

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin

Einfluss von restriktiven und liberalen
Transfusionsrichtlinien auf intermittierende Hypoxämien
von Frühgeborenen mit extrem niedrigem
Geburtsgewicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Böhm geb. Frenzl, Ysabelle Vanessa

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Bakchoul

Tag der Disputation 01.08.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	13
1.1	Frühgeborene	13
1.2	Sauerstoffversorgung des Gewebes	14
1.3	Frühgeborenenanämie	14
1.4	Hypoxämische Episoden	15
1.5	Bluttransfusionen	18
1.6	Zusammenwirken von Transfusionen mit hypoxäm. Episoden . . .	19
1.7	Ziel der Arbeit	20
2	Patienten und Methoden	21
2.1	ETTNO Studie	21
2.2	Studienpopulation	21
2.2.1	Einschlusskriterien	21
2.2.2	Ausschlusskriterien	22
2.3	Pulsoximeter	23
2.4	Bluttransfusion	24
2.5	Studiendesign	25
2.5.1	Randomisierung und Allocation Concealment	25
2.5.2	Datenbank	26
2.5.3	Transfusionsrichtlinien	26
2.5.4	Messung, Speicherung und Übermittlung der Daten	29
2.5.5	Sauerstoffsättigungsziele	29
2.6	Studienpopulation und Fallzahlberechnung	30
2.7	Finanzierung, Prüfung und Genehmigung	31

2.8	Qualitätssicherung	31
2.9	Studienablauf	32
2.10	Auswertung	33
2.10.1	Auswertungspopulation	33
2.10.2	Statistische Analyse	36
3	Ergebnisse	41
3.1	Studienpopulation	41
3.2	Datenvalidierung	43
3.2.1	Verteilung der Häufigkeit gemessener SpO ₂ -Werte	48
3.2.2	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %	49
3.2.3	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 80 %	50
3.2.4	Vergleich der Verteilung für niedrige Sauerstoffsättigung	50
3.2.5	Vergleich der Verteilung der beiden Transfusionsgruppen	51
3.2.6	Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	51
3.3	Geschlechterverhältnis	53
3.3.1	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %	54
3.3.2	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 80 %	56
3.3.3	Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	58
3.4	Geburtsgewicht	58
3.4.1	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %	59
3.4.2	Vergleich der Sauerstoffsättigung < 80 %	61
3.4.3	Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	62
3.5	Studienzentren	62
4	Diskussion	65
4.1	Studienergebnis	65
4.2	Vergleichende Ergebnisse	66
4.3	Mögliche Fehlerquellen	68
4.3.1	Pulsoximeter	68
4.3.2	Datenaufzeichnung	70
4.3.3	Methoden	71

4.4	Schlussfolgerung	75
5	Zusammenfassung	79
6	Literatur	83
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	89
8	Danksagung	91

Abbildungsverzeichnis

1	Faktoren der Atemstörungen	17
2	Funktionsprinzip eines Pulsoximeters	24
3	Beispiel Berechnung Patientenkollektiv	35
4	Zusammensetzung der Auswertungspopulation	42
5	Verteilung des Geburtsgewichtes in den Transfusionsgruppe.	44
6	Verteilung des Gestationsalters in den Transfusionsgruppen.	45
7	Normierte SpO ₂ -Werte nach Transfusionsgruppe	49
8	Auszug Vergleich absolute Häufigkeit pro SpO ₂ -Wert	52
9	Normierte SpO ₂ Werte nach Geschlecht	54
10	Normierte SpO ₂ Werte nach Gewicht	60
11	Sauerstoffbindungskurve unterschiedlicher Hämoglobinarten.	74

Tabellenverzeichnis

1	Hämatokritgrenzwerte für Bluttransfusionen	27
2	Studienpopulation	43
3	Datenpunkte pro Validierungsschritt	47
4	Anzahl Datenpunkte pro Patient der Auswertungspopulation . . .	48
5	Sauerstoffsättigung	53
6	Geschlechterverteilung	53
7	Sauerstoffsättigung nach Geschlechtern	58
8	Verteilung Geburtsgewichtsstrata	59
9	Sauerstoffsättigung nach Gewichtsklassen	62
10	Übersicht über die Patientendaten der Studienzentren	64

1 Einleitung

1.1 Frühgeborene

Weltweit werden jedes Jahr 15 Millionen Kinder zu früh [13], also vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche, geboren [40]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt Frühgeborene in die Gruppen

- Low Birth Weight (LBW) mit einem Geburtsgewicht < 2500 g,
- Very Low Birth Weight (VLBW) mit einem Geburtsgewicht < 1500 g und
- Extremely Low Birth Weight (ELBW) mit einem Geburtsgewicht < 1000 g ein [18].

Die Zahl der Frühgeburten nimmt dabei weltweit zu [13]. Trotz der Verbesserung der medizinischen Versorgung durch neue Erkenntnisse in der Forschung weisen Frühgeborene, insbesondere diejenigen der Gruppen VLBW und ELBW, eine erhöhte Mortalität und ein erhebliches Risiko für kurz- sowie langfristige gesundheitliche Komplikationen auf [20, 29]. Zu diesen Komplikationen zählen u.a. die Persistenz des Ductus arteriosus Botalli (PDA), peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien, die Bronchopulmonale Dysplasie sowie die Frühgeborenenretinopathie (ROP) [19].

Diese Komplikationen wirken sich häufig langfristig auf die Entwicklung der Kinder aus und können zu einer Einschränkung der Lebensqualität und zu einer Belastung des Gesundheitswesens durch Therapie und Pflege führen.

1.2 Sauerstoffversorgung des Gewebes

Die Entstehung dieser Komplikationen wird durch viele Faktoren beeinflusst. Eine wichtige Rolle spielen dabei der Sauerstofftransport und die Sauerstoffversorgung der Organe. Die Sauerstofftransportkapazität des Blutes ist abhängig von der Anzahl der Erythrozyten und von deren Hämoglobingehalt. Die Sauerstoffsättigung des Blutes ist definiert als Anteil des Oxyhämoglobins am Gesamthämoglobin. Das Fick'sche Prinzip stellt den Zusammenhang von Sauerstoffverbrauch (VO_2), Herzzeitvolumen (HZV), Hämoglobinkonzentration (Hb) und der Differenz zwischen arterieller (SaO_2) und gemischtvenöser Sauerstoffsättigung (SvO_2) dar [25]:

$$VO_2 = HZV \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times k.$$

mit der Hüfner-Zahl $k = 1,34 \text{mlO}_2/\text{gHb}$ (in vivo).

1.3 Frühgeborenenanämie

Eine verminderte Hämoglobinkonzentration kann somit bei mangelnder Kompensation zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Gewebe führen. Zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration kommt es bei Frühgeborenen im Rahmen einer Frühgeborenenanämie. Davon abzugrenzen ist die physiologische Anämie des reifen Neugeborenen. Diese entsteht in den ersten Lebenswochen durch den postnatalen Abbau des fetalen Hämoglobins und den Rückgang der Erythropoetinproduktion. Im Gegensatz zu reifen Neugeborenen werden Frühgeborene mit niedrigeren Hämoglobinwerten geboren und vollziehen den postnatalen Hämoglobinabfall in einem kürzeren Zeitraum. Unbehandelt fällt die Hämoglobinkonzentration auf niedrigere Konzentrationswerte als bei reifen Neugeborenen ab [25, 15].

Zur Entstehung der Frühgeborenenanämie tragen mehrere Faktoren bei. Zum

einen haben Frühgeborene durch die verkürzte Schwangerschaft eine geringere Hämoglobinkonzentration bei Geburt und kleinere Eisenvorräte. Außerdem haben Frühgeborene eine verminderte reaktive Erythropoietinbildung und deren fetalen Erythrozyten eine geringere Lebensdauer. Zusätzlich kommt es durch das rasche Wachstum der Frühgeborenen und der damit verbundenen Zunahme des Blutvolumens bei gleichbleibender Gesamthämoglobinmenge zu einer Verringerung der Hämoglobinkonzentration. Neben diesen physiologischen Ursachen stellt der iatrogene Blutverlust durch diagnostische Blutentnahmen den wahrscheinlich wichtigsten Faktor dar. Die verminderte Hämoglobinkonzentration kann zu einer geringeren Sauerstofftransportkapazität des Blutes und damit zum Sauerstoffmangel im Gewebe führen, welcher die weitere Entwicklung des Frühgeborenen beeinträchtigen könnte [25, 15].

1.4 Hypoxämische Episoden

Zu einer weiteren Verminderung des Sauerstofftransports kommt es durch intermittierende hypoxämische Episoden, die durch einen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung gekennzeichnet sind. Diese kommen häufig bei Frühgeborenen vor und können sowohl in Verbindung mit Bradykardien und Apnoen als auch unabhängig davon auftreten [38]. Für Frühgeborene werden dabei beispielsweise folgende Definitionen verwendet:

Apnoe Atempause > 20 s oder Atempause < 20 s mit Bradykardie und/oder Hypoxämie [15]

Bradykardie Abfall der Herzfrequenz $< 80/\text{min}$ [15]

Hypoxämie SO_2 -Abfall $< 80\%$, [39]

Bei mehr als 80 % der Frühgeborenen < 29 Wochen kommt es in den Wochen nach der Geburt zu rezidivierenden Auftreten von Apnoen, Bradykardien und

1 Einleitung

Hypoxämien[25]. Dabei treten diese Episoden umso häufiger auf, je unreifer die Frühgeborenen sind [22].

An der Pathogenese dieser Atemstörungen sind verschiedene Faktoren und Organsysteme beteiligt. Dabei ist es wichtig zu unterscheiden, ob die Atempausen einer Erkrankung wie beispielsweise einer Sepsis zugrunde liegen oder durch die Unreife des Frühgeborenen bedingt sind.

Ein wichtiger Faktor ist die physiologische Unreife des Atemzentrums des Frühgeborenen. Bei Frühgeborenen weist das Atemzentrum in der Medulla oblongata und die peripheren Chemorezeptoren noch fetale Reaktionsmuster auf. So setzt bei Frühgeborenen in Folge einer Hypoxie eine Apnoe ein, während reife Neugeborene mit einer Hyperpnoe reagieren. Dazu weist das Atemzentrum bei Frühgeborenen eine verminderte CO₂ Responsivität auf. Dies bedeutet, dass bei einer Hyperkapnie nur eine geringe Atemstimulation erfolgt. Eine unzureichende aktive Öffnung der oberen Luftwege, eine Thoraxinstabilität sowie eine zentral bedingte periodische Atmung sind weitere Faktoren, die zu wiederkehrenden Episoden von Hypoventilation mit Hypoxie führen [15].

Das Herzminutenvolumen von Neugeborenen wird bei der kurzfristigen Anpassung fast ausschließlich über die Herzfrequenz und kaum über das Schlagvolumen gesteuert. Eine hypoxämische Episode mit primärem Abfall der Sauerstoffsättigung und dann Abfall von Herzfrequenz und Apnoe kann daher zu einer erheblichen Minderung der Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gehirns und anderer Organe führen [15].

Zu den Auswirkungen dieser Episoden auf Frühgeborenen liegen bisher wenige Daten vor. Studien zeigen eine Assoziation zwischen hypoxämischen Episoden und dem Auftreten schwerer Fälle von Frühgeborenenretinopathie [14]. Des Weiteren weisen die Ergebnisse einer Post-Hoc Analyse von ELBW Kindern eine Assoziation von intermittierenden Hypoxämien und dem Vorkommen von kognitiven und motorischen Entwicklungsstörungen und Todesfällen im Alter von 18 Monaten auf [39].

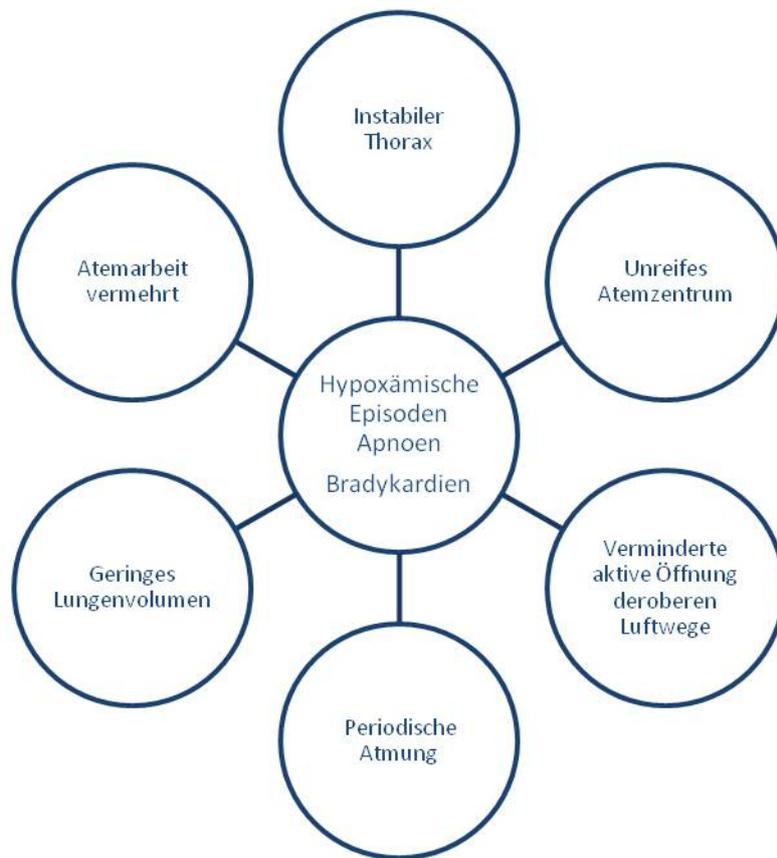


Abbildung 1: Faktoren der Atemstörungen

1.5 Bluttransfusionen

Einer der wichtigsten Therapieansätze zur Behandlung der Frühgeborenenanämie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat. Die Transfusion erhöht die Anzahl der Sauerstoffträger im Blut, wodurch sich die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert. Obwohl Bluttransfusionen eine der am häufigsten durchgeführten Maßnahmen in der Behandlung von Frühgeborenen sind, gibt es große Unterschiede in den Richtlinien und deren praktische Anwendung zwischen den klinischen Zentren. Die Indikationsstellung zur Bluttransfusion basiert eher auf individueller Expertenmeinung als auf Ergebnissen fundierter randomisierter Studien [6, 30, 42].

Trotz der theoretisch zu erwartenden positiven Effekte der Bluttransfusion sprechen verschiedene Beobachtungen für eine zurückhaltendere Anwendung. So führt eine Reduktion der durchgeführten Bluttransfusionen zu einer Verringerung des Übertragungsrisikos von Infektionserregern wie Hepatitis B oder Cytomegalieviren [9]. Außerdem zeigen Studien eine Assoziation zwischen häufigen Bluttransfusionen und dem Auftreten der Frühgeborenenretinopathie [11, 23] sowie Bronchopulmonaler Dyplasie [45].

Mit einer zurückhaltenden Indikationsstellung von Transfusionen können vielleicht die assoziierten Risiken minimiert werden, jedoch führt dies zu niedrigeren Hämoglobinwerten. Die dadurch möglicherweise unzureichende Sauerstoffversorgung des Gewebes könnte die langfristige Entwicklung des Frühgeborenen negativ beeinflussen. Randomisiert kontrollierte Studien, welche die langfristige Auswirkung von großzügigen und restriktiven Bluttransfusionen auf Frühgeborene untersucht haben, zeigen bisher keine eindeutigen Ergebnisse [7, 35, 27, 50]. Aus diesem Grund bleibt die Frage über die Anwendung von restriktiven oder liberalen Transfusionsrichtlinien zur Therapie der Frühgeborenenanämie immer noch ungeklärt und die verschiedenen Vor- und Nachteile werden kontrovers diskutiert.

1.6 Zusammenwirken von Transfusionen mit hypoxämischen Episoden

Da der Sauerstofftransport des Frühgeborenen sowohl im Rahmen der Frühgeborenenanämie als auch während der hypoxämischen Episoden vermindert ist, kann eine Interaktion dieser beiden Faktoren auf die Entwicklung des Kindes vermutet werden. Es wurde gezeigt, dass Anämie neben anderen Faktoren bei der Pathophysiologie der Frühgeborenenapnoe eine Rolle spielen könnte [8]. Daher besteht die Möglichkeit, dass Bluttransfusionen dabei helfen können, die Sauerstofftransportkapazität des Blutes zu verbessern und somit das Auftreten von hypoxämischen Episoden zu vermindern. Die Fragestellung ist hierbei, welchen Effekt Bluttransfusionen auf die Häufigkeit und den Schweregrad von hypoxämischen Episoden haben. Bisherige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und Frühgeborenenapnoe verbunden mit oder ohne hypoxämischen Episoden und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Während einige Studien nach Bluttransfusionen eine vermindertes Auftreten von schweren Sauerstoffsättigungsabfällen [47], eine reduzierte Häufigkeit von Apnoen [54, 47] und einen Rückgang der Anzahl und Schweregrad an hypoxämischen Episoden nach der ersten Lebenswoche [1] berichten, fanden andere Studien keinen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und dem Auftreten von Apnoen und/oder hypoxämischen Episoden [37, 49].

