to 2708)
postmenstrual age at birth (weeks+days), median (IQR)	28+6 (24+6 to 34+2)	29+2 (27+2 to 36+2)
Male, n (%)	21 (60)	16 (72.7)
Age at intubation (days), median (IQR)	6 (1.5 to 19.5)	4.5 (1.0 to 16.0)
Intubator 1, n (%)		
Resident	39 (86.7)	22 (73.3)
Pediatrician	2 (4.4)	6 (20)
Neonatologist	4 (8.8)	2 (6.7)
Intubator 2*, n (%)		
Resident	1 (2.2)	1 (3.3)
Pediatrician	0	5 (16.7)
Neonatologist	13 (28.9)	8 (26.7)
Intubator 3, n (%)		
Resident	0	0
Pediatrician	0	0
Neonatologist	1 (2.2)	1 (3.3)

\* If the first intubator was unsuccessful, a second or third intubator was called.

According to the treatment protocols, the premedication differed between NICU 1 and NICU 2: On average, children received 1.64 ( $\pm 0.65$ ) (mean, SD) substances as premedication in NICU 1 and 3.43 ( $\pm 0.63$ ) substances in NICU 2 (table 2). In NICU 1 the premedication was either fentanyl alone (n= 20, 44.4 %) or fentanyl and vecuronium (n= 20, 44.4 %) or fentanyl and vecuronium and midazolam (n=3, 6.6 %) or fentanyl and midazolam (n=2, 4.4 %). In NICU 2, the

premedication was either atropine, morphine, midazolam and pancuronium (n=15, 50 %) or atropine, morphine and midazolam (n=12, 40 %), atropine and morphine (n=1, 3.3 %) or atropine, morphine and pancuronium (n=1, 3.3 %) or morphine and midazolam (n=1, 3.3 %) (table 2).

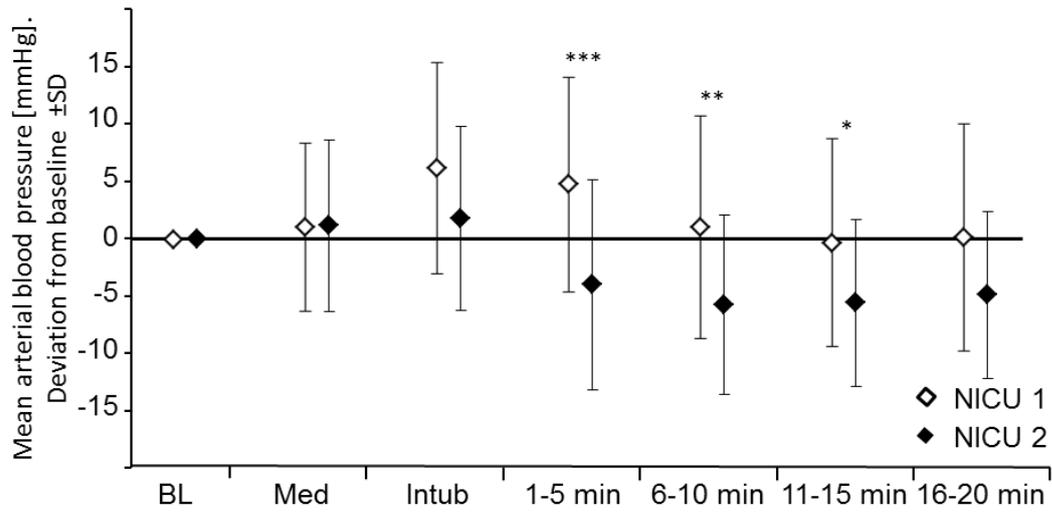
On average, the total duration of the intubation was 232 seconds (95% CI 32 - 423) longer in NICU 1 (536 ± 436 seconds) than in NICU 2 (304 ± 213 seconds) (p=0.019, table 2). The number of intubation attempts did not differ significantly between the two NICUs (NICU 1: 3.2 ± 1.8 attempts, versus NICU 2: 2.7 ± 1.5 attempts).

**Table 2** Medications, duration of intubation and number of intubation attempts

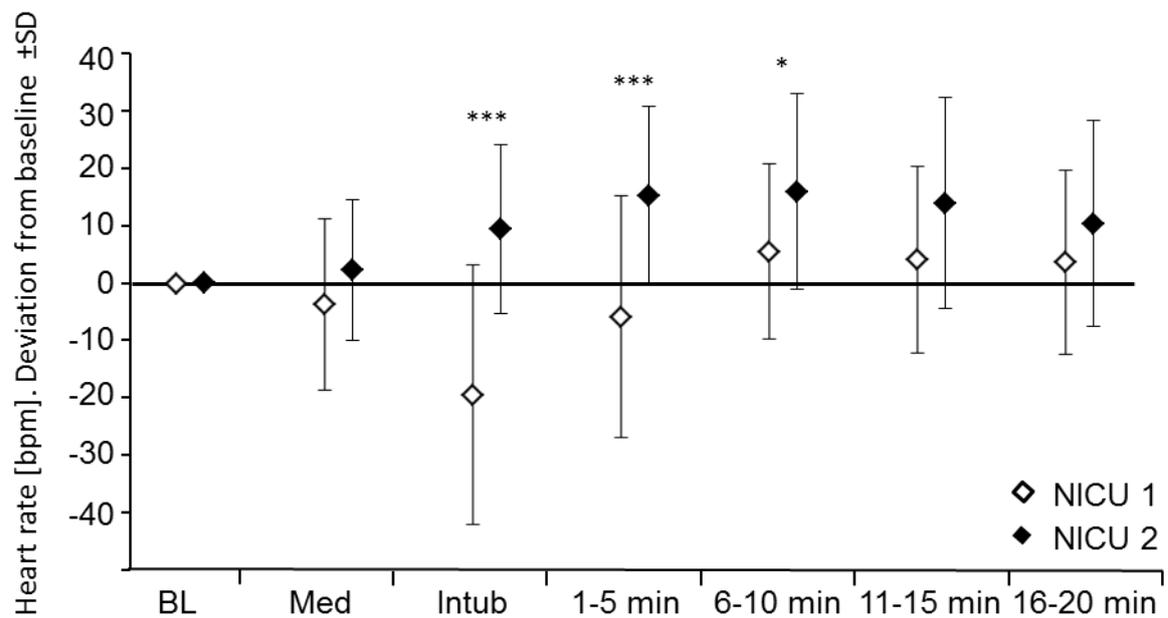
	NICU 1 (n=45)	NICU 2 (n=30)	P value
Premedication, n (%)			
Fentanyl	45 (100)	0	
Vecuronium	23 (51.1)	0	
Atropine	0	30 (100)	
Midazolam	5 (11.1)	28 (93.3)	
Morphine	0	30 (100)	
Pancuronium	0	16 (53.3)	
Total duration of intubation (s), mean (SD)	536 (436)	304 (213)	0.019*
Number of intubation attempts, n, mean (SD)	3.2 (1.8)	2.7 (1.5)	n.s.

\* ANOVA, adjusted for multiple testing.

In neonates that were intubated in NICU 1, the MAP reached a maximum during the intubation interval with 6.2 ± 9.2 mmHg above the baseline value, remained elevated during the intervals 1-5 min and 6-10min and returned to baseline levels at 11-15 min and 16-20 min (**figure 1**). In contrast, in NICU 2, the MAP increased up to 1.7 ± 8.0 mmHg during the intubation, then reached a minimum of 5.8 ± 7.8 mmHg below baseline at 6-10 min and was still 4.9 ± 7.3 mmHg below baseline at 16-20 min. The differences between the highest and lowest mean MAPs during the observation period were 5.1 mmHg in NICU 1 and 7.5 mmHg in NICU 2. During the intervals 1-5 min, 6-10 min and 11-15 min the MAP changes from baseline measured in NICU 1 were significantly higher than those in NICU 2.

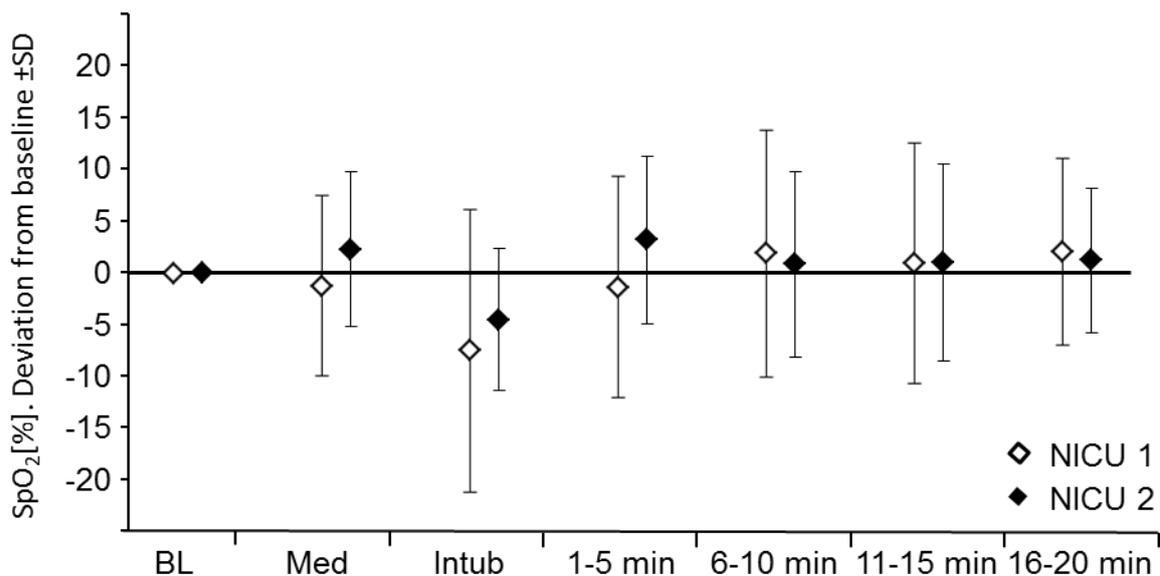


**Figure 1.** Mean arterial blood pressure changes during the observation period. NICU 1 versus NICU 2: \*  $p < 0.05$ . \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$



**Figure 2.** Heart rate changes during the observation period. NICU 1 versus NICU 2: \*  $p < 0.05$ . \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

In NICU 1, the heart rate dropped to a minimum of  $19.3 \pm 22.5$  bpm below baseline during the intubation interval, reached a maximum of  $5.6 \pm 15.2$  bpm above baseline at 6-10 min and returned then approached baseline levels (**figure 2**). In NICU 2, the heart rate was higher than baseline during the entire observation period, peaked at the 6-10 min interval with  $15.9 \pm 17.0$  bpm and was still  $10.3 \pm 17.9$  bpm above baseline at the end of the observation period. The differences between the maximum and minimum heart rates were 24.9 bpm in NICU 1 and 15.9 in NICU 2, respectively. The mean heart rate deviations from baseline were significantly higher in neonates treated in NICU 1 compared to NICU 2 during intubation and at the 1-5 and 6-10 min intervals.



**Figure 3.** SpO<sub>2</sub> changes during the observation period. NICU 1 versus NICU 2: \* p< 0.05. \*\* p<0.01, \*\*\* p< 0.001

Changes of the SpO<sub>2</sub> did not significantly differ between the two NICUs (**figure 3**). In both NICUs, SpO<sub>2</sub> values reached a minimum of  $7.5 \pm 13.7$  % (NICU 1) and  $4.8 \pm 6.9$  % (NICU 2) below baseline during the intubation interval, respectively, and were close to baseline during the 6-10 min, 11-15 min and 16-20 min intervals.

The number of bradycardias and hypoxemias during the observation period was significantly higher in NICU 1 than in NICU 2 ( $p < 0.0001$ , respectively), and the number of tachycardias was lower in NICU 1 than in NICU 2 (**table 3**). In NICU 1, the probabilities of suffering bradycardia  $< 80$  bpm or hypoxia with  $SpO_2 < 80\%$  were 22.7 times higher (95% CI xx-xx) and 1.9 times higher (95% CI xx-xx) than in NICU 2, respectively. The probability of suffering tachycardia  $> 180$  bpm was 1.8 times higher (95% CI xx-xx) in NICU 2 than in NICU 1. During the administration of the medication, were more likely to suffer hypoxemias or bradycardias in NICU 1 than in NICU 2. Most of the bradycardias occurred during and up to 5 min after the intubation, whereas the tachycardias and hypoxemias were more evenly distributed over the observation period.

**Table 3** Secondary outcome criteria

	NICU 1 (n=45)	NICU 2 (n=30)	P value
Number of bradycardias $< 80$ bpm n, mean per intubation	34, 0.76	1, 0.03	$< 0.0001^*$
Med	5, 0.11	0, 0	0.015
Intub	18, 0.40	1, 0.03	0.0009
1-5 min	10, 0.22	0, 0	0.012
6-10 min	0, 0	0, 0	1.0
11-15 min	1, 0.02	0, 0	1.0
16-20 min	0, 0	0, 0	1.0
Number of tachycardias $> 180$ BPM n, mean per intubation	59, 1.31	72, 2.40	$< 0.0001$
Med	9, 0.20	8, 0.27	0.58
Intub	8, 0.18	14, 0.47	0.009
1-5 min	10, 0.22	16, 0.53	0.007
6-10 min	10, 0.22	13, 0.43	0.074
11-15 min	13, 0.29	12, 0.40	0.45
16-20 min	9, 0.20	9, 0.30	0.48
Number of hypoxemias $< 80\%$ n, mean per intubation	136, 3.02	48, 1.60	$< 0.0001$
Med	28, 0.62	3, 0.10	$< 0.0001$
Intub	35, 0.77	22, 0.73	0.78
1-5 min	30, 0.67	9, 0.30	0.002
6-10 min	17, 0.37	6, 0.20	0.13
11-15 min	11, 0.24	4, 0.13	0.38
16-20 min	15, 0.33	4, 0.13	0.06

\* two-tailed Fisher's exact test.

A bradycardia/ tachycardia was defined as one or more value <80 bpm, or >180 bpm within one interval of the observation period, respectively. A hypoxemia was defined as one SpO<sub>2</sub> value < 80% within one interval of the observation period.

**Acknowledgement** The authors thank the patients and their families for participating in our study. The authors also thank the medical staff of the neonatal intensive care units of the Philipps University Marburg and of the Goethe University Frankfurt/Main.

**Funding** None.

**Competing interests** None.

## 11 Verzeichnis der akademischen Lehrer

---

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Adamkiewicz, Alter, Arabin, Aust, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Becker, Bender, Berger, Best, Bette, Bien, Bliemel, Bösner, Bücking, Burchardt, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Dettmeyer, Dinges, Dodel, Donner-Banzhoff, Eberhardt, Efe, Eggert, Eikmann, Eilers, Ellenrieder, El-Zayat, Engelhart-Cabillic, Exner, Feldmann, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gazi, Glatz, Geeks,, Göbert, Görg, Gress, Grimm, Grundmann, Grzeschik , Häußermann, Hegele, Heinis, Hertl, Hilt, Höffken, Hofmann, Holland, Homberg, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kalder, Kampmann, Kann, Kanngießer, Keller, Keuser, Kill, Kim-Berger, Kircher, Kirschbaum, Klapp, Klose, Knöppel, Koehler, Kolb-Niemann, König, Koolmann, Kortus-Götze, Krebber, Kroh, Kühnert, Kussin, Kwee, Leonhardt, Librizzi, Lill, Lohoff, Lukasewitz, Maier, Maisch, Mand, Mandrek, Maschuw, Maurer, Merte, Metzelder, Michels, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neff, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Olbert, Olliver, Opitz, Örtel, Pagenstecher, Pankuweit, Patzer, Peterlein, Pfestroff, Plant, Plöger, Printz, Ramaswamy, Renz, Richter, Riera Knorrenschild, Roelcke, Röhm, Rolfes, Rosenow, Rothmund, Ruchholz, Sahmland, Schade, Schäfer, Schales, Schierl, Schmidt, Schmitt, Schneider, Schofer, Schulze, Schütz, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sevinc, Sommer, Steinfeld, Steininger, Stiller, Steinkamp, Straßmann, Strik, Swaid, Tackenberg, Teymoortash, Timmesfeld, Torossian, Vannucchi, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Waldegger, Weihe, Weiß, Werner, Westermann, Wiegand, Wilhelm, Wollmer, Wörnle, Wroklage, Wulff, Zemlin, Ziring, Zoremba

Meine akademischen Lehrer in Durban, Südafrika waren:

Moodley, Reddy

Meine akademischen Lehrer in Wuhan, China waren:

Mei Wei, Ping Gong

## 12 Danksagung

---

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Rolf F. Maier und Prof. Dr. med. Michael Zemlin für die Übernahme der Betreuung und die Überlassung des interessanten Themas meiner Arbeit. Dabei möchte ich mich im Besonderen dafür bedanken, dass Prof. Zemlin mich über die Jahre meiner Promotion stets begleitet hat und mit der nötigen Unterstützung gegen Widerstände aller Art an der Finalisierung meiner Promotion einen großen Anteil hat.