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien könnten aufgrund kleiner Studienpopulationen, verschiedener Gewichtsklassen der Frühgeborenen, unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen vor und nach den Bluttransfusionen, einer fehlenden kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung sowie der Anwendung verschiedener Transfusionsrichtlinien entstanden sein. Beim Vergleich der Anwendung von liberalen und restriktiven Transfusionsrichtlinien wurde durch klinische Beobachtung ein erhöhtes Auftreten von Apnoen >20s in der restriktiven Transfusionsgruppe beobachtet [7]. Es fehlen jedoch bisher Daten, die einen Zusammenhang zwischen der Anwendung unterschiedlicher Transfusionsrichtlinien

1 Einleitung

und dem Auftreten bzw. dem Schweregrad hypoxämischer Episoden zeigen. Sie könnten einen Hinweis darauf liefern, ob und ab welchem Hämoglobinwert Bluttransfusionen die Sauerstoffkapazität des Blutes verbessern und so das Auftreten von hypoxämischen Episoden vermindern.

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es daher, das Auftreten intermittierender hypoxämischer Episoden bei der Anwendung unterschiedlicher Transfusionsrichtlinien untersuchen. Hierbei soll geklärt werden, inwieweit Transfusionsrichtlinien einen Einfluss auf das Auftreten hypoxämischer Episoden bei Frühgeborenen haben.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen einen Beitrag zur Erstellung von evidenzbasierten Transfusionsrichtlinien für Frühgeborene leisten und somit die Sicherheit und Lebensqualität von Frühgeborenen langfristig verbessern.

2 Patienten und Methoden

2.1 ETTNO Studie

Die vorliegende Arbeit ist Teil der ETTNO Studie. Das primäre Ziel der multizentrischen ETTNO Studie war es, herauszufinden, ob die Anwendung von liberalen im Vergleich zu restriktive Transfusionsrichtlinien einen Effekt auf die langfristige neurokognitive Entwicklung von ELBW Frühgeborenen haben. Die vorliegende Dissertationsschrift wurde vor dem Abschluss der Datensammlung der ETTNO Studie angefertigt und umfasst daher in ihrer Analyse alle Daten bis zum Zeitpunkt des 18. November 2017.

2.2 Studienpopulation

Die ETTNO Studie umfasste 1013 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 400–999 g, die zwischen den Jahren 2011 und 2014 an 34 neonatologischen Zentren in Europa geboren wurden. Die in der ETTNO Studie gewählte Population entspricht mit geringfügigen Modifikationen der Studienpopulation der PINT Studie [27], sodass spätere Meta-Analysen möglich sind.

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Studienpopulation schloss ein

2 Patienten und Methoden

- Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 400–999 g
- männlich und weiblich

Anstelle des Gestationsalters wurde in dieser Studie als Auswahlkriterium das Geburtsgewicht gewählt, da es zuverlässiger bestimmt werden kann. Außerdem stehen das Blutvolumen und die Eisenvorräte bei der Geburt eher im Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht als mit dem Gestationsalter. Diese Parameter sind wichtige Determinanten zur Bestimmung der Transfusionsbedürftigkeit [53, 51].

2.2.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der Studie umfassen

- fehlende elterliche Zustimmung
- Gestationsalter >29+6/7 Wochen
- kongenitalen Anomalien wie Chromosomenabweichungen, angeborenem zyanotische Herzfehler, Syndrome, welche eine Auswirkungen auf die langfristige Entwicklung haben können, und angeborene Missbildungen, welche eine chirurgische Korrektur in der Neugeborenenphase benötigen
- Tod innerhalb von 48 h
- die Entscheidung, keine Intensivbehandlung durchzuführen
- fehlende Lebensfähigkeit
- die Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie mit potentiell konkurrierendem Einfluss auf die kognitive Entwicklung

2.3 Pulsoximeter

Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut wurde in dieser Studie mithilfe eines Pulsoximeters vom Typ Masimo Radical-7 gemessen. Der Pulsoximeter basiert auf dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin. Oxygeniertes Hämoglobin absorbiert Licht vermehrt im infraroten Bereich bei 850–1000 nm, nicht oxygeniertes Hämoglobin im roten Bereich bei 600–750 nm. Die Pulsoximetrie basiert auf dem Lambert-Beerschen Gesetz, nachdem die Extinktion, also die Schwächung eines Lichtstrahls, dem Produkt aus der Schichtdicke der Lösung, dem Extinktionskoeffizienten und der Konzentration der gelösten Substanz, in diesem Fall dem Hämoglobin, entspricht. Nach diesem Gesetz kann die Konzentration einer Substanz durch die Messung der Lichtabsorption bei einer spezifischen Wellenlänge bestimmt werden [25].

Da das Pulsoximeter zwischen oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin unterscheiden muss, wird die Absorption des Lichtes bei zwei verschiedenen Wellenlängen gemessen. Zur Messung sendet das Pulsoximeter mittels zweier Leuchtdioden rotes und infrarotes Licht durch durchblutetes Gewebe, z.B. am Finger, und misst mit zwei Photodioden die Absorption. Oxygeniertes Hämoglobin absorbiert im infraroten Bereich bei 850–1000 nm etwas mehr und im roten Bereich bei 600–750 nm deutlich weniger Licht als nicht oxygeniertes Hämoglobin. Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut bestimmt daher das Verhältnis der Absorption im roten und infraroten Bereich. Das Pulsoximeter kann dabei nur zwischen nicht oxygeniertem und dem übrigen Hämoglobin unterscheiden. Methämoglobin und Carboxyhämoglobin werden daher immer mit erfasst und können bei entsprechend hoher Konzentration das Ergebnis der Messung verfälschen [25].

Da bei der Pulsoximetrie das Licht durch ein pulsierendes Gefäßbett gesendet wird, schwankt die Absorption jeder gesendeten Wellenlänge mit dem Puls. Während der Diastole absorbieren das übrige Gewebe und das venöse, kapilläre und

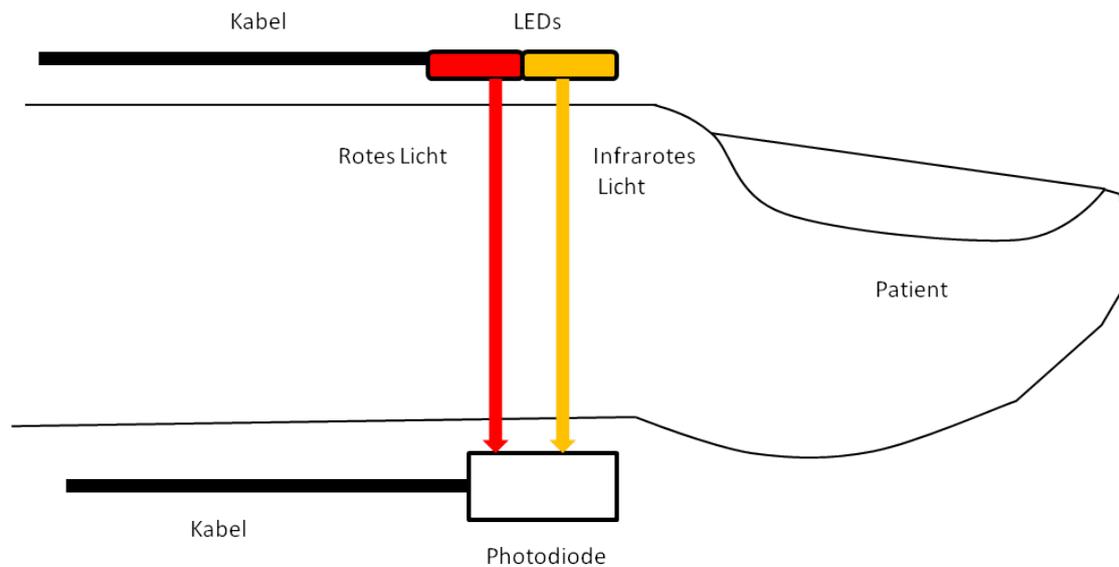


Abbildung 2: Funktionsprinzip eines Pulsoximeters nach [5]

nichtpulsatile arterielle Blut das Licht, in der Systole alle diese Komponenten und das pulsierende arterielle Blut. Bei der Messung wird bei beiden Wellenlängen die Lichtabsorption der nichtpulsatilen Komponenten gemessen und durch die Lichtabsorption der pulsatilen Komponente dividiert. Das Absorptionsverhältnis wird dann anhand von empirischen Vergleichsdaten in die Sauerstoffsättigung umgerechnet. [25, 28]. Um zu verhindern, dass kurze Sauerstoffentsättigungen als Artefakt die Messdaten verzerren, wird beim Masimo Pulsoximeter der SpO_2 Wert über mehrere Sekunden gemittelt (2 s, 4 s oder 8 s Mittelungszeit) [5]. In dieser Studie waren alle Pulsoximeter auf 2 s Mittelungszeit eingestellt.

2.4 Bluttransfusion

In dieser Studie wurde bei der Bluttransfusion nur standardisiertes AB0- und Rh-kompatibles, leukozytendepletiertes und in den meisten Fällen bestrahltes Erythrozytenkonzentrat innerhalb der Zulassung appliziert. Dieses Standard-Erythrozytenkonzentrat wurde von den lokalen Blutbanken der jeweiligen Studienzentren zur Verfügung gestellt. Dessen Kennzeichnung und Herstellung erfolgte durch die lokale Blutbank oder dem lokalen Hersteller nach dem vom Paul-Ehrlich-

Institut zugelassenen Produktionsstandard. Jedes Erythrozytenkonzentrat wurde von der lokalen Blutbank gemäß dem deutschen Transfusionsgesetz ausgewählt und die Kompatibilität mit dem Empfänger mittels einer Kreuzprobe geprüft. Die Erythrozytenkonzentrate erhielten keine studienspezifische Kennzeichnung, da es sich um ein standardisiertes Produkt handelte. Die lokalen Studienleiter und das Studienteam waren verantwortlich für die

- Einverständniserklärung der Eltern zur Übertragung von Blutprodukten
- Kontrolle der Kompatibilität des Erythrozytenkonzentrats und der adäquaten Durchführung des Bed-Side Tests
- Dokumentation der Indikation, des verwendeten Blutprodukts, der verabreichte Menge und dem Zeitpunkt der Applikation sowie der Durchführung und des Ergebnisses des Bedside Testes
- Adäquate Überwachung des Patienten während der Durchführung der Bluttransfusion

2.5 Studiendesign

Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte, beobachterblinde, multizentrische Studie mit zwei Parallelgruppen. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 400–999 g wurden bis einschließlich ihrem 3. Lebenstag randomisiert entweder der Gruppe mit restriktiven oder der Gruppe mit liberalen Transfusionsrichtlinien zugewiesen (vgl. Abschnitt 2.5.3). Die Transfusionsrichtlinien wurden dabei vom Tag der Randomisierung an bis zum Tag der Entlassung angewendet.

2.5.1 Randomisierung und Allocation Concealment

Die verborgene Zuweisung (Allocation Concealment) erfolgte durch die Benutzung von fortlaufend nummerierten versiegelten undurchsichtigen Umschlägen.

2 Patienten und Methoden

Die Undurchsichtigkeit der Umschläge wurde durch die Überprüfung mittels Diaphanoskopie sichergestellt. Die Liste der Zufallsreihenfolge wurde mit der Software *Randlist Version 1.2* der Firma DatInf GmbH Tübingen erstellt. Diese Liste wurde auf einem passwortgeschützten Laufwerk des Center for Pediatric Clinical Trials der Kinderklinik Tübingen gespeichert, welches keinen Zugang für Studienpersonal bot. Die Umschläge wurden von studienunabhängigen Personen beschriftet und befüllt. Die Randomisierung wurde nach Zentrum und Geburtsgewicht (Stratum 1 = 400–749 g / Stratum 2 = 750–999 g) unterteilt. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Randomisierungsnummer für die anonyme Dateneingabe und Analyse.

2.5.2 Datenbank

Die Dokumentation der Patientendaten sowie der Studiendaten wurden in einer elektronischen Datenbank durchgeführt. Für die ETTNO Studie wurde hierbei ein Remote Data Entry System verwendet. Die Datenbank entsprach dabei den Anforderungen des ICH-GCP sowie des FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11. Die Dateneingabe erfolgte durch das lokale Studienteam. Die Dateieingabe erfolgte pseudo-anonymisiert. Nur der lokale Studienteamleiter und zugelassenen Studienteamteilnehmer konnten Daten in die Datenbank eingeben. Der Zugang zur Datenbank war passwortgeschützt. Die Studiendaten wurden zentral auf dem Datenbankserver des Universitätsklinikums Tübingen gespeichert. Zum Zeitpunkt der Auswertung für die vorliegenden Arbeit war die Eingabe der Daten in die Studiendatenbank noch nicht abgeschlossen. Daher erfolgt die Auswertung dieser Arbeit auf die vorliegenden Daten zum Zeitpunkt 17. November 2017.

2.5.3 Transfusionsrichtlinien

Die Grenzwerte für die Durchführung von Bluttransfusionen, welche in dieser Studie verwendet wurden, können Tabelle 1 entnommen werden.

Transfusionsrichtlinie	Restriktiv		Liberal	
	kritisch	nicht kritisch	kritisch	nicht kritisch
Gesundheitszustand				
vor Randomisierung	<41%	<35%	<41%	<35%
nach Randomisierung:				
4. - 7. Lebenstag	<34%	<28%	<41%	<35%
8. - 21. Lebenstag	<30%	<24%	<37%	<31%
ab 21. Lebenstag	<27%	<21%	<34%	<28%

Tabelle 1: Hämatokritgrenzwerte für die Durchführung von Bluttransfusionen

Der Gesundheitszustand eines Patienten sollte als kritisch bewertet werden, wenn einer der folgenden Punkte für den Patienten zutraf:

- Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (außer CPAP)
- Notwendigkeit von CPAP-Beatmung mit $\text{FiO}_2 > 0,25$ für $\text{min} > 12$ h pro Tag
- Therapiebedürftiger PDA
- > 6 stimulationsbedürftige Apnoen pro 24 h oder > 4 Sauerstoffsättigungsabfälle pro 24 h mit $\text{SpO}_2 < 60\%$ trotz Methylxanthin-Gabe und CPAP-Beatmung
- akute Sepsis oder akute nekrotisierende Enterokolitis, die eine inotrope oder vasotrope Therapie erfordern

Die teilnehmenden Zentren konnten anstatt der oben genannten Hämatokritwerte auch Hämoglobinwerte als Transfusionsrichtlinie verwenden. Um den zutreffenden Hämoglobinwert zu erhalten, musste der jeweilige Hämatokritwert durch 3 dividiert werden. Die errechneten Hämoglobin-Grenzwerte sollten während der Studie einheitlich verwendet werden. Jede Transfusion von Erythrozythenkonzentrat wurde in einer Dosis von 20 ml pro kg Körpergewicht über 6 h appliziert [36].

2 Patienten und Methoden

Abweichungen von den in Tabelle 1 genannten Richtlinien waren erlaubt, aber nicht verpflichtend, wenn folgende Ereignisse eintrafen:

- akute massive pulmonale, gastrointestinale oder andere Blutung (geschätzter Blutverlust $> 10\%$ des Blutvolumens)
- unerklärliche Laktatazidose (arterielles Laktat > 4 mmol/l)
- größere Operationen
- unvorhergesehene Notfälle

Alle Ausnahmen mussten in der Datenbank dokumentiert werden.