Auch gilt mein persönlicher Dank den Kollegen Pia Göbert, Susanne Kampmann und Carmen Knöppel, sowie Horst Buxmann und Rolf Schlösser für die Durchführung auf Station, sowie Brendon Greene, der mir bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe waren. An dieser Stelle seien auch alle ärztlichen und pflegerischen Kollegen der neonatologischen Intensivstationen des UKGM und der Uniklinik Frankfurt dankend erwähnt, die mit Ihrem Engagement bei der Dokumentation und Ihrer Bereitschaft sich bei der Intubation filmen zu lassen diese Studie erst möglich gemacht haben.

Bei Dr. med. Jonas Hermesmeier möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, das sorgfältige und fleißige Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken, ebenso bei ihm und seiner Freundin Dr. med. Stefanie Trenz für die inhaltliche Unterstützung in zahlreichen Diskussionsrunden zum Thema Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kindern Lukas und Maja bedanken, die mit ihren Geburtsterminen für die Motivation zum Erreichen bestimmter Etappenziele gesorgt haben.

Mein innigster und herzlichster Dank gilt meinem Mann Markus Felgentreff, der mit unermüdlichen Erinnerungen an meinen noch ausstehenden Titel und seiner unerschöpflichen inhaltlichen und organisatorischen Unterstützung wesentlich zum Abschluss der Dissertation beigetragen hat, sowie meinen Eltern Johanna und Michael Schenk, meinen Brüdern Tobias und Johannes Schenk. Ohne all Ihre wertvolle Unterstützung wäre weder meine schulische oder studentische Laufbahn, noch diese Arbeit möglich gewesen.

## **13 Lebenslauf**

---

## 14 Anhang

### 14.1 Dokumentationsbogen

#### Dokumentationsbogen zur Studie „Intubation von Früh- und Reifgeborenen“

##### Erstuntersuchung Intubation

Einverständniserklärung liegt unterschrieben vor:	<input type="checkbox"/> ja
	<input type="checkbox"/> nein ( <b>ACHTUNG</b> Ausschlusskriterium!)
Grund der Intubation:	<input type="checkbox"/> Notfall- Intubation ( <b>ACHTUNG</b> Ausschlusskriterium!) <input type="checkbox"/> Erstversorgung <input type="checkbox"/> präoperativ (elektiv)
Datum der Intubation:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>
Uhrzeit Beginn der Intubation (Beginn Monitoring):	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> Uhr
Uhrzeit Ende der Intubation (Ende Monitoring):	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> Uhr

##### Basisdaten Kind

Geburtsdatum:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>
Geburtsgewicht:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g
Gestationsalter (Wochen+Tage):	<input type="text"/> <input type="text"/> + <input type="text"/>
Postnatales Alter:	<input type="text"/> <input type="text"/> Tage
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Identifikationsnummer:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Name:	_____
Vorname:	_____
Hauptdiagnosen:	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ 7. _____

**aktuelle Medikation (außer Prämedikation):**

Präparat (in Blockschrift)	Tages-Dosierung	seit wann
1. _____	□□□□ mg	□□.□□.20□□
2. _____	□□□□ mg	□□.□□.20□□
3. _____	□□□□ mg	□□.□□.20□□
4. _____	□□□□ mg	□□.□□.20□□

**Intubation**

Intubateur/-in 1:	<input type="checkbox"/> Assistenzarzt/-ärztin	<input type="checkbox"/> Facharzt/-ärztin	<input type="checkbox"/> Neonatologe/-in
	□□,□ Jahre Erfahrung Neonatologie-Intensivstation		
ggf. Intubateur/-in 2:	<input type="checkbox"/> Assistenzarzt/-ärztin	<input type="checkbox"/> Facharzt/-ärztin	<input type="checkbox"/> Neonatologe/-in
	□□,□ Jahre Erfahrung Neonatologie-Intensivstation		

Prämedikation:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
wenn ja:		
Präparat in Blockschrift	Dosierung	Zeitpunkt (ab Beginn Monitoring)
1. _____	□□□□ mg	□□:□□ min
2. _____	□□□□ mg	□□:□□ min
3. _____	□□□□ mg	□□:□□ min
4. _____	□□□□ mg	□□:□□ min
Anzahl der Intubationsversuche:	□□	
Gesamtdauer der Intubation	□□:□□ min	

**Bemerkungen**

Ort und Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift der dokumentierenden Person \_\_\_\_\_



**Nachuntersuchung**

Datum der Nachuntersuchung:

  .   . 2  0  

Geburtsdatum: |

  .   . 2  0  

Postnatales Alter:

  Tage

Korrigiertes Gestationsalter (Wochen + Tage):

  + 

Geschlecht:

 männlich     weiblich

Name:

\_\_\_\_\_

Vorname:

\_\_\_\_\_

Diagnosen:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

**aktuelle Medikation:**

Präparat in Blockschrift

Dosierung

seit wann

1. \_\_\_\_\_

    mg

  .   . 2  0  

2. \_\_\_\_\_

    mg

  .   . 2  0  

3. \_\_\_\_\_

    mg

  .   . 2  0  

4. \_\_\_\_\_

    mg

  .   . 2  0  
**Komplikationen**

Hirnblutung:

 nein jawenn ja Schweregrad: 1  2  3  3+ 

Entlassung:

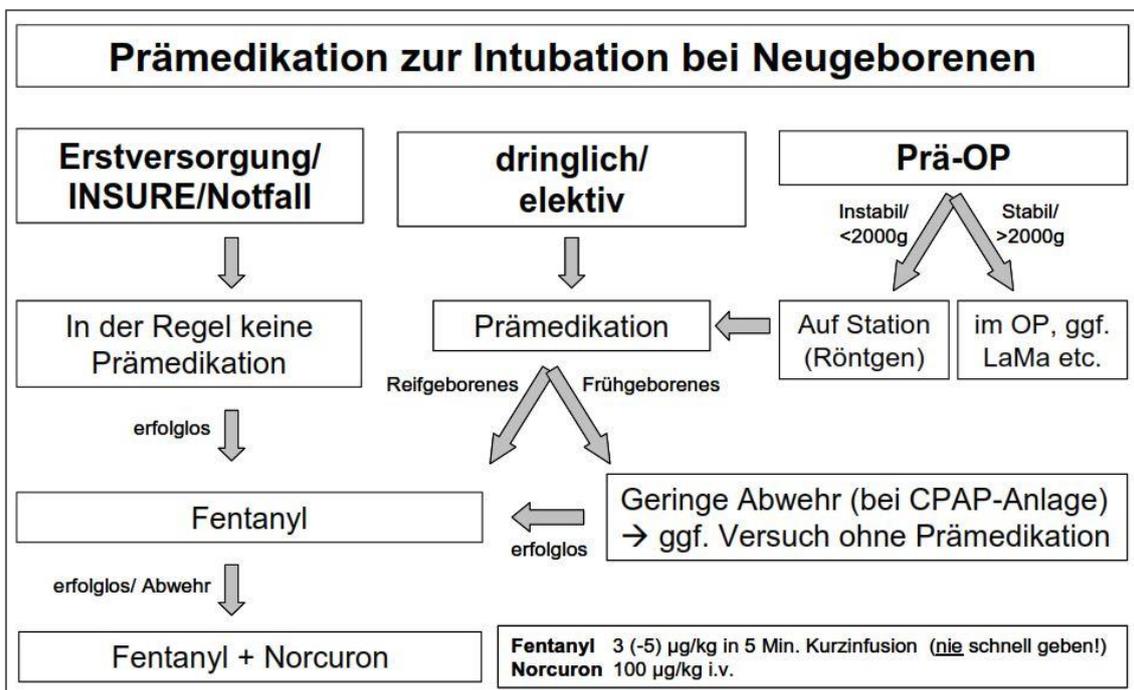
 nein jawenn ja Datum:   .   . 2  0  

Ort und Datum

Unterschrift der dokumentierenden Person

## 14.2 Prämedikationsleitlinien der Zentren

### 14.2.1 Marburg



### 14.2.2 Frankfurt

Medikation bei Intubationen
<p><b>Prinzipielle Überlegungen:</b>            Mindestens 30 sec auf den Effekt der Medikamente warten            Nach 2 vergeblichen Versuchen Übergabe an den anderen Arzt (Senior) oder Relaxierung, wenn das Kind zu aktiv ist</p>
<p><b>Primäre Intubation bei schlaffem Kind oder Notfall:</b> Keine Medikation</p>
<p><b>Primäre Intubation bei wachem Kind und ausreichend Zeit für i.v. Zugang:</b>            Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg)            Morphin 0,1 mg/kg            Midazolam 0,1 mg/kg</p>
<p><b>Re-Intubation</b>            Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg)            Morphin 0,1 mg/kg            Midazolam 0,1 mg/kg</p>
<p><b>Elektive Intubation</b>            Atropin 0,1 ml/Kind (entspricht 0,025 mg)            Morphin 0,1 mg/kg            Midazolam 0,1 mg/kg            Pancuronium 0,1 mg/kg</p>

## 14.3 Aufklärungs- und Einwilligungserklärungen Patient



PD Dr. Michael Zemlin • Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin • Baldingerstr. • 35033 Marburg

**ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN**  
Standort Marburg

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. Rolf. F. Maier

Anschrift: Baldingerstraße  
D-35033 Marburg  
Telefon: +49 (0)6421 58 66651  
Telefax: +49 (0)6421 58 68970  
E-Mail: zemlin@staff.uni-marburg.de  
Internet: <http://web.uni-marburg.de/mzk?nn>  
Bearbeiter: PD Dr. med. M. Zemlin  
Datum:

### Patientenaufklärung zur Beobachtungs-Studie

## "Beobachtungsstudie zur standardisierten Dokumentation der Prämedikation des Intubationsvorganges und der begleitenden physiologischen Parameter bei Früh- und Reifgeborenen"

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie um Ihr Einverständnis bitten, Ihr Kind an einer klinischen Beobachtungs-Studie teilnehmen zu lassen.

Bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, kann aufgrund von Erkrankung oder Unreife der Lunge oder für eine Operation die künstliche Beatmung notwendig werden. Hierfür muss ein Beatmungsschlauch („Tubus“) in die Luftröhre eingeführt werden („Intubation“). Entsprechend unserer hausinternen Leitlinie werden bei Bedarf vor der Intubation Schmerz- bzw. Narkosemittel gegeben („Prämedikation“).

Mit unserer vorliegenden Studie möchten wir analysieren, wie sich Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung während des Zeitraumes 5 Minuten vor bis 30 Minuten nach der Intubation verhalten. Diese Messwerte werden zur Sicherheit der Patienten routinemäßig während jeder Intubation erhoben und sollen für diese Studie systematisch analysiert werden. Zudem wird vom Vorgang der Intubation eine Videoaufnahme angefertigt, um den Zeitablauf der Intubation mit den Messwerten abgleichen zu können.

Wir möchten außerdem die Ergebnisse der routinemäßigen körperlichen Untersuchung Ihres Kindes vor der Entlassung auswerten.

Diese Studie findet an mehreren Perinatalzentren statt und verfolgt das Ziel, die körperliche Reaktion des Kindes auf die Intubation und die damit häufig verbundene Prämedikation besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Betreuung Neugeborener noch weiter zu verbessern.

Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH

Sitz der Gesellschaft: Gießen  
Amtsgericht Gießen HRB 6384

<http://www.uniklinikum-giessen.de>  
<http://www.med.uni-marburg.de>

Geschäftsführung

Joseph Rohrer (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)

Dr. Christian Höfberger  
Dr. Peter Mein

Aufsichtsratsvorsitzender

Wolfgang Pfeiler

Mit Ausnahme der Videoaufzeichnung werden keine Maßnahmen durchgeführt, die über die aus klinischen Gründen notwendige Routineversorgung hinausgehen würden.

Ob Ihr Kind an dieser Beobachtungs-Studie teilnimmt oder nicht hat keinerlei Einfluss auf die Behandlung.

**Die Teilnahme an unserer Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden**, ohne dass daraus Nachteile in der weiteren Behandlung Ihres Kindes entstehen. Die Untersuchungsergebnisse werden unter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht und entsprechend dem Datenschutzgesetz vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form ausgewertet. Dies bedeutet, dass Ihrem Kind eine interne Referenznummer zugeordnet wird, die Außenstehenden keinerlei Rückschlüsse auf den Patienten erlaubt. Nach Abschluss der Studie werden die Daten und die Videoaufnahmen gelöscht.

Sollten Sie Fragen zu unserer Studie haben, so stehen wir Ihnen hierfür gerne zur Verfügung:

PD Dr. Michael Zemlin  
Oberarzt der Neugeborenen-  
Intensivstation  
Tel.: 06421-58 66651

Prof. Dr. Rolf F. Maier  
Direktor des Zentrums für  
Kinder- und Jugendmedizin  
Tel.: 06421-5866229



## 14.4 Aufklärungs- und Einwilligungserklärungen medizinisches Personal



Justus-Liebig-Universität  
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG GMBH



Philipps-Universität  
Marburg

PD Dr. Michael Zemlin • Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin • Baldingerstr. • 35033 Marburg

**ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN**  
Standort Marburg

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. Rolf. F. Maier

Anschrift: Baldingerstraße  
D-35033 Marburg  
Telefon: +49 (0)6421 58 66651  
Telefax: +49 (0)6421 58 68970  
E-Mail: zemlin@staff.uni-marburg.de  
Internet: <http://web.uni-marburg.de/mzk?nn>  
Bearbeiter: PD Dr. med. M. Zemlin  
Datum:

### Aufklärung für das medizinische Personal zur Beobachtungs-Studie

"Beobachtungsstudie zur standardisierten Dokumentation der Prämedikation des Intubationsvorganges und der begleitenden physiologischen Parameter bei Früh- und Reifgeborenen"

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie um Ihr Einverständnis bitten, an der o.g. klinischen Beobachtungs-Studie teilzunehmen.

Mit unserer vorliegenden Beobachtungs-Studie möchten wir analysieren, wie sich Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung während des Zeitraumes 5 Minuten vor bis 30 Minuten nach der Intubation verhalten. Wir möchten vom Vorgang der Intubation eine Videoaufnahme anfertigen, um den Zeitablauf der Intubation mit den Messwerten abgleichen zu können.

Diese Studie findet an mehreren Perinatalzentren statt und verfolgt das Ziel, die körperlichen Reaktionen des Kindes auf die Intubation und die häufig damit verbundene Prämedikation besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Betreuung Neugeborener noch weiter zu verbessern.

**Die Teilnahme an unserer Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden**, ohne dass dies nachteilige Folgen hat. Die Untersuchungsergebnisse werden unter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht und entsprechend dem Datenschutzgesetz vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form in der Studienzentrale ausgewertet. Dies bedeutet, dass ein Außenstehender keinerlei Rückschlüsse auf den behandelnden Arzt ziehen kann. Nach Abschluss der Studie werden die Daten und die Videoaufnahmen gelöscht.