Da es bisher keine einheitlichen und allgemein akzeptierten anderen Indikatoren für die Notwendigkeit einer Bluttransfusion bei Frühgeborenen gibt, wurden in dieser Studie wie in vorangegangenen Studien venöse Hämatokritgrenzwerte verwendet. Die Studie verwendete Hämatokrit als Indikator, da für Hämoglobin unterschiedliche Einheiten wie g/dl, g/l oder mmol/l verwendet werden und es so zu Verwechslungen hätte kommen können. Das Studienprozedere legte zudem fest, dass möglichst nur der venöse Hämatokrit gemessen werden sollte, da zwischen kapillaren und venösen Hämatokritwerten bei Neugeborenen erhebliche Unterschiede bestehen [26] und gezeigt wurde, dass lediglich der venöse Hämatokrit im Zusammenhang mit der Erythrozytenkonzentration steht [33]. Arterielle Hämatokritwerte wurden auch als Indikator für die Durchführung von Bluttransfusionen akzeptiert, kapillare Hämatokritwerte in der Regel nicht, es sei denn innerhalb eines Zentrums waren kapilläre Bestimmungen von Hb-Konzentrationen bzw. Hämatokritwerten der Standard.

Die in der Studie verwendeten Transfusionsrichtlinien wurden in Anlehnung an die Spannbreite der aktuellen medizinischen Praxis, pathophysiologischer Überlegungen, der Erfahrung von Studien in Erwachsenen- und Kinderintensivmedizin, Kritikpunkte an vorhergehenden Studien sowie mit dem Ziel, später Metaanalysen der gewonnenen Patientendaten durchzuführen, gewählt.

2.5.4 Messung, Speicherung und Übermittlung der Daten zur Sauerstoffsättigung

Mithilfe des Masimo Radical-7 Pulsoximeters wurden die hypoxämischen Episoden der Patienten in der Studie erfasst. Der Studienpulsoximeter ermittelte die Patientendaten über den Masimo Sensor im Patientenkabel und war mittels eines Sat-Share Kabels mit dem bettseitigen Multiparametermonitor verbunden. Der interne Speicher des Pulsoximeters war dabei so eingestellt, dass alle 6 s ein Sauerstoffsättigungswert und die Pulsfrequenz (PR) in den Speicher des Pulsoximeters abgelegt wurde. Der Alarm der Pulsoximeter wurde abgestellt. Die Alarmeinstellungen entsprechend der jeweiligen Leitlinie der Neugeborenenintensivstationen wurden am bettseitigen Multiparametermonitor implementiert.

Die Speicherung von SpO₂ und PR-Werten erfolgte in einem rollierenden Speicher. Wenn der Speicher des Gerätes voll war, wurden daher die Zeilen von vorne beginnend wieder neu beschrieben. Bei zu frühem Download kam es dadurch zu überlappenden Dateien, bei zu spätem Download zu Lücken in der Aufzeichnung. Zu Studienzwecken wurden die Trenddaten bzw. der interne Speicher des Pulsoximeter wöchentlich mit der TrendCom Software 34.1.7 ausgelesen. Dabei wurde der Pulsoximeter mittels RS232-to-USB Kabel mit einem örtlich vorhandenen Computer verbunden und die Daten zu Herzfrequenz- und Sauerstoffsättigung per Mail bzw. auf einer CD verschickt. Die Datei wurde dabei mit der ETTNO Randomisationsnummer des Patienten und der fortlaufende Nummer des Daten-downloads pseudonymisiert. Bei Beendigung der Pulsoximeteraufzeichnung am Patienten wurde die Anzahl der durchgeführten Downloads für den Patienten in einem Download Protokoll vermerkt und dieses Protokoll an das Studienteam in Tübingen gefaxt.

2.5.5 Sauerstoffsättigungsziele

Bisherige Studien zu den Vorteilen und Risiken von höheren oder niedrigeren Zielwerten der Sauerstoffsättigung für Frühgeborene lassen keine eindeutigen Empfehlungen zu [2, 3, 10, 21, 46, 44]. Höhere Sauerstoffsättigungsziele zeigen

bisher keine Vorteile in der Größen und Gewichtszunahme bei ELBW [3] und sind eher mit dem Risiko der Entwicklung der ROP assoziiert [48]. Niedrigere Sauerstoffsättigungswerte senken zwar das Risiko für ROP sind aber mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [10, 46]. Bisher liegen auch keine Daten vor, die einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Anämie und den Auswirkungen der unterschiedlichen Sauerstoffsättigungsziele zeigen. Daher wurden in dieser Studie Unterschiede bei den Sauerstoffsättigungszielwerten zwischen den Studienzentren akzeptiert.

2.6 Studienpopulation und Fallzahlberechnung

Die erforderliche Stichprobengröße für die Durchführung der ETTNO Studie wurde für die folgende Hypothese berechnet: Verbessern oder beeinflussen liberale versus restriktive Transfusionsrichtlinien die langfristige neurokognitive Entwicklung von ELBW Frühgeborenen?

Als dichotomer Parameter für die langfristige neurokognitive Entwicklung im engeren Sinne wurde dabei ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod oder einer wesentlichen neurokognitiven Beeinträchtigung im korrigierten Alter von 24 Monaten verstanden.

Die Berechnung basieren dabei auf einen χ^2 -Test mit einer Teststärke von 80 % und einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 % sowie dem Auftreten von Tod oder einer wesentlichen neurokognitiven Beeinträchtigung (Mental Development Index < 85) von 61 % in der restriktiven versus 51 % in der liberalen Transfusionsgruppe.

Auf der Grundlage dieser Annahmen werden mindestens 390 Patienten pro Studiengruppe benötigt, also insgesamt 780 Patienten. Um einen Verlust von Patienten durch Tod oder fehlende Rückantwort aufzufangen, wurde ein Puffer von 15 % eingerechnet, sodass 920 Patienten rekrutiert werden sollten. Im Verlauf

der Studie wurde die benötigte Probandenanzahl von 920 auf 980 Patienten erhöht, da der Rücklauf der 24 Monatsuntersuchungen bei der Studie nur zögerlich anliefe und auch vergleichbare neonatologische Studien in diesem Zeitraum von schlechten Follow-up Quoten berichteten. Daher wurde ein Verlust an Patienten durch Tod oder fehlender standardisierter neurokognitiver Untersuchung im korrigierten Alter von 24 Monaten von 20 % angenommen, sodass nun 980 Patienten benötigt wurden.

2.7 Finanzierung, Prüfung und Genehmigung

Das Studienprotokoll der ETTNO Studie sowie die spätere Anpassung der Studienpopulation wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen zustimmend bewertet. Das Studienprotokoll wurde allen lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Programms Klinische Studien wurde die ETTNO Studie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (Prüfplancode Fr 1455/6-1 und DFG Fr 1455/6-2). Das Paul Ehrlich Institut (PEI) genehmigte die ETTNO Studie in Übereinstimmung mit europäischer und nationaler Gesetzgebung. Die Durchführung der ETTNO Studie erfolgt nach den verbindlichen Regeln der Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki.

2.8 Qualitätssicherung

Die Teilnahme der Kinder in der ETTNO Studie setzte eine aktive Einwilligungserklärung der Eltern voraus (s. Anhang). Diese musste von den Eltern vor der Randomisierung unterschrieben werden. Die Einwilligungserklärung wurde zu den Studiendaten des Patienten hinterlegt. Wenn ein Patient in die Studie rekrutiert wurde, wurde zunächst die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, dies schriftlich dokumentiert und ebenfalls zu den Studiendaten hinterlegt.

Um eine hohe Datenqualität sicherzustellen, wurden die lokalen Mitglieder des Studienteams vor der Teilnahme in der ETTNO-Studie in der korrekten Handhabung der Pulsoximeter und der Datenbank geschult. In regelmäßigen Abständen wurden die Studienzentren besucht, um eine korrekte Durchführung der ETTNO-Studie sicherzustellen. Zwischen den Studienzentren und dem zentralen Studienteam bestand zusätzlich regelmäßiger Kontakt per Mail oder Telefon. Die Kontrolle der Studienprozesse erfolgte nach standardisiertes Vorgehen gemäß den ICH-GCP Leitlinien sowie dem Monitoring Manual der Studie.

Während der Durchführung der ETTNO-Studie wurden die Eingaben in der Datenbank regelmäßig vom zentralen Studienteam auf fehlende oder fehlerhafte Daten überprüft und um Korrektur durch die lokalen Studienteams gebeten. Alle wichtigen Studiendokumente werden nach Abschluss der ETTNO-Studie für weitere 10 Jahre aufbewahrt. Auch die Pulsoximeterdaten wurden regelmäßig überprüft. Dabei wurden u.a. die per Mail oder CD eingegangenen Datendownloads mit den Downloads auf den Faxdokumenten verglichen. Bei fehlerhaften Bezeichnungen oder fehlenden Downloads wurden bei den lokalen Studienteam um Korrektur gebeten und diese dokumentiert.

2.9 Studienablauf

Um eine optimale Rekrutierung zu ermöglichen, wurde die Randomisierung 48–72 h nach der Geburt durchgeführt, nachdem eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern eingeholt und ein kranialer Ultraschall möglichst nach > 48 h Lebensalter durchgeführt worden war. Die Sauerstoffsättigung wurde dabei im Rahmen der Regelversorgung in allen Studienzentren durch den Pulsoximeter von der Geburt an kontinuierlich gemessen. Die Überwachung wurde nach dem Ermessen des jeweiligen behandelnden Neonatologen beendet, falls eine baldige Entlassung aus dem Krankenhaus wahrscheinlich wurde. Die Zielwerte der Sauerstoffsättigung wurden anhand der lokalen Leitlinien der jeweiligen Neuge-

borenenintensivisation bzw. nach den Vorgaben des behandelnden Neonatologen ausgewählt und implementiert.

2.10 Auswertung

2.10.1 Auswertungspopulation

Die betrachteten Pulsoximeterdaten umfassen den Zeitraum vom Beginn der randomisiert zugeteilten Studienintervention bis zum Gestationsalter von 36+0/7 Wochen respektive bis zum Tag der Entlassung, wenn die Patienten vor diesem Zeitpunkt entlassen wurden. Die Patienten weisen jedoch keine komplette Aufzeichnung der SpO₂-Daten von der Randomisierung bis Entlassung bzw. Vollendung der des Gestationsalters von 36+0/7 Wochen. Zwischen den einzelnen Datendownloads gab es Lücken aus verschiedenen Gründen. Beispielsweise entstanden diese Lücken durch volle Trendspeicher des Pulsoximeters bei versehentlich eingestelltem 2 s Intervall mit resultierend höherer Speicherrate. Ein weiterer Ursache war ein Personalwechsel im Studienteam, sodass einzelne Downloads am Patienten nicht durchgeführt wurden. Bei Operationen der Patienten erfolgte eine SpO₂-Überwachung durch den Anästhesisten ohne Speicherung der abgeleiteten Werte. Mit zunehmenden Lebensalter der Frühgeborenen stieg die Anzahl der Lücken in der SpO₂-Aufzeichnung innerhalb eines Datendownloads, da die Frühgeborenen zunehmend ohne SpO₂-Überwachung gepflegt und gefüttert wurden.

Aufgrund der o.g. möglichen Datenduplikation der SpO₂-Werte durch die rollierenden Speicher der Pulsoximeter und/oder versehentlich falsch eingestellter 2 s Intervallen wurden die Pulsoximeterdaten geprüft. Ungültige Daten wurden verworfen. Diese umfassen

- Daten aus der Version Radical (V5030 or Greater), Radical 7 (v7000 or Greater), V7C (V7406 or less), V7C (V7506-v7618)

2 Patienten und Methoden

- Datenzeilen mit Text Time Gap ohne Daten
- Datenzeilen mit korruptierten Datumsangaben (dreistellige Jahreszahlen, etc.)
- Doppelte Datensätze
- Datensätze mit Abständen kürzer als 6 s
- Datenzeilen mit bestimmten Exceptioncodes (s. Anhang), die eine fehlerhafte SpO₂-Messung vermuten ließen
- Datenzeilen mit SpO₂- und PR-Messungen mit Wert 0
- alle Abfälle mit SpO₂ < 80 %, die in einer Lücke beginnen oder enden bzw. unvollständig am Anfang oder Ende eines Datensatzes stehen
- Daten nach Gestationsalter 36 Wochen (Daten bis 35+6/7 Gestationswoche 24:00 Uhr enthalten)
- Daten am Tag der Entlassung, des Todes oder der Verlegung in ein anderes Zentrum nach 00:00 Uhr

In dieser Arbeit wurden dazu nur Patienten berücksichtigt, welche die 3. Lebenswoche überlebten, also Lebensalter > 21 Tage, da der Einfluss der restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien auf hypoxämische Episoden in den ersten Lebenswochen der Frühgeborenen untersucht werden sollte. Daher wurden nur Frühgeborene untersucht, die mindestens über die ersten sechs Lebenswochen die Aufzeichnung von Pulsoximeterdaten aufwiesen. Zudem wollte dem Primärziel der ETTNO Studie nicht vorgegriffen werden.

Es muss nun festgelegt werden, ab welcher Größe der Datenlücke die Patienten von der Auswertung in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden sollten. Wie bereits oben erwähnt, weisen verschiedene Studien darauf hin, dass das Auftreten der Sauerstoffsättigungsabfälle nicht gleichmäßig über die ersten Lebenswochen verteilt ist, sondern nach der ersten Lebenswoche zunimmt, um in der 5. Lebenswoche einen Peak zu erreichen und dann wieder abzufallen. Daher

patid	Perc_Rowco						Perc_Rowco						Perc_Rowco	
	unt_hw1	unt_hw2	unt_hw3	unt_hw4	unt_hw5	unt_hw6	unt_hw7	unt_hw8	unt_hw9	unt_hw10	unt_hw11	unt_hw12	unt_hw13	unt_hw14
D011002	0,33677579	0,81795635	0,86102183	0,4752381	0,5887996	0,84843254	0,61861111	0,75293651	0,7024504	0,4380794	0,78865079	0,31139881	0	0
D011003	0,40189484	0,98485238	0,77169643	0,7277381	0	0,48679563	0,98143849	0,63364087	0	0,63862103	0,53339286	0,62269841	0	0
D011004	1	0,50443452	0,99489087	0,98899802	0,99208333	0,96232143	0,86954365	0,80724206	0,63162698	0,18598214	0	0	0	0
D011005	1	0,48650794	0,92931548	0,91289683	0,04295635	0,95126984	0,93031746	0,93224206	0,8678373	0,88123016	0,51746032	0	0	0
D011006	0,205625	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D011007	1	0,4962004	0,99178571	0,98950397	0,97866071	0,75382937	0,7280754	0,88373016	0,88118056	0,77272817	0,86178571	0,72741071	0,70558532	0
D011008	1	0,47281746	0,99610119	0,52862103	0,99632937	0,99366071	0,99760913	0,80079365	0,12871032	0,31170835	0,9893254	0,84219246	0	0
D011009	1	0,59581349	0,99366071	0,99694444	0,98438492	0,87414683	0,98855159	0,9491369	0,31332341	0,94035714	0,93678571	0,53019841	0	0
D012001	0	0,38052579	0,48001984	0,50263889	0,4205794	0,77765873	0,87089286	0,62979167	0,59785714	0,73530754	0,11798811	0	0	0
D012002	0	0	0	0,35171627	0,98627976	0,99105159	0,97981151	0,90911706	0,83208333	0,82795635	0,23131944	0	0	0
D012003	1	0,7272123	0,99651786	0,97547619	0,96634921	0,87068452	0,97228175	0,99417659	0,99830357	0,99356151	0,90490079	0,8449504	0,9615377	0,39886905
D012004	0,37639881	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D012005	1	0,21752976	0,97484127	0,98532738	0,98667659	0,9915377	0,98910714	0,97827381	0,9008631	0,8528869	0,34212302	0	0	0
D012006	1	0,49935516	0,99165675	0,31167659	0,86936508	0,93227183	0,81951389	0,36378968	0,27072421	0	0	0	0	0
D012007	0,47256944	0,9958631	0,71958333	0,60326389	0,91177579	0,47576389	0,85486111	0,76944444	0,11246032	0	0	0	0	0
D021001	1	0,91616071	0,99507937	0,81044643	0,86131944	0,9903869	0,96333333	0,9474504	0,75980159	0	0	0	0	0
D021002	1	0,75675595	0,99565476	0,99492063	0,9939881	0,99684524	0,99448413	0,9924504	0,4965177	0,90470238	0,99603175	0,70831349	0	0
D021003	1	0,451873	0,99444444	0,92521825	0,99739087	0,99200397	0,93558532	0,98904762	0,98839286	0,99445437	0,56268849	0	0	0
D021004	0,6103869	0,56829365	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D021005	1	0,70784722	0,75157738	0,99210317	0,99505952	0,99579365	0,98582341	0,92933532	0,70582341	0	0	0	0	0
D021006	1	0,50475198	0,99464286	0,99327381	0,99339286	0,99149802	0,99460317	0,99267857	0,9808631	0,28314494	0	0	0	0
D021007	1	0,2958453	0,95809524	0,93830357	0,92085317	0,99287698	0,99605159	0,99564484	0,98693452	0,69652778	0	0	0	0
D022001	1	0,46496032	0,37919444	0,93360119	0,99297619	0,93948413	0,9906746	0,83542659	0,8829365	0,82130952	0,84170635	0	0	0
D022002	1	0,62126984	0,99429563	0,98089286	0,99357143	0,99277778	0,99453373	0,99625992	0,99295635	0,98350198	0,9905754	0,14259921	0	0
D022003	1	0,57617063	0,99176587	0,86703373	0,82872024	0,99034722	0,98875992	0,98733135	0,9846627	0,975625	0	0	0	0
D022004	1	0,60849206	0,81106151	0,939375	0,90410714	0,85690476	0,89075397	0,86527778	0,43293651	0,87349206	0,13818452	0	0	0
D022005	1	0,60070437	0,9947123	0,99571429	0,99310516	0,98510913	0,98277778	0,98699405	0,98501984	0,64779762	0	0	0	0
D022006	1	0,45871032	0,99526786	0,99092262	0,99423611	0,99661706	0,98646825	0,99556548	0,92303571	0,95068452	0,65044643	0,62417659	0,39820437	0

Abbildung 3: Beispiel Berechnung Patientenkollektiv

fallen bei einem Patienten fehlende SpO₂-Aufzeichnungen in der 5. Lebenswoche stärker ins Gewicht, als in der ersten Lebenswoche. Um zu entscheiden, welche Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden, wurden folgende Schritte festgelegt:

Zunächst wurde die maximal möglichen Datenpunkte, die in einer Lebenswoche aufgezeichnet werden konnte, ermittelt. Diese beträgt $10 \cdot 60 \cdot 24 \cdot 7 = 100.800$ Datenpunkte. Nun wurden für jeden Patienten pro Lebenswoche die nach der Datenbereinigung verbleibenden Datenpunkte prozentual ermittelt und in eine Tabelle aufgetragen. Die so berechneten Prozentzahlen pro Lebenswoche wurden in 3 Kategorien eingeteilt

- Kategorie rot: Prozentualer Anteil Datenpunkte $< 50\%$
- Kategorie orange: Prozentualer Anteil Datenpunkte $50 - 70\%$
- Kategorie grün: Prozentualer Anteil Datenpunkte $> 70\%$

Um zu entscheiden, welcher Patient in die Auswertung übernommen werden soll, wurden folgende Kriterien aufgestellt:

Es wurden pro Patient die ersten 6 Lebenswochen betrachtet. Die Lebenswoche 2 bis Lebenswoche 5 müssen komplett, d. h. mindestens 4 Aufzeichnungen vor-

2 Patienten und Methoden

handen sein. Die Randomisierung der Patienten erfolgte innerhalb der ersten 3 Lebenstage. Daher sind die SpO₂-Daten aus der erste Lebenswoche unvollständig abgedeckt und wurde für die Auswahl der Patienten nicht herangezogen. Aufgrund vorliegender Studien wird angenommen, dass in der zweiten bis 5. Lebenswoche die Anzahl der Sauerstoffsättigungsabfälle bei Frühgeborenen zunimmt, um dann wieder abzufallen. Daher ist es zum Vergleich der Transfusionsgruppen wichtig, im Zeitraum bis zur 5. Lebenswoche möglichst wenige Datenlücken in der Aufzeichnung zu haben. Fehlt in diesem Zeitraum ein Datendownload, wird der Patient verworfen.

Für Lebenswoche 2 bis Lebenswoche 6 müssen die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Maximal 1 Woche mit < 50 % der Daten und mindestens 4 Wochen > 70 %
- Maximal 2 Wochen mit 50–70 % der Daten, keine Woche mit < 50 %

Patienten, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllen, werden bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

2.10.2 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24 sowie mit Excel 2007.

Das primäre Ziel der ETTNO Studie war es, herauszufinden, ob die Anwendung von liberalen im Vergleich zu restriktive Transfusionsrichtlinien einen Effekt auf die langfristige neurokognitive Entwicklung von ELBW Frühgeborenen haben. Die vorliegende Arbeit möchte hingegen untersuchen, inwieweit liberale oder restriktive Transfusionsrichtlinien das Auftreten hypoxämischer Episoden bei ELBW Frühgeborenen beeinflussen. Daher liegt hier eine explorative Analyse der ETTNO Studienergebnisse vor.

Deskriptive Statistik

Die statistische Analyse der Auswertungspopulation beruht auf den Datenbankauszug zum Zeitpunkt 17. November 2017. Die Angabe der deskriptiven Statistik erfolgte bei der Beschreibung von Teilpopulationen wie z.B. männliche Patienten mit dem absoluten und dem relativen Anteil. Bei der Beschreibung von weiteren Eigenschaften wie Gestationsalter oder Geburtsgewicht erfolgte die Angabe des Mittelwerts (Mean) sowie der Standardabweichung (SD). Zusätzlich wurde bei der deskriptiven Statistik zur besseren Untersuchung nicht normalverteilter Daten der Median und das 25 % Quantil sowie das 75 % Quantil berechnet und als IQR angegeben.

Kolmogorov-Smirnov Test

Zur Überprüfung einer Normalverteilung wurde in dieser Arbeit der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Dieser Test überprüft, inwieweit eine beobachtete Verteilung von einer Normalverteilung abweicht [32]. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Der Signifikanztest wurde zweiseitig ausgeführt, da die Hypothese ungerichtet vorliegt. Eine Annahme über die Richtung der Korrelation liegt nicht vor [34]. Die Nullhypothese H_0 lautet, dass die Verteilung einer Normalverteilung folgt. Für $p < 0,05$ kann die Nullhypothese verworfen werden. Dies bedeutet, dass die Daten keiner Normalverteilung folgen. Für die weiteren statistischen Tests bedeutet dies, dass beim Vergleich der Daten keine Tests angewendet werden können, die in ihre Berechnung auf eine Normalverteilung basieren.

Mann-Whitney U-Test

Zum Vergleich von nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Dieser vergleicht zwei unabhängige Stichproben miteinander und kann auch bei nicht normalverteilten Merkmalen angewendet werden. Der

2 Patienten und Methoden

Mann-Whitney U-Test kann sowohl einseitig als auch zweiseitig durchgeführt werden. Da in der vorliegenden Arbeit die Hypothesen ungerichtet formuliert sind, d.h. nur untersucht wurde, ob ein Unterschied zwischen den beiden Transfusionsgruppen vorliegt oder nicht, wurde der Test zweiseitig durchgeführt. Der Test überprüft die Werte zweier Gruppen jedoch nicht direkt, sondern die Rangplätze, welche den Werten zugeordnet wurden [41, 32]. Dies bedeutet, dass nicht mit den Werten gerechnet wird, sondern diese durch Ränge ersetzt werden. Zunächst werden aus den Werten beider Gruppen eine Gesamtgruppe gebildet und die Werte anhand ihrer Messgröße aufsteigend aufgereiht. Anschließend werden den Werten aufsteigend Ränge von 1 ausgehend zugeteilt und getrennt für jede Gruppe aufgezeichnet. Dann werden von beiden Gruppen Rangsummen gebildet, in dem man die zugeordneten Ränge pro Gruppe aufsummiert. Für beide Gruppen erhält man nun eine Rangsumme. Zur Berechnung der Teststatistik U wird die größere der beiden Rangsummen verwendet:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

mit n_1 als Stichprobengröße der Gruppe mit der größten Rangsumme R_1 , sowie n_2 als Stichprobengröße der Gruppe mit der kleinsten Rangsumme.

Für eine große Stichprobe mit $n_1 + n_2 > 30$ kann die Signifikanz des Unterschiedes geprüft werden, indem der U-Wert z-standardisiert wird:

$$z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U} = \frac{U - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

mit μ_U als Mittelwert der U-Verteilung, sowie σ_U als Standardfehler des U-Wertes.

Der berechnete z-Wert kann anschließend auf Signifikanz geprüft werden, in dem er mit dem kritischen Wert der z-Verteilung, der aus Tabellen entnommen werden kann, verglichen wird [17, 41]. Das Signifikanzniveau lautet $\alpha = 0,05$.

χ^2 -Test

Um zu untersuchen, ob sich die beiden Gruppen in der Verteilung signifikant voneinander unterscheiden, wurde der χ^2 -Test angewendet. Das Signifikanzniveau lautet $\alpha = 0,05$. Der Signifikanztest wurde zweiseitig ausgeführt, da die Hypothese ungerichtet formuliert wurde.

Es gibt 3 Gruppen. Die Gruppe 1 für die restriktive Transfusionsgruppe, die Gruppe 2 für die liberale Transfusionsgruppe sowie die Gruppe 3 für die Gesamtzahl der Patienten. Für jeden SpO₂ Wert wird die absolute Häufigkeit dieses Messwerts innerhalb des ausgewählten Beobachtungszeitraumes pro Gruppe angegeben. Zur Berechnung der relativen Häufigkeit wird die absolute Häufigkeit geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten je Gruppe. Nun wird der χ^2 -Test angewendet, wobei die relative Häufigkeit der Gesamtgruppe zu Grunde gelegt wird und damit die Berechnung der zu erwartenden absoluten Häufigkeiten für Gruppe 1 und 2 mit der entsprechenden Patientenzahl vorgenommen wird. Das Ergebnis dieser Berechnung, die χ^2 -Testgröße misst die Größe der Abweichung zwischen den beobachteten Häufigkeiten und den unter H_0 zu erwarteten Häufigkeiten [41, 17]. Aus Tabellen für χ^2 -Verteilungen kann nun der kritische Wert abgelesen werden. Zum Ablesen des kritischen Wertes muss zunächst der Freiheitsgrad df ermittelt werden. $df = (r - 1) * (c - 1)$ mit $r =$ Anzahl der Zeilen und $c =$ Anzahl der Spalten der erstellten Kreuztabelle [41, 17].

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die ETTNO Studie umfasste 1013 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 400–999 g, die zwischen den Jahren 2011 und 2014 rekrutiert wurden. Von den 1013 Frühgeborenen nahmen 59 Kinder aus 6 Zentren nicht an der Pulsoximeteraufzeichnung teil, da ihre Zentren aus organisatorischen Gründen die Pulsoximeteraufzeichnung für die Studie nicht durchführen konnten.

Von den verbliebenen 954 Patienten aus den 34 Zentren mit Pulsoximeteraufzeichnung hatten 76 Kindern keine Pulsoximeterdaten. Dies hatte verschiedene Ursachen. Zum einen kam es aufgrund von Personalmangel in einigen Zentren zu fehlender Aufzeichnung mit dem Pulsoximeter oder fehlende Speicherung der Pulsoximeterdaten auf dem Server. Zum anderen gab es in Zentren zu Beginn der Pulsoximeteraufzeichnung technische Probleme mit dem Pulsoximeter bzw. Probleme mit der korrekten Handhabung des Gerätes, sodass nicht alle Kinder korrekt an den Pulsoximeter angeschlossen werden konnten.

Von 878 Kindern wurde geprüft, ob die Randomisierungsnummer korrekt vergeben wurde und eine Übereinstimmung mit den Daten in der Datenbank herrschte. Zusätzlich wurden die Pulsoximeterdaten auf Validität überprüft und bereinigt (s. Abbildung 4).

Nach der Validitätsprüfung standen 865 Frühgeborene für die weitere Auswertung zur Verfügung. Bei der Bewertung der Patienten nach der Größe ihrer

3 Ergebnisse

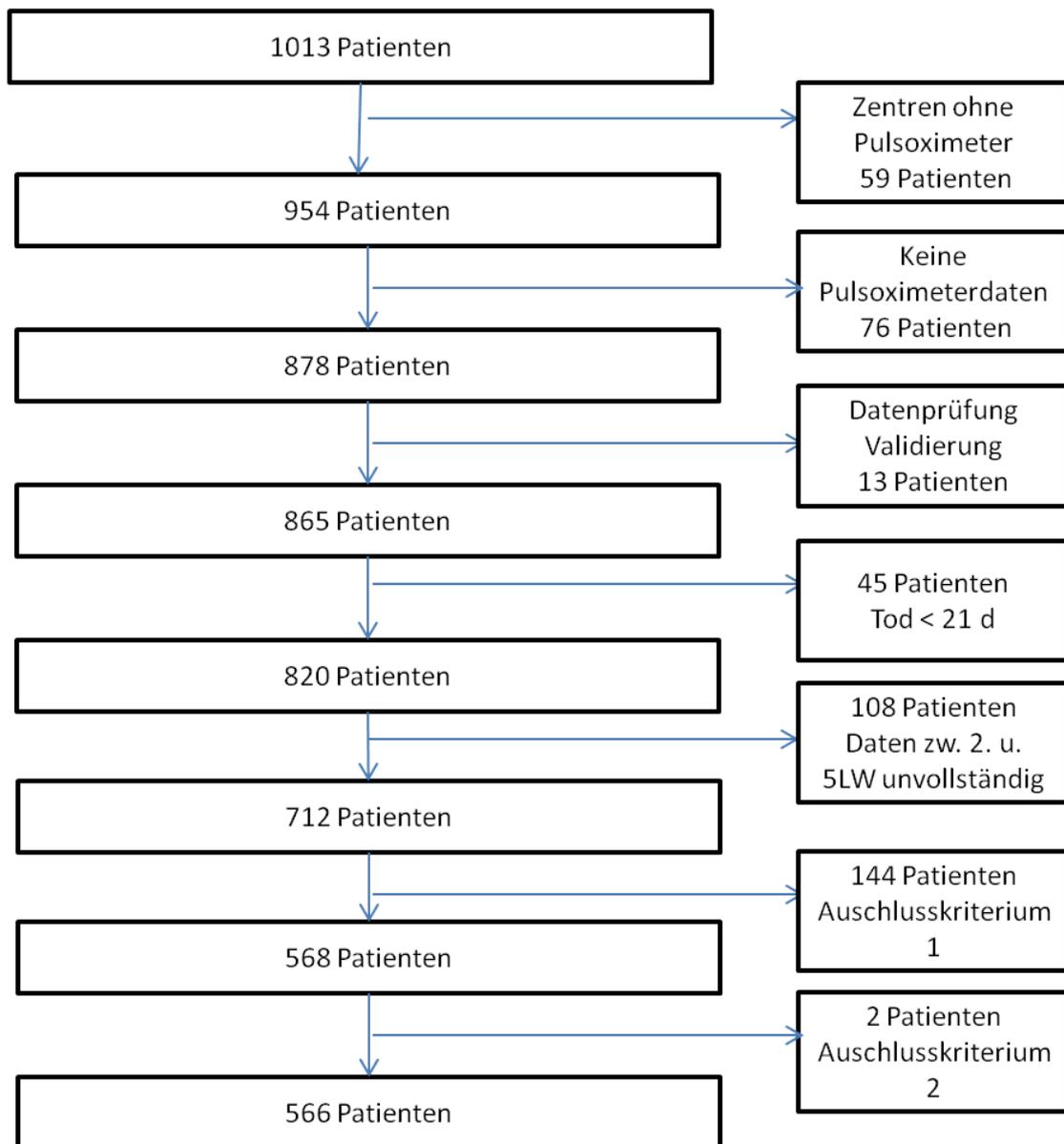


Abbildung 4: Zusammensetzung der Auswertungspopulation

	Einheit	Gesamt	Restriktiv	Liberal
Anzahl		566	289	277
davon Männlich n (%)		268 (48%)	142 (49%)	126 (45%)
davon Weiblich n (%)		298 (52%)	147 (51%)	151 (55%)
Geburtsgew. Mean (SD)	g	749 (160)	748 (159)	749 (162)
Gestationsalter Mean (SD)	Wochen	26,4 (2,0)	26,3 (1,7)	26,4 (1,7)
Tod nach 3. Lebenswoche n (%)		25 (4%)	14 (5%)	11 n (4%)

Tabelle 2: Studienpopulation

Datenlücke wurden 45 Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie vor dem 21. Lebenstag verstarben. Von diesen gehörten 24 Frühgeborene der restriktiven und 21 der liberalen Transfusionsgruppe an.

108 Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da mindestens ein Datensatz zwischen Lebenswoche 2 und Lebenswoche 5 fehlte. 144 Patienten wurden aufgrund des Ausschlusskriteriums 1 ausgeschlossen, 2 Patienten aufgrund des Ausschlusskriteriums 2 (vgl. Kapitel 2.10).