Sollten Sie Fragen zu unserer Studie haben, so stehen wir Ihnen hierfür gerne zur Verfügung:

PD Dr. Michael Zemlin  
Oberarzt der Neugeborenen-  
Intensivstation  
Tel.: 06421-58 66651

Prof. Dr. Rolf F. Maier  
Direktor des Zentrums für  
Kinder- und Jugendmedizin  
Tel.: 06421-5866229

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Sitz der Gesellschaft: Gießen  
Amtsgericht Gießen HRB 6384

[www.ukgm.de](http://www.ukgm.de)

Geschäftsführung

Joseph Rohrer (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)  
Dr. Christian ~~Höfberger~~  
Dr. Peter Meiu  
Eckehard Zimmer

Aufsichtsratsvorsitzender

Gerald Meder



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG GMBH



ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN  
Standort Marburg

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. Rolf. F. Maier

PD Dr. Michael Zemlin • Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin • Baldingerstr. • 35033 Marburg

Anschrift: Baldingerstraße  
D-35033 Marburg  
Telefon: +49 (0)8421 58 68651  
Telefax: +49 (0)8421 58 68970  
E-Mail: zemlin@staff.uni-marburg.de  
Internet: <http://web.uni-marburg.de/mzk?nn>  
Bearbeiter: PD Dr. med. M. Zemlin  
Datum:

Einwilligung zur Beobachtungs-Studie

**Beobachtungsstudie zur standardisierten Dokumentation der  
Prämedikation des Intubationsvorganges und der begleitenden  
physiologischen Parameter bei Früh- und Reifgeborenen**

Ich bin mit der Teilnahme an o.g. Studie und der damit verbundenen Video-Dokumentation des Intubationsvorganges einverstanden

\_\_\_\_\_  
(Name der Person des medizinischen Personals)

Ich habe das Studienprotokoll der Studie mit dem o. g. Titel gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen – auch nachträglich, sofern die Daten noch zuzuordnen sind - diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig für mich auswirken wird.

Die Videoaufnahmen werden nach Abschluss der Studie vernichtet.

Ich habe eine Kopie der Informationen für medizinisches Personal und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit die Teilnahme an dieser Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Person des medizinischen Personals

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Leiters des Studienzentrums

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Sitz der Gesellschaft: Gießen  
Amtsgericht Gießen HRB 6384  
[www.ukgm.de](http://www.ukgm.de)

Geschäftsführung  
Joseph Rohrer (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)  
Dr. Christian Hoffbauer  
Dr. Peter Mein  
Eckehard Zimmer

Aufsichtsarbeitsrat  
Gerald Meder

## 14.5 Annahme Ethikantrag



**Philipps** **Universität**  
**Marburg**

Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn  
PD Dr. Michael Zemlin  
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

Fachbereich Medizin  
Dekanat/Ethikkommission  
**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**

Tel.: 06421 586 5487  
Fax: 06421 586 6385  
Sek.: M.Backes/D.Raisa  
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm  
Az.: Studie 89/10  
Marburg, den 29.06.2010

N/ KKS Marburg

**Studie: „Prämedikation zur Intubation von Früh- und Reifgeborenen“.**

Eingereichte Unterlagen:

1. Ethikantrag,
2. Therapieleitlinien Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Vestische Kinder- u. Jugendklinik Datteln,
3. Leitlinie Propofol-Prämedikation zur Intubation, Dr. med. Georg Frey, Darmstädter Kinderkliniken,
4. Medikation bei Intubationen, Prof. Dr. R. Schlösser, Frankfurt a. Main,
5. Prämedikation zur Intubation bei Neugeborenen, Universität Marburg,
6. Einwilligung zur Beobachtungsstudie (für medizinisches Personal),
7. Patientenaufklärung zur Beobachtungsstudie,
8. Einwilligung zur Beobachtungsstudie (Patienten),
9. Aufklärung für das medizinische Personal zur Beobachtungsstudie,
10. Einwilligung zur Beobachtungsstudie (medizinisches Personal),
11. Prämedikation bei elektiver Intubation von Früh- u. Reifgeborenen (Dokumentationsbogen),
12. Ihre Stellungnahme vom 23.06.2010.

Sehr geehrter Herr Dr. Michael Zemlin,

vielen Dank für die Nachreichung der von uns geforderten Ergänzungen bzw. Korrekturen. Damit sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Hinsichtlich der Patientenaufklärung zur Beobachtungsstudie möchte ich Sie bitten, dass im letzten Absatz der folgende Satz entsprechend unserem Gutachten vom 31.05.2010 geändert werden sollte: „Die Teilnahme an unserer Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass daraus Ihrem Kind Nachteile entstehen.“ Hier bitten wir, diese formale Korrektur uns zugänglich zu machen.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

**positiven Ethikkommissionsvotum**

ab.

Sekretariat : Frau Raisa Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr  
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr

Kommissionsmitglieder:  Prof. Dr. med. R. Berger,  Prof. Dr. jur. G. Freund,  Prof. Monika Böhm,  Prof. Dr. med. J.-C. Kriegl,  Prof. Dr. M. Koch,  Prof. Dr.med. Czubayko,  Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender),  Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer,  Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender),  Prof. Dr. med. R. Maier,  Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff,  Prof. Dr. Konstantin Strauch,  Prof. Dr. med. A. Neubauer,  Dr. B. Teckenberg,  Bettina Nieth,  Dr. Thomas Neubert, Ass.Jur.K.-Ina Köhler, PD Dr. C. Seifert

- 2 -

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Im Rahmen ihrer Beratungsaufgaben und unter Wahrnehmung der Schutzfunktion gegenüber den klinischen Forschern möchte Sie die Ethikkommission auf die „Vereinbarung über die Durchführung von klinischen Studien am Universitätsklinikum Giessen und Marburg“ vom 28.08.2009 aufmerksam machen. Diese Vereinbarung sieht vor, dass der Geschäftsführung der UKGM GmbH vor Beginn jeder klinischen Studie die Studienunterlagen vorzulegen sind. Die Einreichung der gemäß der Vereinbarung geforderten Unterlagen an die UKGM GmbH erfolgt über das Koordinierungszentrum für klinische Studien Marburg (KKS); die Checkliste und die Formulare finden Sie unter [www.kks.uni-marburg.de](http://www.kks.uni-marburg.de).

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
für die Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter  
(Vorsitzender Ethikkommission)

## 14.6 Tabellen Vitalwerte

### 14.6.1 MAD

#### 14.6.1.1 MAD MW

MAD mean	MR	OHNE	FFM
Base	44,92232785	37,66691729	43,16111111
Med	46,39261836	38,74679198	44,54597701
Intub	51,36758113	39,82666667	44,89087302
T5	49,99087302	35,68333333	39,14222222
T10	46,21046512	31,75833333	37,3091954
T15	45,27317073	31,39444444	37,66794872
T20	44,03619048	32,90625	38,08846154

#### 14.6.1.2 MAD MW Auswertung

MAD MW	diff	lwr	upr	p adj
Base				
2-1	-7,255411	-15,806836	1,296015	0,1125835
3-1	-1,761217	-7,5265870	4,004153	0,7469362
3-2	5,494194	-3,437479	14,425866	0,311404
Med				
2-1	--	--	--	--
3-1	-1,846641	-6,478808	2,785525	0,429168
3-2	--	--	--	--
Intub				
2-1	-11,540914	-20,9791	-2,10272844	<b>0,012495</b>
3-1	-6,476708	-12,871868	-0,08154831	<b>0,0464654</b>
3-2	5,064206	-4,752238	14,88065037	0,4379732
T 5				
2-1	-14,30754	-24,756484	-3,858595	<b>0,0044879</b>
3-1	-10,848651	-17,947311	-3,749991	<b>0,0013472</b>
3-2	3,458889	-7,384493	14,302271	0,7273088
T 10				
2-1	-14,452132	-23,277693	-5,62657	<b>0,0005605</b>
3-1	-8,90127	-14,941753	-2,860787	<b>0,0020583</b>
3-2	5,550862	-3,667886	14,76961	0,3263908
T15				
2-1	-13,878726	-23,07226	-4,68519	<b>0,0015924</b>
3-1	-7,605222	-13,86659	-1,343849	<b>0,0132831</b>
3-2	6,273504	-3,3856	15,932609	0,2722087
T 20				
2-1	-11,12994	-22,211404	-0,04847708	<b>0,0487717</b>
3-1	-5,947729	-13,268994	1,37353604	0,1334979
3-2	5,182212	-6,250512	16,61493491	0,5255561