So blieben noch 566 Patienten zur Analyse übrig, davon 289 Kinder in der restriktiven und 277 Kinder in der liberalen Transfusionsgruppe. Das mittlere Geburtsgewicht betrug in der restriktiven Gruppe 748 g, in der liberalen Transfusionsgruppe 750 g. Das mittlere Gestationsalter betrug 27 Wochen. Im Zeitraum zwischen der 3. Lebenswoche bis zur Erreichen der 36. Woche des postmenstruellen Alters verstarben 25 Patienten, davon 14 in der restriktiven und 11 in der liberalen Transfusionsgruppe. Es verstarben insgesamt 4 weibliche Patienten und 21 männliche Patienten.

3.2 Datenvalidierung

Für die Datenvalidierung wurden insgesamt 7 Bereinigungsverfahren unternommen (s. Kapitel 2.10). Mit Daten bzw. Datenpunkten sind im Folgenden die dokumentierten SpO₂-Werte der Patienten gemeint. Im ersten Schritt wurden pro Patient alle Daten entfernt, die vor dem Randomisierungsdatum aufgezeichnet wurden,

3 Ergebnisse

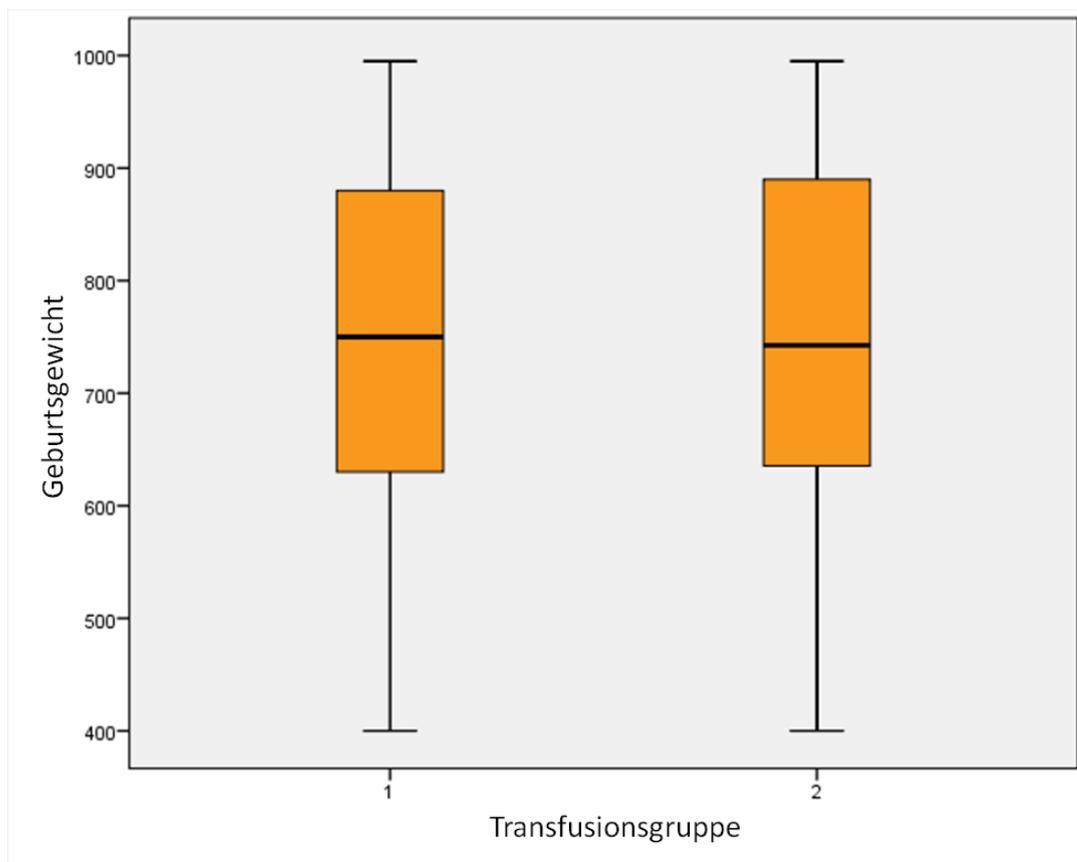


Abbildung 5: Verteilung des Geburtsgewichtes in den Transfusionsgruppe.

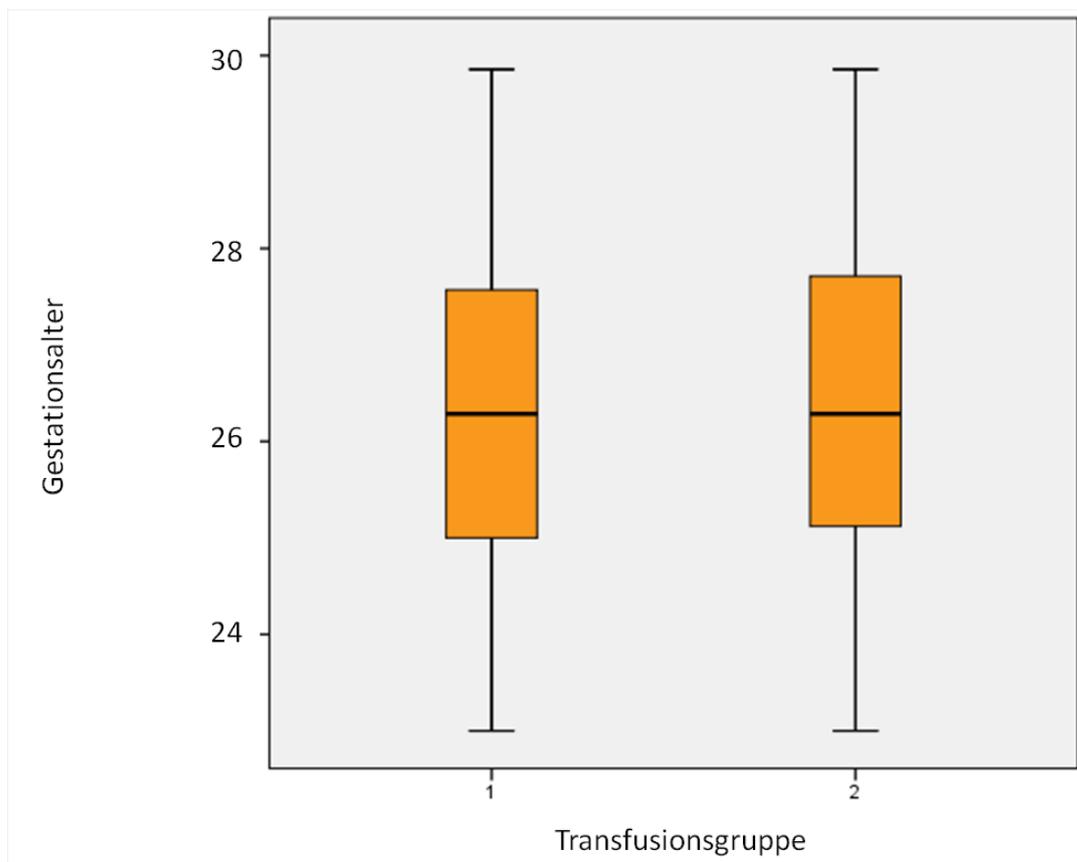


Abbildung 6: Verteilung des Gestationsalters in den Transfusionsgruppen.

3 Ergebnisse

sowie alle Datenpunkte nach dem dokumentierten Ende der SpO₂-Aufzeichnung des betroffenen Patienten. Damit wurde sichergestellt, dass keine Daten von vorhergehenden Patienten mit in die Auswertung des Patienten übernommen wurde.

Die Datenpunkte nach dem Validierungsschritt 1 entsprechen so den tatsächlich dem jeweiligen Patienten zugeordnete Pulsoximeterdaten. Im nächsten Schritt wurden alle Datenpunkte entfernt, bei denen die Fehlermeldung „Time Gap“ vorhanden und/oder bei denen die Datumsbezeichnung nicht korrekt war. Der dritte Schritt beinhaltete die Entfernung von doppelten Datensätzen, die dem rollierenden Speicher der Pulsoximeter geschuldet sind. Daraufhin wurden alle Datensätze entfernt, um einen 6 s Abstand zwischen den einzelnen Datenpunkten zu erhalten. Dies betraf vor allem Datensätze, bei denen versehentlich eine Aufzeichnungsrate von 2 s anstatt den vorhergesehenen 6 s am Pulsoximeter eingellt wurde.

Anschließend wurden im nächsten Schritt alle Datensätze mit definierten Fehlermeldungen entfernt. Daraufhin erfolgte im nächsten Schritt das Entfernen aller Datensätze mit dem Wert SpO₂=0 bzw. fehlendem Wert für SpO₂ sowie PR = 0 oder fehlendem PR-Wert. In die Auswertung wurden alle Pulsoximeterdaten bis zum Gestationsalter von 35+6/7 Wochen eingeschlossen. Alle darüber hinausgehende Pulsoximeterdaten wurden im letzten Schritt entfernt.

In Tabelle 3 wird dargestellt, wieviele Datensätze im Mittel pro Bereinigungs-schritt entfernt wurden. Dabei wird deutlich, dass die meisten Datensätze aufgrund falscher Einstellung des Pulsoximeters (2sec Intervall) sowie Datenpunkte nach dem definierten Gestationsalter aus der Auswertung fallen. Im Mittel standen nach der Validierung 71 % der dem Patient zugeordneten Datenpunkte zur Auswertung zur Verfügung. Dies entspricht einem mittleren Zeitraum der Datenerfassung pro Patient von 45 Tagen bzw. 6,4 Wochen.

Die mittlere Anzahl der erwarteten Datenpunkte betrug 837.815. Dies entspricht einem Zeitraum von 58 Tagen. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt betrug

Anzahl der Datenpunkte	Verbleibender Anteil	
	absolut	in Prozent
Erwartet Mean (SD)	837.815 (591429)	
Nach Validierungsschritt 1 Mean (SD)	957.940 (452.287)	
Nach Validierungsschritt 2 Mean (SD)	949.074 (455.160)	97,9 (12,3)
Nach Validierungsschritt 3 Mean (SD)	916.976 (442.740)	94,6 (12,4)
Nach Validierungsschritt 4 Mean (SD)	835.005 (425.500)	86,6 (20,3)
Nach Validierungsschritt 5 Mean (SD)	834.986 (425.490)	86,6 (20,3)
Nach Validierungsschritt 6 Mean (SD)	834.966 (425.490)	86,6 (20,3)
Nach Validierungsschritt 7 Mean (SD)	647.951 (279.090)	71,3 (22,4)

Tabelle 3: Datenpunkte pro Validierungsschritt

in der Studie 26+2/7 Wochen. Die Frühgeborenen wurden am 3. Lebenstag in die Studie eingeschlossen. Geht man von einem durchschnittlichen Alter bei Einschluss in die Studie von 26+5/7 Wochen aus, so beträgt die erwartete mittlere Zeitspanne des Beobachtungszeitraumes zwischen der Geburt und dem erreichten Gestationsalter von 36+0/7 Wochen ca. 65 Tage. Aufgrund von Verlegungen, Entlassungen oder Todesfällen bei den Frühgeborenen reduziert sich diese erwartete Zeitspanne auf die o. g. 58 Tage.

Um eine aussagekräftige Auswertungspopulation für diese Arbeit zu erhalten, wurden Patienten anhand der vorhandenen Datenlücken in den Pulsoximeteraufzeichnungen aus der Auswertung genommen (vgl. Kapitel 2.10). Daher kann für die Auswertungspopulation von 566 Patienten ein höherer mittlerer Wert an Datenpunkten errechnet werden, die nach der Validierung zur Verfügung stehen.

Nach Datenvalidierung standen in der Auswertungspopulation mit den 566 ausgewählten Patienten pro Patienten im Mittel 76 % der ursprünglichen Daten

	Gesamt	Restriktiv	Liberal
Anzahl der Datenpunkte vor Validierung Mean (SD)	1.087.120 (383.209)	1.113.998 (401.842)	1.059.078 (361.348)
nach Validierung Mean (SD)	782.904 (178.181)	788.808 (174.196)	776.744 (182.356)
Reduktion (%) Mean (SD)	24 (15)	25 (16)	23 (15)

Tabelle 4: Mittlere Anzahl an Datenpunkten pro Patient nach Validierung für die Auswertungspopulation

zur weiteren Auswertung zur Verfügung (s. Tabelle 4). Dies entsprach einem mittleren Zeitraum von 54 Tagen, der pro Patient über die Pulsoximeter erfasst wurde. In der restriktiven Transfusionsgruppe wurde 25 % der ursprünglichen Datenmenge aus der Auswertung genommen, bei der liberalen Transfusionsgruppe waren es 23 %. Die mittleren Datenpunkte, die nach der Validierung pro Patient zur Auswertung zur Verfügung standen, unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den Transfusionsgruppen. In der restriktiven Transfusionsgruppe standen pro Patient im Mittel 788.808 Datenpunkte zur Verfügung, in der liberalen Transfusionsgruppe 776.744 Datenpunkte. Dies entspricht einem mittleren Zeitraum von 55 Tagen in der restriktiven Transfusionsgruppe und 54 Tagen in der liberalen Transfusionsgruppe.

3.2.1 Verteilung der Häufigkeit gemessener SpO₂-Werte

Bei dem Vergleich der normierte Häufigkeiten der gemessenen SpO₂-Werten zeigt sich, dass sich die meisten gemessenen Werte im oberen SpO₂ Bereich befinden. Dadurch wird deutlich, dass keine Normalverteilung bei der Verteilung der normierten SpO₂ Daten vorliegt, sondern eine schiefe Verteilung.

Um zu überprüfen, ob die Verteilung der Häufigkeiten der gemessenen SpO₂ Werten einer Normalverteilung folgen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Das Ergebnis mit $p < 0,05$ zeigt, dass die Nullhypothese verworfen werden kann und somit die Daten keiner Normalverteilung folgen.

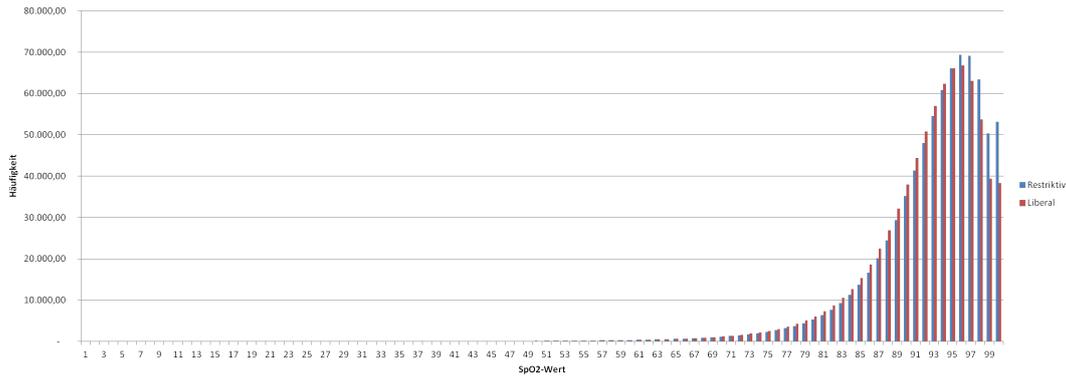


Abbildung 7: Normierte SpO₂-Werte nach Transfusionsgruppe

3.2.2 Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %

In der restriktiven Transfusionsgruppe der Frühgeborenen beträgt der mediane Anteil der SpO₂-Werte < 60 % an allen SpO₂-Werten pro Kind 0,0014 % mit einem IQR von 0,0003 % bis 0,0039 %. Bei den Frühgeborenen der liberalen Transfusionsgruppe sind es 0,0014 % mit einem IQR von 0,0002 % bis 0,0039 %.

Es soll untersucht werden, ob sich die beiden Transfusionsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der gemessenen Sauerstoffsättigung < 60 % unterscheiden. Hierbei wird pro Patient die kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % ins Verhältnis zu den gesamten Datenpunkten des Patienten gesetzt, um mit diesem Verhältnis die unterschiedliche Anzahl an verfügbaren Datenpunkten zwischen den Patienten zu berücksichtigen.

Zunächst soll überprüft werden, ob die zu vergleichenden Daten einer Normalverteilung folgen. Hierfür wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Das Ergebnis mit $p < 0,05$ zeigt, dass die Nullhypothese verworfen werden kann und somit die Daten keiner Normalverteilung folgen.

Zum Vergleich der beiden Transfusionsgruppen wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Durchführung des Testes lautet das Ergebnis $U = 38476$ und $p = 0,425$. Wegen $p > 0,05$ kann H_0 nicht abgelehnt werden. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied

3 Ergebnisse

in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen den beiden Transfusionsgruppen.

3.2.3 Vergleich der Sauerstoffsättigung < 80 %

Bei Frühgeborenen in der restriktiven Transfusionsgruppe beträgt der mediane Anteil der gemessenen SpO₂-Werte < 80 % an allen SpO₂-Werten pro Kind 2,54 % mit einem IQR von 1,12 % bis 5,16 %. Bei den Frühgeborenen der liberalen Transfusionsgruppe sind es 2,61 % mit einem IQR von 0,99 % bis 5,82 %.

Es soll untersucht werden, ob sich die beiden Transfusionsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der gemessenen Sauerstoffsättigung < 80 % Prozent signifikant unterscheiden. Hierbei wird pro Patient die kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 80 % im Verhältnis zu den gesamten Datenpunkten gesetzt.

Zunächst soll überprüft werden, ob die zu vergleichenden Daten einer Normalverteilung folgen. Hierfür wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Das Ergebnis mit $p < 0,05$ zeigt, dass die Daten keiner Normalverteilung folgen.

Zum Vergleich der beiden Transfusionsgruppen wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Berechnung des Testes lautet das Ergebnis $U = 39978$ und $p = 0,980$. Wegen $p > 0,05$ kann H_0 nicht abgelehnt werden. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen den beiden Transfusionsgruppen.

3.2.4 Vergleich der Verteilung der Sauerstoffsättigung im unteren Bereich der Sauerstoffsättigung

Nachdem die beiden Transfusionsgruppen anhand der kumulierten Datenpunkte der SpO₂-Werte < 80 % und < 60 % verglichen wurden, erfolgte eine genauere Analyse der kumulierten Datenpunkte der SpO₂-Werte < 60 %. Dabei wurde untersucht, ob sich die kumulierten Datenpunkte der SpO₂-Werte < 30 %, < 40 %

sowie $< 50\%$ unter den Transfusionsgruppen signifikant unterscheiden. Der Kolmogorov-Smirnov Test zeigt keine Normalverteilung dieser Daten an.

Zum Vergleich der beiden Transfusionsgruppen wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Sowohl für die kumulierten Datenpunkte der SpO₂-Werte $< 30\%$ als auch für $< 40\%$ und $< 50\%$ ist $p > 0,05$ ist bei der Anwendung dieses Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den Transfusionsgruppen nachweisbar.

3.2.5 Vergleich der Verteilung der beiden Transfusionsgruppen

Beide vorherigen Berechnungen haben die kumulierten Häufigkeiten der SpO₂-Werte der Transfusionsgruppen miteinander verglichen. Vergleicht man jedoch für den einzelnen SpO₂-Wert die Häufigkeit pro Transfusionsgruppe, fallen Unterschiede auf (s. Auszug Vergleich absolute Häufigkeit pro SpO₂-Wert). Um zu untersuchen, wie sich die beiden Transfusionsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit pro SpO₂-Wert unterscheiden, wird der χ^2 -Test angewendet. Dieser untersucht, ob sich die beiden Gruppen in der Verteilung signifikant voneinander unterscheiden.

Die Nullhypothese H_0 lautet, dass sich beide Transfusionsgruppen in der Verteilung nicht unterscheiden. Für unsere Berechnung beträgt der Freiheitsgrad $df = 99$.

Wegen $p < 0,05$ muss die Nullhypothese verworfen werden. Damit unterscheiden sich die beiden Gruppen in ihrer Verteilung signifikant voneinander. Der χ^2 -Test kann jedoch keine Aussage über die Stärke und die Richtung des Effekts treffen.

3.2.6 Durchschnittliche Sauerstoffsättigung

Es soll untersucht werden, ob sich die Transfusionsgruppen bei der mittleren Sauerstoffsättigung unterscheiden. Bezogen auf die gesamte Auswertungspopulation sowie auf die Transfusionsgruppen wurde das arithmetische Mittel berechnet. Die durchschnittliche aufgezeichnete SpO-Wert betrug insgesamt $92,35\%$, dabei

3 Ergebnisse

Name	Group 1	Group 2	Cumulated
spo2_1	267	96	363
spo2_2	435	198	633
spo2_3	569	242	811
spo2_4	710	278	988
spo2_5	760	307	1067
spo2_6	808	333	1141
spo2_7	833	377	1210
spo2_8	954	444	1398
spo2_9	928	484	1412
spo2_10	1134	579	1713
spo2_11	1235	578	1813
spo2_12	1218	716	1934
spo2_13	1370	768	2138
spo2_14	1449	859	2308
spo2_15	1609	931	2540
spo2_16	1696	1053	2749
spo2_17	1932	1147	3079
spo2_18	2162	1328	3490
spo2_19	2196	1333	3529
spo2_20	2467	1498	3965
spo2_21	2666	1769	4435
spo2_22	2934	1901	4835
spo2_23	3225	2030	5255
spo2_24	3555	2304	5859
spo2_25	3756	2601	6357
spo2_26	4049	2869	6918
spo2_27	4478	3144	7622
spo2_28	4864	3537	8401
spo2_29	5249	3943	9192
spo2_30	5831	4217	10048

Abbildung 8: Auszug Vergleich absolute Häufigkeit pro SpO₂-Wert

	Gesamt	Restriktiv	Liberal
Arithm. Mittel %	92,35	92,62	92,07
Standardabweichung	6,66	6,67	6,64
Median	93	93	93
25 Quantil	89	89	88
75 Quantil	96	96	96

Tabelle 5: Sauerstoffsättigung

	Einheit	Männlich	Weiblich
Anzahl			
Gesamt n		269	297
Restriktiv n		143	146
Liberal n		126	151
Gestationsalter			
Gesamt Mean (SD)	Wochen	27 (1,6)	27 (1,7)
Restriktiv Mean (SD)	Wochen	27 (1,6)	27 (1,6)
Liberal Mean(SD)	Wochen	27 (1,6)	27 (1,8)
Geburtsgewicht			
Gesamt Mean (SD)	g	762 (153)	737 (166)
Restriktiv Mean (SD)	g	761 (152)	734 (166)
Liberal Mean(SD)	g	763 (155)	739 (167)

Tabelle 6: Geschlechterverteilung

92,62 % in der restriktiven und 92,06 % in der liberalen Transfusionsgruppe. Berechnet man den Median, so beträgt der Median in der restriktiven Transfusionsgruppe 93 % und der Median in der liberalen Transfusionsgruppe ebenfalls 93 %.

3.3 Geschlechterverhältnis

In der Auswertungspopulation gab es insgesamt 269 männliche und 297 weibliche Patienten. Die restriktive Transfusionsgruppe teilte sich in 143 männliche und 146 weibliche Frühgeborene auf. Die liberale Transfusionsgruppe umfasst 126 männliche und 151 weibliche Frühgeborene. Die folgende Tabelle zeigt das mittlere Gestationsalter und das Geburtsgewicht nach Geschlechter und Transfusionsgruppen aufgeteilt.

3 Ergebnisse

Beim Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten fällt auf, dass die weiblichen Frühgeborenen im Mittel ein geringeres Geburtsgewicht aufweisen, als die männlichen Frühgeborenen. Dies trifft sowohl für die gesamte Auswertungspopulation als auch innerhalb der Transfusionsgruppen zu. Beim mittleren Gestationsalter wird hier kein Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet.

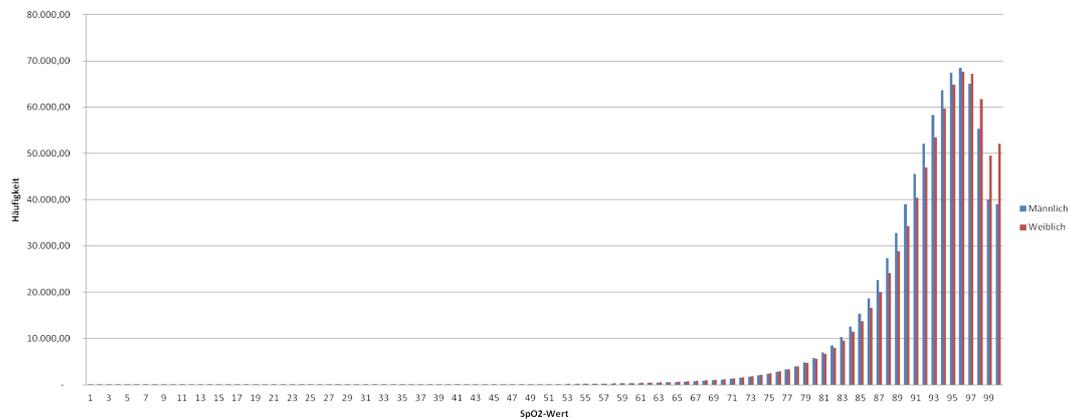


Abbildung 9: Normierte SpO₂ Werte nach Geschlecht

3.3.1 Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %

Es soll untersucht werden, ob sich die Geschlechter hinsichtlich der Häufigkeit der gemessenen Sauerstoffsättigung < 60 % unterscheiden.

Bei männlichen Frühgeborenen beträgt der mediane Anteil der gemessenen SpO₂-Werte < 60 % an allen SpO₂-Werten pro Kind 0,0014 % mit einem IQR von 0,0003 % bis 0,0035 %. Bei weiblichen Frühgeborenen sind es 0,0014 % mit einem IQR von 0,0002 % bis 0,0045 %.

Zum genauen Vergleich der Transfusionsgruppen wurde pro Patient die kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % ins Verhältnis zu den gesamten

Datenpunkten gesetzt. Zunächst wurde untersucht, ob sich die Geschlechter hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % in der gesamten Auswertungspopulation unterscheiden.

Zur Überprüfung, ob die zu vergleichenden Daten einer Normalverteilung folgen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Das Ergebnis mit $p < 0,05$ zeigt, dass die Daten keiner Normalverteilung folgen. Zum Vergleich der Geschlechter wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Durchführung des Testes lautet das Ergebnis $p = 0,848$. Da $p > 0.05$ gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der gesamten Auswertungspopulation.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob sich männliche und weibliche Frühgeborene innerhalb der Transfusionsgruppe unterscheiden. Im ersten Schritt wurde analysiert, ob sich weibliche und männliche Frühgeborene innerhalb der restriktiven Transfusionsgruppe hinsichtlich der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % unterscheiden. Hierzu wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Durchführung des Testes lautet das Ergebnis $p = 0,701$. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der restriktiven Transfusionsgruppe:

Nun wurde untersucht, ob sich weibliche und männliche Frühgeborene innerhalb der liberalen Transfusionsgruppe hinsichtlich der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % unterscheiden. Hierzu wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Durchführung des Testes lautet das Ergebnis $p = 0,533$. Wegen $p > 0.05$ kann H_0 nicht abgelehnt werden. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der liberalen Transfusionsgruppe.

Anschließend wurde analysiert, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂

3 Ergebnisse

Daten $< 60\%$ bei männlichen Frühgeborenen zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Bei der Anwendung des Mann-Whitney U-Tests lautete das Ergebnis $p = 0,987$. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten $< 60\%$ zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe bei den männlichen Frühgeborenen.

Zusätzlich wurde getestet, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten $< 60\%$ bei den weiblichen Frühgeborenen zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Bei der Anwendung des Mann-Whitney U-Tests lautete das Ergebnis $p = 0,307$. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten $< 60\%$ zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe bei den weiblichen Frühgeborenen.

3.3.2 Vergleich der Sauerstoffsättigung $< 80\%$

Es soll untersucht werden, ob sich die Geschlechter hinsichtlich der Häufigkeit der gemessenen Sauerstoffsättigung $< 80\%$ unterscheiden.

Bei männlichen Frühgeborenen beträgt der mediane Anteil der gemessenen SpO₂-Werte $< 80\%$ an allen SpO₂-Werten pro Kind $2,56\%$ mit einem IQR von $1,19\%$ bis $5,57\%$. Bei weiblichen Frühgeborenen sind es $2,54\%$ mit einem IQR von $0,9\%$ bis $5,37\%$.

Zum Vergleich der Transfusionsgruppen wurde pro Patient die kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte $< 80\%$ ins Verhältnis zu den gesamten Datenpunkten gesetzt. Zunächst wurde untersucht, ob sich die Geschlechter hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte $< 80\%$ in der gesamten Auswertungspopulation unterscheiden.

Zum Vergleich der Geschlechter wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet. Bei der Durchführung des Testes lautet das Ergebnis $p = 0,441$. Damit gibt es bei

der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der gesamten Auswertungspopulation.

Im nächsten Schritt wurde analysiert, ob sich männliche und weibliche Frühgeborene innerhalb der Transfusionsgruppe unterscheiden. Zunächst wurde untersucht, ob sich weibliche und männliche Frühgeborene innerhalb der restriktiven Transfusionsgruppe hinsichtlich der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % unterscheiden. Aus dem Ergebnis $p = 0,880$ folgt, dass es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der restriktiven Transfusionsgruppe gibt.

Nun wurde getestet, ob sich weibliche und männliche Frühgeborene innerhalb der liberalen Transfusionsgruppe hinsichtlich der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % unterscheiden. Bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Testes lautet das Ergebnis $p = 0,349$. Damit gibt es bei der Anwendung dieses Testes keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in der liberalen Transfusionsgruppe.

Ebenfalls soll untersucht werden, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % bei männlichen Frühgeborenen zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Mit dem Ergebnis von $p = 0,669$ lässt sich bei Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe bei den männlichen Frühgeborenen beobachten.

Zusätzlich wurde überprüft, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % bei den weiblichen Frühgeborenen zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Bei der Anwendung des Mann-Whitney U-Tests lautete

3 Ergebnisse

	Gesamt	Restriktiv	Liberal
Mittlerer SpO ₂			
Männlich % (SD)	92,12 (6,53)	92,41 (6,55)	91,91 (6,49)
Weiblich % (SD)	92,51 (6,78)	92,83 (6,79)	92,20 (6,76)
Median SpO ₂			
Männlich % (25 Qtl / 75 Qtl)	93 (89/96)	93 (89/96)	92 (88/95)
Weiblich % (25 Qtl / 75 Qtl)	93 (89/96)	93 (89/96)	93 (89/96)

Tabelle 7: Sauerstoffsättigung nach Geschlechtern

das Ergebnis $p = 0,679$. Daher lässt sich auch bei den weiblichen Frühgeborenen keinen signifikanten Unterschied bei Durchführung des Mann-Whitney U-Tests in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten $< 80\%$ zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe beobachten.

3.3.3 Durchschnittliche Sauerstoffsättigung

Beim Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung zwischen den männlichen und weiblichen Frühgeborenen, fällt auf, dass weibliche Patienten durchschnittlich eine höhere mittlere Sauerstoffsättigung aufweisen als männliche Patienten. Dies lässt sich sowohl in der gesamten Auswertungspopulation als auch in den jeweiligen Transfusionsgruppen beobachten. Bei der mittleren Sauerstoffsättigung ist der Unterschied zwischen den Transfusionsgruppen bei den männlichen Patienten (restriktiv 92,41 % vs. liberal 91,91 %) geringer als bei den weiblichen Patienten (restriktiv 92,83 % vs. liberal 92,20 %). Berechnet man den Median der Sauerstoffsättigung, so beträgt der Median bei den männlichen Patienten 93 % und der Median bei den weiblichen Patienten ebenfalls 93 %.

3.4 Geburtsgewicht

Bei der Randomisierung wurden die Frühgeborenen in zwei Geburtsgewichtstrata teilt. Das Stratum 1 umfasste alle Frühgeborenen mit dem Geburtsgewicht

	Einheit	400-749g	750-999g
Anzahl			
Gesamt n		289	277
Restriktiv n		144	145
Liberal n		145	132
Geschlecht			
Gesamt Männl. n		128	141
Gesamt Weibl. n		161	136
Restriktiv Männl. n		66	77
Restriktiv Weibl. n		78	68
Liberal Männl. n		62	64
Liberal Weibl. n		83	68
Gestationsalter			
Gesamt Mean (SD)	Wochen	25,59 (1,54)	27,18 (1,42)
Restriktiv Mean (SD)	Wochen	25,52 (1,58)	27,15 (1,29)
Liberal Mean(SD)	Wochen	25,67 (1,49)	27,22 (1,55)
Geburtsgewicht			
Gesamt Mean (SD)	g	615,73 (94,17)	882,74 (75,44)
Restriktiv Mean (SD)	g	612,08 (91,12)	882,74 (75,44)
Liberal Mean(SD)	g	619,36 (97,29)	893,72 (72,03)

Tabelle 8: Verteilung Geburtsgewichtsstrata

400–749 g, das Stratum 2 umfasste alle Frühgeborenen mit dem Geburtsgewicht 750–999 g. Die Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Geschlechter, das mittlere Geburtsgewicht und das mittlere Gestationsalter innerhalb dieser Geburtsgewichtsstrata.