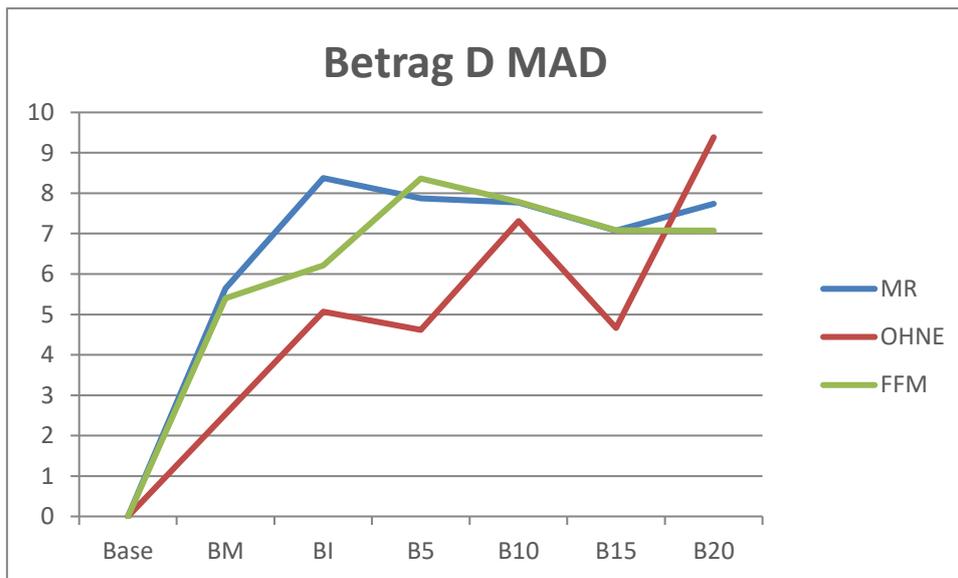
**14.6.1.3 D MAD**

d MAD	MR	OHNE	FFM
Baseline	0	0	0
Med	1,014490347	1,079874687	1,114942529
Intubation	6,178517099	2,159749373	1,729761905
5	4,769331273	-1,98358396	-4,018888889
10	1,047563879	-5,90858396	-5,805747126
15	-0,29794791	-4,087315511	-5,630128205
20	0,130499115	-3,63572995	-4,921153846

**14.6.1.4 D MAD Auswertung**

D MAD	diff	lwr	upr	p adj
<b>BM</b>				
2-1	--	--	--	--
3-1	0,1004522	-3,4658340	3,666738	0,9553513
3-2	--	--	--	--
<b>BI</b>				
2-1	-4,0187677	-11,1576400	3,1201072	0,3750912
3-1	-4,4487552	-9,285940	0,3884292	0,0779336
3-2	-0,4299875	-7,85497	6,994995	0,9895124
<b>B5</b>				
2-1	-6,752915	-14,264469	0,7586385	0,0869164
3-1	-8,78822	-13,891316	-3,6851243	<b>0,000277</b>
3-2	-2,035305	-9,830413	5,7598027	0,8075917
<b>B10</b>				
2-1	-6,9561478	-14,532814	0,6205184	0,0785861
3-1	-6,853311	-12,039012	-1,66761	<b>0,0063241</b>
3-2	0,1028368	-7,811377	8,0170502	0,999469
<b>B15</b>				
2-1	-3,789368	-11,082284	3,5035491	0,4319268
3-1	-5,33218	-10,299113	-0,3652481	<b>0,0324776</b>
3-2	-1,542813	-9,205049	6,1194234	0,8801592
<b>B20</b>				
2-1	-3,766229	-12,66917	5,1367082	0,5705329
3-1	5,051653	-10,93362	0,8303105	0,1063569
3-2	-1,285424	-10,47057	7,8997185	0,9398807

### 14.6.1.5 Betrag D MAD



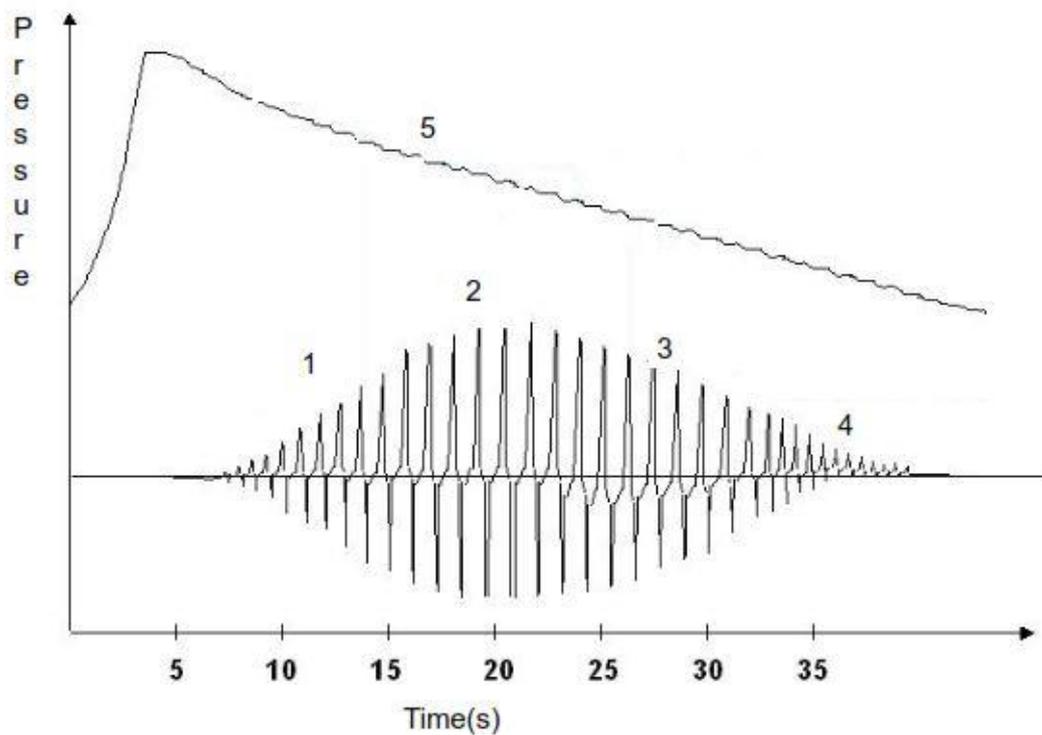
BETR D MAD	MR	OHNE	FFM
Baseline	0	0	0
Med	5,64471092	2,532506266	5,402298851
Intubation	8,37556398	5,065012531	6,216428571
5	7,874450492	4,616917293	8,364444444
10	7,773881876	7,30858396	7,788505747
15	7,076711577	4,661389585	7,086538462
20	7,741086623	9,38572995	7,071153846

### 14.6.1.6 Betrag D MAD Auswertung

Betrag D MAD	diff	lwr	upr	p adj
BM				
2-1	--	--	--	--
3-1	-0,2424121	-2,6172560	2,1324320	0,8392389
3-2	--	--	--	--
BI				
2-1	-3,310551	-8,567929	1,946826	0,2946
3-1	-2,159135	-5,721448	1,403177	0,3217762
3-2	1,151416	-4,3166630	6,6194950	0,8701429
B5				
2-1	-3,257533	-8,325887	1,81082	0,2801233
3-1	0,489994	-2,953274	3,933262	0,938346
3-2	3,747527	-1,512152	9,007206	0,2108499
B10				
2-1	-0,46529792	-5,572821	4,642226	0,9742413
3-1	0,01462387	-3,481121	3,510368	0,9999449
3-2	0,47992179	-4,855146	5,81499	0,974876
B15				

2-1	-2,415321992	-7,496111	2,665467	0,4944178
3-1	0,009826885	-3,450508	3,470162	0,9999746
3-2	2,425148876	-2,912936	7,763233	0,5251913
B20				
2-1	1,6446433	-4,206333	7,49562	0,7793905
3-1	-0,6699328	-4,535537	3,195671	0,9093495
3-2	-2,3145761	-8,351017	3,721864	0,6300778

#### 14.6.1.7 Grafik Oszillation zur Bestimmung des MAD



1	Systolic (50%)
2	Mean (100%)
3	Diastolic (75%)
4	Extracted pulse wave
5	Cuff pressure

Quelle: GE Healthcare Carescape Monitor B650 Clinical Reference Manual S. 5-3

## 14.6.2 Herzfrequenz

### 14.6.2.1 HF MW

HF-Mean	MR	OHNE	FFM
Base	160,064142	157,8788339	159,8182074
Med	156,1941688	161,9987604	162,0603175
Intub	140,7993726	166,1186869	169,2149206
T5	154,3933333	166,28	175,0311111
T10	165,6725926	173,01	175,7466667
T15	164,2844444	171,52	173,7077778
T20	163,9022222	169,69	170,0944444