Es fällt auf, dass es im Stratum 1 mehr weibliche Patienten gibt als männliche Patienten. Dies trifft sowohl für die gesamte Auswertungspopulation als auch für die Transfusionsgruppen zu. Die Patienten im Stratum 1 weisen im Mittel ein niedrigeres Gestationsalter auf als die Patienten im Stratum 2.

3.4.1 Vergleich der Sauerstoffsättigung < 60 %

Es soll untersucht werden, ob sich die Geburtsgewichtsstrata hinsichtlich der Häufigkeit der gemessenen Sauerstoffsättigung < 60 % unterscheiden.

Bei Frühgeborenen im Stratum 1 beträgt der mediane Anteil an SpO₂-Werten < 60 % an allen SpO₂-Werten pro Kind 0,0024 % mit einem IQR von 0,0007 % bis

3 Ergebnisse

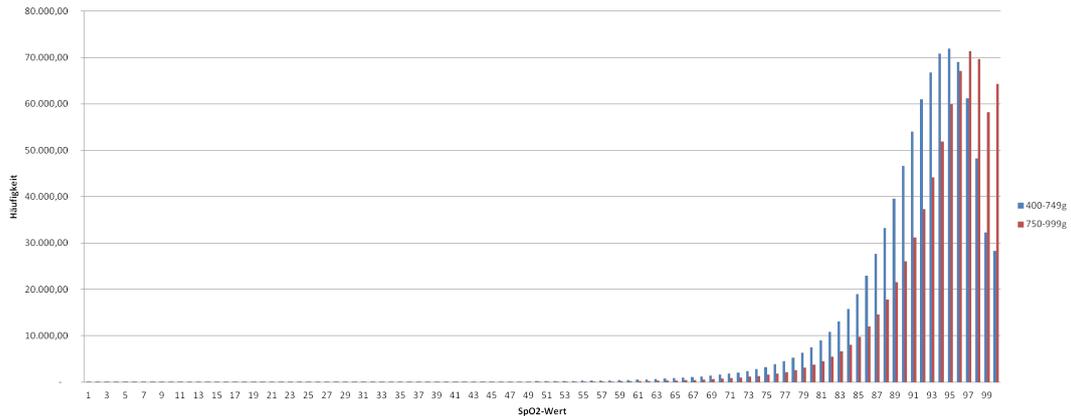


Abbildung 10: Normierte SpO₂ Werte nach Gewicht

0,0053 %, bei Frühgeborenen des Stratum 2 sind es 0,0007 % mit einem IQR von 0,0001 % bis 0,0023 %.

Zunächst wurde untersucht, ob sich die Geburtsgewichtsstrata hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % in der gesamten Auswertungspopulation unterscheiden.

Dabei wurde überprüft, ob die zu vergleichenden Daten einer Normalverteilung folgen. Hierfür wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewendet. Das Ergebnis mit $p < 0,05$ zeigt, dass die Nullhypothese verworfen werden kann und somit die Daten keiner Normalverteilung folgen.

Beim Vergleich der Geburtsgewichtsstrata hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % in der gesamten Auswertungspopulation wird der Mann-Whitney U-Test angewendet. Mit $p < 0,05$ kann die Nullhypothese verworfen werden. Die Gewichtsstrata unterscheiden sich hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 60 % signifikant.

Es soll untersucht werden, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % im Stratum 1 zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Bei der Anwendung des Mann-Whitney U-Tests lautete das Ergebnis $p = 0,406$. Damit gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe im Stratum 1.

Zusätzlich muss überprüft werden, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % im Stratum 2 zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheidet. Mit dem Ergebnis $p = 0,307$ gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 60 % zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe im Stratum 2.

3.4.2 Vergleich der Sauerstoffsättigung < 80 %

Bei Frühgeborenen im Stratum 1 beträgt der mediane Anteil an SpO₂-Werten < 80 % an allen SpO₂-Werten pro Kind 3,61 % mit einem IQR von 1,81 % bis 7,57 %, bei Frühgeborenen des Stratums 2 sind es 1,56 % mit einem IQR von 0,61 % bis 3,78 %.

Beim Vergleich der Geburtsgewichtsstrata hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 80 % in der gesamten Auswertungspopulation wird ebenfalls der Mann-Whitney U-Test angewendet. Mit $p < 0,05$ kann die Nullhypothese verworfen werden. Die Gewichtsstrata unterscheiden sich hinsichtlich der kumulierten Datenpunkte der SpO₂ Werte < 80 % signifikant.

Zusätzlich wurde untersucht, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % in der Geburtsgewichtsstratum 1 zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheiden. Mit $p = 0,993$ gibt es bei der Durchführung des Mann-Whitney U-Tests keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe im Geburtsgewichtsstratum 1.

Ebenfalls wurde überprüft, ob sich die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % im Stratum 2 zwischen den Transfusionsgruppen signifikant unterscheiden. Das Ergebnis lautet $p = 0,543$. Damit wird kein signifikanter Unterschied in der

	Sauerstoffsättigung (in %)		
	Gesamt	Restriktiv	Liberal
Geburtsgewicht 400 g – 749 g			
Mittelwert (SD)	91,34 (6,94)	91,02 (6,80)	91,66 (7,05)
Median (25 Qtl / 75 Qtl)	92 (88/95)	91 (87/94)	92 (88/95)
Geburtsgewicht 750 g – 999 g			
Mittelwert (SD)	93,63 (6,06)	93,47 (6,14)	93,77 (5,99)
Median (25 Qtl / 75 Qtl)	94 (90/97)	94 (90/97)	94 (90/97)

Tabelle 9: Sauerstoffsättigung nach Gewichtsklassen

kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Daten < 80 % zwischen der restriktiven und liberalen Transfusionsgruppe im Stratum 2 beobachtet.

3.4.3 Durchschnittliche Sauerstoffsättigung

Beim Vergleich der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung zwischen den zwei Gewichtsklassen wird deutlich, dass die Frühgeborenen im Geburtsgewichtstratum 1 durchschnittlich eine niedrigere Sauerstoffsättigung aufweisen als die Frühgeborenen im Geburtsgewichtstratum 2. Für das Stratum 1 beträgt die durchschnittliche Sauerstoffsättigung (Median) 92 % und für das Stratum 2 jedoch 94 %. Der Unterschied ist mit $p = 0,184$ jedoch nicht signifikant.

3.5 Studienzentren

Beim Vergleich der Studienzentren weisen die Zentren eine sehr heterogene Anzahl an rekrutierten Patienten auf. Es gab Zentren, die nur einen Patienten zur Auswertung vorweisen konnten und Zentren mit 43 Kindern. Die mittlere Anzahl der rekrutierten Patienten lag bei 18 Frühgeborenen (SD 12), davon im Mittel 9 Patienten in der restriktiven und 9 in der liberalen Transfusionsgruppe. Pro Zentrum wiesen die Patienten im Mittel 775.076 Datenpunkte zur Auswertung auf (SD 71.163), ein mittleres Gestationsalter von 26 Wochen (SD 1) sowie ein mittleres Geburtsgewicht von 738 g (SD 51 g). Der durchschnittliche Anteil an

SpO₂-Werten < 60 % sowie < 80 % pro Kind weist zwischen den Zentren eine große Spannbreite auf. Der durchschnittliche Anteil der SpO₂-Werte < 60 % pro Kind variiert zwischen den Zentren von minimal 0,04 % bis maximal 1,47 % (Median 0,27 %). Beim durchschnittlichen Anteil der SpO₂-Werte < 80 % pro Kind reicht die Spannbreite zwischen den Zentren von 1,26 % bis maximal 12,30 % (Median 3,16 %).

Zentrum	Pat.	m	w	restr.	lib.	Ø Datenpkt. p. Pat.	Ø Gest.-alter	Ø Geburtsgew.	Ø Ant. SpO ₂ -Werte <60% pro Kind	Ø Ant. SpO ₂ -Werte <80% pro Kind
01	8	4	4	3	5	833,782	25,95	738,13	0,86	6,40
02	15	6	9	9	6	835,729	26,74	789,67	0,38	5,14
03	13	7	6	4	9	719,805	26,45	797,08	0,52	6,57
04	4	2	2	2	2	752,409	25,64	602,50	0,93	8,55
05	42	18	24	21	21	802,133	26,09	768,21	1,00	8,35
07	43	22	21	21	22	820,480	26,44	738,26	0,22	3,57
08	15	6	9	7	8	642,048	27,28	768,00	0,08	1,84
09	8	6	2	5	3	632,755	26,82	708,13	0,27	2,86
10	7	2	5	4	3	688,452	27,12	718,57	0,07	1,65
11	17	5	12	11	6	683,302	26,84	775,88	0,61	5,20
13	30	11	19	15	15	750,906	26,69	791,17	0,25	2,56
16	10	3	7	3	7	749,683	26,73	739,20	0,16	1,94
17	17	10	7	8	9	841,537	26,32	749,41	0,09	1,49
19	4	0	4	4	0	935,313	25,00	700,00	0,29	3,22
20	23	11	12	12	11	860,627	26,25	779,52	0,11	1,81
21	37	22	15	18	19	799,122	26,39	744,22	0,17	2,55
22	20	10	10	9	11	787,705	26,55	799,00	1,49	12,30
23	12	7	5	7	5	656,184	27,07	805,83	0,04	1,26
24	32	19	13	15	17	795,706	25,16	743,69	0,33	5,28
25	7	2	5	5	2	810,806	26,55	697,14	0,44	3,98
26	13	5	8	7	6	811,316	26,63	681,92	0,36	4,67
27	19	9	10	9	10	755,842	26,12	701,92	0,21	2,80
28	26	15	11	14	12	866,000	26,22	747,89	0,08	1,31
29	38	14	24	21	17	827,110	26,59	704,74	0,22	4,56
30	38	17	21	19	19	776,110	25,79	704,74	0,28	2,60
31	3	2	1	1	2	780,196	26,19	608,33	0,38	3,44
32	11	7	4	7	4	857,861	25,67	768,18	0,50	6,69
33	14	7	7	6	8	744,685	26,10	680,79	0,84	7,75
34	15	6	9	8	7	677,974	26,45	733,33	0,11	1,48
38	19	10	9	10	9	734,942	26,51	818,95	0,23	3,08
40	1	0	1	0	1	822,487	25,14	717,00	0,27	3,03
41	5	3	2	4	1	749,437	26,51	744,00		

Tabelle 10: Übersicht über die Patientendaten der Studienzentren

4 Diskussion

4.1 Studienergebnis

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Anwendung verschiedener Transfusionsrichtlinien auf die Häufigkeit von SpO₂-Werten < 80 % bei Frühgeborenen zu untersuchen. Dazu wurden 566 Frühgeborene von Randomisierung bis Gestationsalter von 36 Wochen untersucht, die mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und einem Geburtsgewicht von 400–999 g im Rahmen einer multizentrischen Interventionsstudie randomisiert entweder einer restriktiven oder liberalen Transfusionsgruppen zugeteilt wurden.

Beim Vergleich der kumulierten Häufigkeiten der SpO₂ Werte < 30 %, < 40 %, < 50 %, < 60 % und < 80 % konnte in dieser Arbeit zwischen den Transfusionsgruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung der beiden Transfusionsgruppen unterschied sich mit 92,62 % in der restriktiven und 92,06 % in der liberalen Transfusionsgruppe nur marginal.

Bei der Untersuchung der Häufigkeiten einzelner SpO₂-Werte pro Transfusionsgruppe fielen jedoch Unterschiede auf. Die statistische Untersuchung ergab, dass sich beide Transfusionsgruppen signifikant in ihrer Verteilung der einzelnen SpO₂ Werte unterscheiden. Dies bedeutet, dass sich zwischen den Transfusionsgruppen die Gesamtzahl der gemessenen SpO₂ Werte < 80 % nicht signifikant

4 Diskussion

unterscheidet, es jedoch zwischen den Transfusionsgruppen einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der SpO₂-Werte < 80 % gibt. Das bedeutet, dass einzelne SpO₂-Werte in der einen Transfusionsgruppe häufiger vorkommen können als in der anderen, jedoch beim Vergleich der kumulierten Anzahl der SpO₂-Werte unterhalb der hypoxämische Grenze kein signifikanter Unterschied zwischen den Transfusionsgruppen beobachtet werden konnte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass unterschiedliche Transfusionsrichtlinien einen Einfluss auf die SpO₂-Werte bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und einem Geburtsgewicht von 400–999 g haben.

Bei der Untersuchung von weiblichen und männlichen Frühgeborenen wurde beim Vergleich der kumulierten Häufigkeiten der SpO₂ Werte < 60 % und < 80 % zwischen den Transfusionsgruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet. Bei den weiblichen Frühgeborenen wurde eine höhere mittlere Sauerstoffsättigung sowohl in der gesamten Auswertungspopulation als auch in den Transfusionsgruppen im Vergleich zu den männlichen Patienten beobachtet.

Beim Vergleich der Geburtsgewichstrata konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied in den kumulierten Häufigkeiten der SpO₂ Werte < 60 % und < 80 % beobachtet werden. Zwischen den Transfusionsgruppen wurde bei dem Vergleich der Geburtsgewichstrata jedoch kein signifikanter Unterschied bei der kumulierten Häufigkeiten der SpO₂ Werte < 60 % und < 80 % gefunden. Dies zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht des Frühgeborenen und der Häufigkeit des Auftretens von hypoxämischen Episoden.

4.2 Vergleichende Ergebnisse

Zu dem Auftreten von hypoxämischen Episoden nach der Gabe von Bluttransfusionen bei Frühgeborenen gibt es verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Zwar wurde in Studien keinen Unterschied in Frequenz und Dauer von hypoxämischen Episoden nach einer Transfusion beobachtet [37, 49], jedoch

wurde eine Abnahme der Schwere der Sauerstoffabfälle nach Transfusion [37, 49, 47] beschrieben. In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass sich je nach Lebenswoche des Frühgeborenen die Häufigkeit der hypoxämischen Episoden unterscheidet. [14].

In der Studie von Abu Jawedh wurde das Auftreten von hypoxämischen Episoden nach der Durchführung einer Transfusion für jede Lebenswoche des Frühgeborenen untersucht. Er unterteilte die Beobachtungszeiträume in 3 Epochen ein. Der erste Beobachtungszeitraum umfasste den ersten bis zum 7. Lebenstag, die zweite Epoche den 8. bis zum 28. Lebenstag und die dritte Epoche > 28. Lebenstag. In dieser Studie wurde in der ersten Epoche kein Unterschied in Frequenz und Tiefe der hypoxämischen Episoden vor und nach der Transfusion beobachtet. In der zweiten und dritten Epoche nahmen jedoch die hypoxämischen Episoden 24 h und 48 h nach Transfusion an Frequenz, Tiefe und Häufigkeit ab. Zudem wurde in der ersten Epoche und in der dritten Epoche eine Abnahme der Gesamtzeit $SpO_2 < 80\%$ nach Durchführung der Transfusion beobachtet [1]. Andere beobachteten eine verringerte Dauer der Sauerstoffabfälle nach Durchführung der Transfusion [37].

Bei dem Vergleich von restriktiven zu liberalen Transfusionsrichtlinien kommen bisherige Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während eine Studie ein erhöhtes Auftreten von Apnoen in einer restriktiven Transfusionsgruppe zeigt [7] weist eine ähnliche Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf [27]. Allerdings wurden diese Apnoen nicht über einen Pulsoximeter erfasst, sondern über „Bed side nursing“ bzw. über die Einschätzung der betreuenden Krankenschwester dokumentiert.

Zudem wurden bei beiden Studien Schwachstellen kritisiert, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Die Studie von Bell et. al. wurde u. a. dafür kritisiert, dass die restriktive Transfusionsgruppe einen Überschuss an männlichen Patienten aufwies [43]. Auch die Ergebnisse der größeren randomisierte Studie, der PINT-Studie, müssen kritisch hinterfragt werden, da zwischen der liberalen und restriktiv transfundierten Studiengruppe eine geringe Differenz

4 Diskussion

der Hämoglobinkonzentration bestand (mittlere Differenz 1,1 g/dl) und in der Studie nur Daten bei einer hohen mittleren Hämoglobinkonzentration (10,1 g/dl vs. 11,2 g/dl) analysiert wurden [16].