### 14.6.2.2 HF MW Auswertung

HF MW	diff	lwr	upr	p adj
Base				
2-1	-2,1853081	-16,435602	12,064986	0,9288698
3-1	-0,2459346	-9,8534810	9,361612	0,9979438
3-2	1,9393735	-12,944573	16,82332	0,9481068
Med				
2-1	--	--	--	--
3-1	5,866149	-3,162700	14,895	0,1992978
3-2	--	--	--	--
Intub				
2-1	25,319314	9,273365	41,36526	<b>0,0008978</b>
3-1	28,415548	17,597371	39,23373	<b>&lt;0,0000001</b>
3-2	3,096234	-13,663214	19,85568	0,8984963
T 5				
2-1	11,886667	-5,81518	29,58851	0,2502218
3-1	20,637778	8,703195	32,57236	<b>0,0002561</b>
3-2	8,751111	-9,737865	27,24009	0,4986112
T 10				
2-1	7,337407	-8,3913265	23,06614	0,5085273
3-1	10,074074	-0,5302362	20,67838	0,0661731
3-2	2,736667	-13,6914602	19,16479	0,91663
T15				
2-1	7,235556	-9,286939	23,75805	0,5506331
3-1	9,423333	-1,71613	20,5628	0,1139932
3-2	2,187778	-15,069405	19,44496	0,9508048
T 20				
2-1	5,7877778	-9,953656	21,52921	0,6558655
3-1	6,1922222	-4,42065	16,80509	0,3493987
3-2	0,4044444	-16,036947	16,84584	0,998101

**14.6.2.3 D HF**

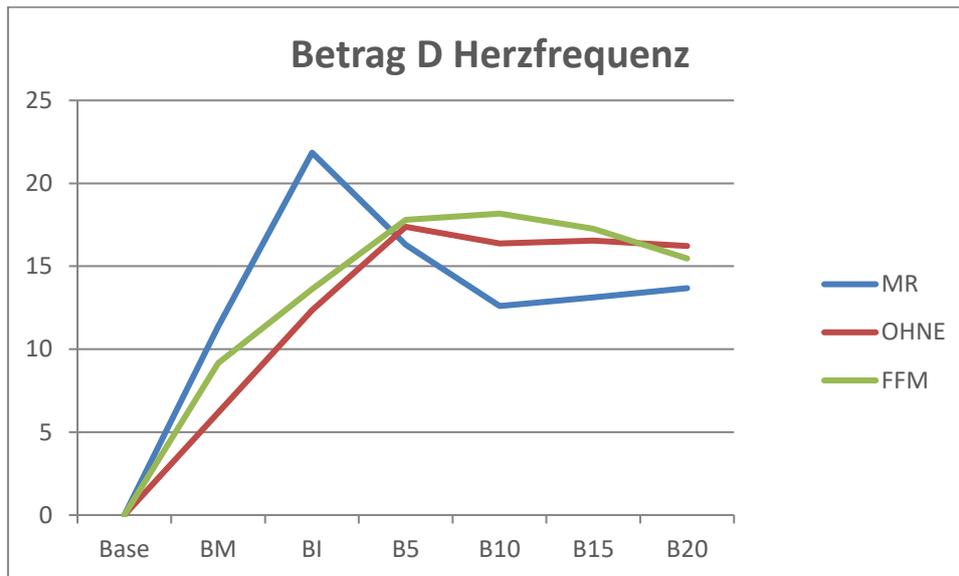
D HF	diff	lwr	upr	p adj
<b>BM</b>				
2-1	--	--	--	--
3-1	5,762084	-0,8149991	12,3391700	0,0849715
3-2	--	--	--	--
<b>BI</b>				
2-1	27,50462	11,29028	43,71896	<b>0,0003385</b>
3-1	28,66148	17,72978	39,59319	<b>0,0000001</b>
3-2	1,15686	-15,7784700	18,0921900	0,9854518
<b>B5</b>				
2-1	14,071975	-2,207411	30,35136	0,1039183
3-1	20,883712	9,908153	31,85927	<b>0,000056</b>
3-2	6,811738	-10,191526	23,815	0,6064561
<b>B10</b>				
2-1	9,5227155	-3,905222	22,95065	0,214075
3-1	10,3200087	1,266895	19,37312	<b>0,0214482</b>
3-2	0,7972932	-13,22773	14,82232	0,9899011
<b>B15</b>				
2-1	9,4208636	-4,99579622	23,83752	0,2688676
3-1	9,6692679	-0,05044217	19,38898	0,0515044
3-2	0,2484043	-14,80930582	15,30611	0,9991455
<b>B20</b>				
2-1	7,973086	-6,149849	22,09602	0,3732504
3-1	6,438157	-3,083524	15,95984	0,2455386
3-2	-1,534929	-16,285854	13,216	0,9665762

**14.6.2.4 D HF Auswertung**

D HF	diff	lwr	upr	p adj
<b>BM</b>				
2-1	--	--	--	--
3-1	5,762084	-0,8149991	12,3391700	0,0849715
3-2	--	--	--	--
<b>BI</b>				
2-1	27,50462	11,29028	43,71896	<b>0,0003385</b>
3-1	28,66148	17,72978	39,59319	<b>0,0000001</b>
3-2	1,15686	-15,7784700	18,0921900	0,9854518
<b>B5</b>				
2-1	14,071975	-2,207411	30,35136	0,1039183
3-1	20,883712	9,908153	31,85927	<b>0,000056</b>
3-2	6,811738	-10,191526	23,815	0,6064561
<b>B10</b>				
2-1	9,5227155	-3,905222	22,95065	0,214075
3-1	10,3200087	1,266895	19,37312	<b>0,0214482</b>
3-2	0,7972932	-13,22773	14,82232	0,9899011
<b>B15</b>				

2-1	9,4208636	-4,99579622	23,83752	0,2688676
3-1	9,6692679	-0,05044217	19,38898	0,0515044
3-2	0,2484043	-14,80930582	15,30611	0,9991455
<b>B20</b>				
2-1	7,973086	-6,149849	22,09602	0,3732504
3-1	6,438157	-3,083524	15,95984	0,2455386
3-2	-1,534929	-16,285854	13,216	0,9665762

#### 14.6.2.5 Betrag D HF



BETR D HF	MR	OHNE	FFM
Baseline	0	0	0
Med	11,3788998	6,173588569	9,16086251
Intubation	21,85018981	12,34717714	13,62337991
5	16,29662381	17,37983226	17,79734817
10	12,59529504	16,37731994	18,17512595
15	13,12054115	16,53983226	17,25623706
20	13,67179336	16,22983226	15,47253335

### 14.6.2.6 Betrag D HF Auswertung

Betrag D HF	diff	lwr	upr	p adj
<b>BM</b>				
2-1	--	--	--	--
3-1	-2,218037	-6,6456550	2,209580	0,3211763
3-2	--	--	--	--
<b>BI</b>				
2-1	-9,503013	-23,2982900	4,2922700	0,2330843
3-1	-8,22681	-17,527590	1,073968	0,0937634
3-2	1,276203	-13,1325	15,684905	0,975667
<b>B5</b>				
2-1	1,0832084	-10,510633	12,67705	0,9729631
3-1	1,5007244	-6,315842	9,31729	0,8908503
3-2	0,4175159	-11,691856	12,52689	0,9962728
<b>B10</b>				
2-1	3,782025	-6,650956	14,21501	0,6635872
3-1	5,579831	-1,454083	12,61374	0,1470039
3-2	1,797806	-9,099087	12,6947	0,9181554
<b>B15</b>				
2-1	3,4192911	-7,291067	14,12965	0,7272147
3-1	4,1356959	-3,085226	11,35662	0,3628209
3-2	0,7164048	-10,470199	11,90301	0,9872017
<b>B20</b>				
2-1	2,5580389	-6,878118	11,994196	0,7945315
3-1	1,80074	-4,561116	8,162596	0,7782807
3-2	-0,7572989	-10,613043	9,098446	0,9816294

### 14.6.2.7 p-Werte Tachykardien >180 bpm

Summe Tachykardie <180 bpm pro Pat und Gruppe	p
2-1	1
3-1	0,19
3-2	1

### 14.6.2.8 p-Werte Tachykardien >200 bpm

Summe Tachykardie >200bpm pro Pat und Gruppe	p
2-1	1
3-1	1
3-2	1

### 14.6.3 Sauerstoffsättigung

#### 14.6.3.1 SpO2 MW

SpO2 mean	MR	OHNE	FFM
Base	86,79917989	82,12224377	91,69533967
Med	85,50976078	82,94598299	93,92134921
Intub	79,47198507	83,76972222	87,10756614
T5	85,41666667	85,65333333	94,82
T10	88,57727273	90,7	92,47666667
T15	87,72259259	90,54666667	92,65833333
T20	88,84851852	90,86	92,86333333

#### 14.6.3.2 SpO2 MW Auswertung

SpO2 MW	diff	lwr	upr	p adj
Base				
2-1	-4,676936	-11,6430172	2,289145	0,250329
3-1	4,89616	0,1996289	9,592691	<b>0,0390346</b>
3-2	9,573096	2,2972615	16,84893	<b>0,0065621</b>
Med				
2-1	--	--	--	--
3-1	8,411588	4,309979	12,5132	<b>0,0001146</b>
3-2	--	--	--	--
Intub				
2-1	4,297737	-5,026472	13,62195	0,5164337
3-1	7,635581	1,31765	13,95351	<b>0,0137409</b>
3-2	3,337844	-6,360055	13,03574	0,6905835
T 5				
2-1	0,2366667	-7,24545	7,718784	0,9968621
3-1	9,4033333	4,358891	14,447775	<b>0,0000791</b>
3-2	9,1666667	1,35185	16,981483	<b>0,0173391</b>
T 10				
2-1	2,122727	-4,8719784	9,117433	0,7496925
3-1	3,899394	-0,8280653	8,626853	0,1264036
3-2	1,776667	-5,5140173	9,067351	0,8302155
T15				
2-1	2,824074	-5,1746643	10,82281	0,6776382
3-1	4,935741	-0,4570076	10,32849	0,0798266
3-2	2,111667	-6,2427431	10,46608	0,8186903
T 20				
2-1	2,011481	-4,1209691	8,143932	0,7145165
3-1	4,014815	-0,1196825	8,149312	0,0588936
3-2	2,003333	-4,4018024	8,408469	0,736538

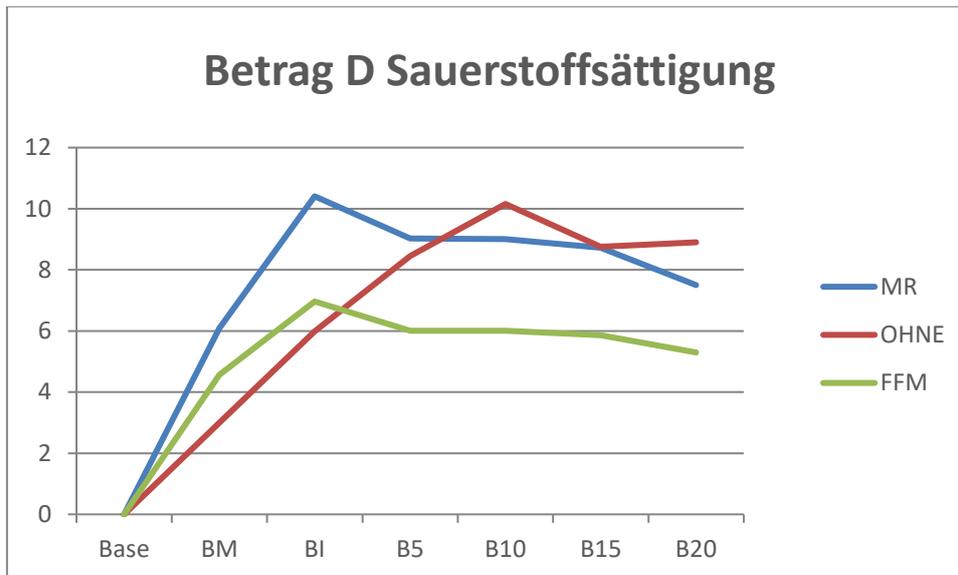
### 14.6.3.3 D SpO2

D SpO2	MR	OHNE	FFM
Baseline	0	0	0
Medi	-1,276321195	0,823739227	2,226009536
Intubation	-7,531678641	1,647478455	-4,587773533
5	-1,382513226	3,531089566	3,124660329
10	1,856520564	8,577756232	0,781326996
15	0,9234127	8,424422899	0,962993663
20	2,049338626	8,737756232	1,167993663

### 14.6.3.4 D SpO2 Auswertung

D SpO2	diff	lwr	upr	p adj
BM				
2-1	--	--	--	--
3-1	3,502331	-0,4474808	7,4521420	0,0813241
3-2	--	--	--	--
BI				
2-1	9,179157	-0,07293202	18,431246	0,0522981
3-1	2,943905	-3,32515848	9,212969	0,5037754
3-2	-6,235252	-15,8581408	3,3876370	0,2745602
B5				
2-1	4,9136028	-3,2104821	13,037688	0,3235043
3-1	4,5071736	-0,9700834	9,98443	0,1276414
3-2	-0,4064292	-8,8917592	8,078901	0,9928198
B10				
2-1	6,721236	-2,133848	15,576319	0,1720441
3-1	-1,075194	-7,060013	4,909625	0,9036911
3-2	-7,796429	-17,026212	1,433354	0,1146653
B15				
2-1	7,5010102	-1,27693	16,27895	0,1092143
3-1	0,03958096	-5,878505	5,957667	0,9998595
3-2	7,46142924	-16,629689	1,70683	0,1333396
B20				
2-1	6,688418	-0,0444256	13,4212608	0,0519193
3-1	-0,881345	-5,4206269	3,657937	0,8885207
3-2	-7,569763	-14,601988	-0,5375372	<b>0,0318418</b>

### 14.6.3.5 Betrag D SpO2



BETR D SpO2	MR	OHNE	FFM
Baseline	0	0	0
Med	6,091738288	2,994033152	4,568707948
Intubation	10,40674618	5,988066304	6,96483943
5	9,030556451	8,448803852	6,003549218
10	9,001411486	10,1564229	6,003465185
15	8,723833181	8,757296462	5,861639788
20	7,500102287	8,897756232	5,29492488

### 14.6.3.6 Betrag D SpO2 Auswertung

Betrag D SpO2	diff	lwr	upr	p adj
BM				
2-1	--	--	--	--
3-1	-1,52303	-4,5508740	1,504814	0,3191384
3-2	--	--	--	--
BI				
2-1	-4,4186799	-11,8995970	3,0622370	0,3403342
3-1	-3,4419068	-8,510853	1,62704	0,2425325
3-2	0,9767731	-6,80396	8,757506	0,9516937
B5				
2-1	-0,5817526	-5,467066	4,3035608	0,9564621
3-1	-3,0270072	-6,320685	0,2666704	0,0782363
3-2	-2,4452546	-7,547798	2,6572888	0,4900675
B10				
2-1	1,155011	-4,943819	7,253842	0,8935865
3-1	-2,997946	-7,119917	1,124025	0,1979749
3-2	-4,152958	-10,509858	2,203943	0,2689608

B15				
2-1	0,03346328	-6,234685	6,301612	0,9999105
3-1	-2,86219339	-7,088178	1,363791	0,2444162
3-2	-2,89565667	-9,442524	3,651211	0,5441378
B20				
2-1	1,397654	-2,892278	5,6875856	0,7177286
3-1	-2,205177	-5,097449	0,6870939	0,1694652
3-2	-3,602831	-8,083519	0,8778561	0,1396945

#### 14.6.4 Intubationsversuche Auswertung

Intubationsversuch				
e	diff	lwr	upr	p adj
2-1	0,06190476	-1,503443	1,6272528	0,9950926
3-1	-0,53809524	-1,6015400	0,525349	0,4516266
3-2	-0,6	-2,224438	1,0244384	0,6530212