Die vorliegende Arbeit kann zum gewählten Zeitpunkt der Datenauswertung der ETTNO Studie keine Aussage zu dem Auftreten von hypoxämischen Episoden nach Transfusionen treffen. In dieser Arbeit wurde lediglich ein Vergleich der kumulierten SpO₂-Werte unter der hypoxämischen Grenze von 80 % zwischen den beiden Transfusionsgruppen durchgeführt. Die Anwendung von unterschiedlichen Transfusionsrichtlinien scheint keinen signifikanten Unterschied auf die Gesamtzahl der SpO₂-Werte < 80 % bei Frühgeborenen im Zeitraum von Geburt bis zum Gestationsalter von 36 Wochen zu machen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Durchführung der Bluttransfusionen keinen Einfluss auf die SpO₂-Werte der Frühgeborenen haben. Bei der Anwendung der Transfusionsrichtlinien wurde ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SpO₂-Werte zwischen den Gruppen beobachtet.

4.3 Mögliche Fehlerquellen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten mögliche Fehlerquellen in Betracht gezogen werden. Im Folgenden werden mögliche Fehler benannt und deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse diskutiert.

4.3.1 Pulsoximeter

Korrekturer Sättigungswert

Wie zuvor beschrieben, messen Pulsoximeter nicht direkt die Sauerstoffsättigung, sondern durch die Absorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ein Verhältnis. Dieses Verhältnis wird vom Pulsoximeter einem Sättigungswert zugeordnet, der empirisch an gesunden Freiwilligen ermittelt wurde. Ab einem

bestimmten Grad der Hypoxämie neigen die Pulsoximeter dazu, die Sauerstoffsättigung falsch hoch anzuzeigen, da die Kalibrierungskurven in diesem Bereich nur näherungsweise bestimmt wurden, da für diesen Bereich keine Vergleichdaten von gesunden Freiwilligen vorliegen [25, 24]. Aus diesem Grund können niedrige SpO₂-Werte nur vorsichtig interpretiert werden.

Artefakte

Die Pulsoxymetrie und damit die Messwerte werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst, welche bei der Interpretation der Messergebnisse beachtet werden müssen. Eine ausreichende arterielle Durchblutung des Gewebes ist dabei eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine korrekte Messung. Störungen der peripheren Gewebedurchblutungen durch Vasokonstriktion der peripheren Gefäße oder ein niedriges Herzzeitvolumen z. B. bei Schock beeinträchtigen daher die Messung der Sauerstoffsättigung durch das Pulsoximeter.

Weitere Faktoren, die die Pulsoximetrie beeinflussen, sind eine Hypothermie des Patienten, erhöhte Methämoglobin- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen im Blut, eine starke Anämie und Bewegungsartefakte [25]. Es wurde jedoch angenommen, dass das Auftreten dieser Artefakte über die beiden Transfusionsgruppen gleich verteilt vorkommen und so nicht zu Verzerrungen bei den Daten führen.

Platzierung des Sensors

Eine weitere Rolle könnte die Platzierung des Sensors zur Messung der Sauerstoffsättigung spielen. In der ETTNO-Studie wurde die Platzierung des Sensors des Pulsoximeters am Patienten nicht genau festgelegt. Bei Geburt besitzen Frühgeborene häufig einen offenen Ductus arteriosus mit einem daraus resultierenden Links-Rechts Shunt, der sich meist innerhalb der ersten Lebenstage schließt. Ein Unterschied zwischen der Platzierung des Sensors präductal an der rechten oberen Extremität und der Platzierung des Sensors postductal an der unteren Extremität könnte einen Unterschied bei der Messung der SpO₂-Werte ausmachen. Eine Untersuchung der präduktalen und postduktalen Sauerstoffsättigung von Frühgeborenen (< 35 Gestationswoche) sowie Neugeborenen (> 35 Gestations-

woche) zeigte bei 48 % der Kinder einen Unterschied in der Messung [31].

Eine vorgeschriebene Platzierung der Sonde hätte daher einen Unterschied in der Messung der SpO₂-Werte verhindern können. Allerdings schließt sich der offene Ductus arteriosus in den ersten Lebenstagen oder wird mittels medikamentöser Therapie verschlossen, sodass lediglich in den ersten Lebenstagen ein Unterschied in den SpO₂-Werten erwartet werden könnte und sich dies über die beiden Transfusionsgruppen hinweg ausgleichen müsste.

4.3.2 Datenaufzeichnung

Eine weitere Fehlerquelle stellt die Aufzeichnung der SpO₂-Werte durch die Pulsoximeter dar. Durch den Wechsel der Pulsoximeter am Patienten zum Auslesen der Daten, entstehen Datenlücken, deren Länge variieren. Somit ist keine 100-prozentige Überwachung der Patienten innerhalb des Krankenhausaufenthaltes sichergestellt. Es wurde jedoch angenommen, dass diese Datenlücken über beide Gruppen verteilt gleich häufig vorkommen und somit die ermittelten Unterschiede nicht beeinflussen. Bisherige Studien legen nahe, dass das Auftreten der hypoxämischen Episoden nicht gleichmäßig verteilt ist. In der Auswertung von SpO₂-Daten der SUPPORT Studie wurde beobachtet, dass hypoxämische Episoden in der ersten Woche vereinzelt auftauchen, in der zweiten und dritten Lebenswoche an Häufigkeiten zunehmen, in der vierten Woche ein Plateau erreichen und anschließend wieder abfallen [14].

Treten zeitliche Lücken in der SpO₂-Aufzeichnung gerade in den zweiten, dritten und/oder vierten Lebenswoche auf, so wird die tatsächliche Anzahl an hypoxämischen Episoden verzerrt[14]. Um diesen Effekt zu vermindern, wurde daher in der vorliegenden Arbeit eine Gewichtung über die zulässige Größe der Datenlücke pro Lebenswoche festgelegt. Eine weitere Analyse der Daten müsste jedoch zunächst zeigen, ob sich eine solche Verteilung der hypoxämischen Episoden auf die Lebenswochen so auch auf die Messergebnisse der ETTNO Studie übertra-

gen ließe. Gegebenfalls müsste eine Gewichtung über die ersten Lebenswochen angepasst werden.

4.3.3 Methoden

Validierung Während des Untersuchungszeitraumes konnte bei den Patienten keine durchgehende Überwachung der SpO₂ Werte durch Pulsoximeter sichergestellt werden. Aufgrund von Pulsoximeterwechsel sowie Pflege des Kindes etc. entstanden Lücken in der Aufzeichnung. Zusätzlich wurde durch die Datenvalidierung das Datenvolumen im Mittel auf 71 % der ursprünglichen Menge reduziert.

Nach Validierung unterscheiden sich die durchschnittliche Anzahl von Datenpunkte pro Transfusionsgruppe nicht wesentlich voneinander. In der restriktiven Transfusionsgruppe wurden durchschnittlich 25 % der Daten, in der liberalen Transfusionsgruppe 23 % der Daten reduziert. Dieser hohe Anteil an Datenreduktion entstand dadurch, dass bei diesem Schritt doppelte Datenpunkte durch überschneidende Aufzeichnung des Pulsoximeters sowie Datenpunkte nach der 36+0/7 Lebenswoche aus der Analyse herausgenommen wurden.

In der weiteren Analyse der Daten zeigte sich, dass sich die Lücken in der Datenaufzeichnung nicht wesentlich zwischen den Transfusionsgruppen unterschieden. Von den angenommenen 58 Tagen der durchschnittlichen Pulsoximeteraufzeichnung standen in der restriktiven Transfusionsgruppe 55 Tage und in der liberalen Transfusionsgruppe 54 Tage zur Verfügung. Zudem sind hypoxämische Episoden in der neonatalen Phase von Frühgeborenen ein recht häufiges Ereignis, sodass angenommen wurde, dass kleinere Lücken in der Aufzeichnung beim Vergleich der Pulsoximeterdaten zwischen den beiden Transfusionsgruppen vertretbar wären. Eine mögliche Verzerrung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Ausschluss von Patienten

Um eine möglichst hohe Datenqualität herzustellen und die Vergleichbarkeit

zwischen den Transfusionsgruppen zu erhöhen, wurden Patienten aus der Auswertung der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen. Der Ausschluss der Patienten wurde nach zuvor festgelegten Kriterien über die zulässige Größe der Datenlücken vollzogen (s. Methoden). Dabei wurde unter Bezug auf die Studie von diFiore eine Gewichtung über die zulässige Größe der Datenlücke pro Lebenswoche festgelegt. Ob diese Gewichtung zulässig ist, muss eine weitere Analyse der SpO₂ Werte in Abhängigkeit von der Lebenswoche zeigen. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse dieser Arbeit kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Sauerstoffsättigungsziele

Ein weiterer Faktor ist die Anwendung von verschiedenen Sauerstoffsättigungszielen in den Studienzentren. Bisherige Studien zu den Vorteilen und Risiken von höheren oder niedrigeren Zielwerten der Sauerstoffsättigung für Frühgeborene lassen keine eindeutige Empfehlungen zu [2, 3, 10, 21, 46, 44]. Daher wurde in der ETTNO Studie unterschiedliche Sauerstoffsättigungsziele zwischen den Zentren akzeptiert. Die Ergebnisse einer neueren Studie legen jedoch nahe, dass es eine Assoziation zwischen höheren Sauerstoffsättigungszielen zwischen 91 % bis 95 % und dem Auftreten von tieferen und längeren Sauerstoffsättigungsabfällen gibt [39]. Eine weitere Auswertung der gegebenen Daten der ETTNO-Studie müsste diesen Effekt auf die vorliegenden Messwerte untersuchen.

Anzahl durchgeführter Transfusionen

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen der Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien und dem Auftreten hypoxämischer Episoden. Dabei wurde die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Transfusionen in der jeweiligen Transfusionsgruppe sowie die tatsächlich erreichten Hämoglobinkonzentrationen bzw. Hämatokritwerte in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten für die vorliegende Dissertation die Datensammlung der ETTNO-Studie noch nicht abgeschlossen war. Eine weiterführende Analyse könnte mögliche Zusammenhänge zwischen den tatsächlich durchgeführten Transfusionen und dem Auftreten von hypoxämischen Episoden bzw. Unterschiede in den SpO₂ Werten zwischen den

Transfusionsgruppen aufzeigen.

Episodenlänge der Sauerstoffsättigungsabfälle

Die vorliegende Arbeit untersuchte die kumulierte Anzahl der SpO₂-Werte, welche sich nicht signifikant zwischen den Transfusionsgruppen unterschieden. Bei der Verteilung der SpO₂-Werten zeigte sich jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den Transfusionsgruppen. Anhand der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit kann jedoch keine Aussage über Unterschiede in der Episodenlänge getroffen werden, da die Analyse der ETTNO Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war. Bei der Untersuchung über die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Werte < 60 % bzw. < 80 % kann mit den vorliegenden Ergebnissen keine Aussage getroffen werden, wie lang das einzelne Kind der hypoxämischen Episode ausgesetzt war. In der Auswertung konnte beispielsweise nicht unterschieden werden, ob bei einem Frühgeborenen 10 mal einen einzelnen SpO₂-Wert von < 60 % gemessen wurde oder aber eine Episode von 10 aufeinander folgenden Sauerstoffsättigungswerten von < 60 %. Die Dauer einer hypoxämischen Episode kann daher einen erheblichen Einfluss auf die klinische Bedeutung der Hypoxämie haben [39]. Eine weitere Analyse der Daten könnte zeigen, ob sich die mittlere Episodenlänge der Sauerstoffsättigungsabfälle signifikant unterscheidet oder ob es Unterschiede in der Häufigkeit von längeren bzw. kürzeren Episoden zwischen den einzelnen Transfusionsgruppen gibt.

Rolle HbF

Die Sauerstoffsättigung des Blutes ist abhängig sowohl vom vorherrschenden Sauerstoffpartialdruck als auch von der Art des Hämoglobins (siehe Abbildung 11). Bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 100 mmHg ist das bei einem Erwachsenen vorherrschende Hämoglobin HbA zu 97–100 % gesättigt und kann bei einem venösen Sauerstoffpartialdruck von 40 mmHg leichter Sauerstoff ans Gewebe abgeben. Das in utero vorliegende fetale Hämoglobin HbF kann im Vergleich zu HbA bei niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken mehr Sauerstoff binden. Da im Mutterleib niedrigere Sauerstoffpartialdrücke vorherrschen, ist somit für das ungeborene Kind die Sauerstoffversorgung mittels HbF von Vorteil. Postpartal

4 Diskussion

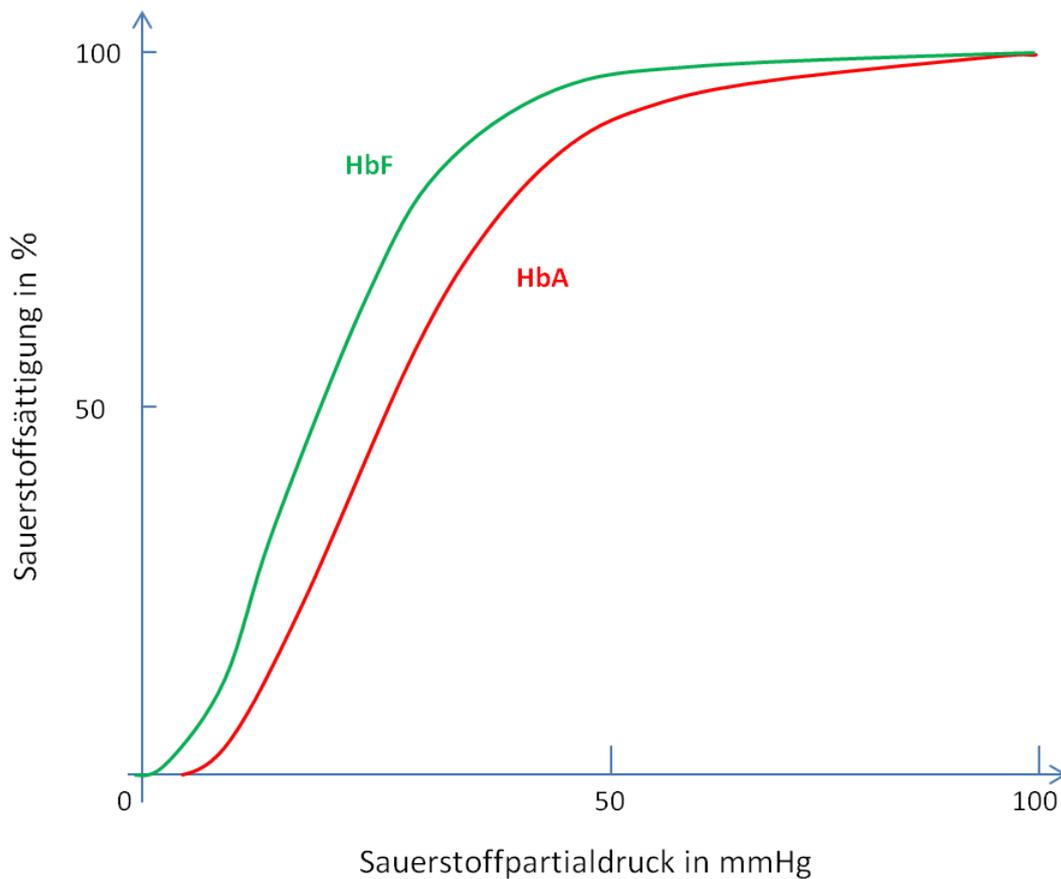


Abbildung 11: Sauerstoffbindungskurve unterschiedlicher Hämoglobinarten.

herrschen jedoch höhere Sauerstoffpartialdrücke, bei denen HbF eine geringere Sauerstoffabgabe ans Gewebe ermöglichen als HbA [25].

Nach der Geburt sinkt der Anteil an HbF im kindlichen Blut und wird bis zum 4.-6. Monat durch HbA ersetzt. Frühgeborene weisen im Vergleich zu Reifgeborenen einen hohen Anteil von fetalem Hämoglobin HbF (70–90%) auf. Dazu zeigen sie postnatal einen rascheren Abfall des Hämoglobins [25]. Durch Bluttransfusionen in den ersten Wochen bei Frühgeborenen erhöht sich im Blut nicht nur der absolute Anteil an Sauerstoffträger sondern auch der Anteil an HbA [4]. Somit müsste durch eine bessere Anpassung an den postnatalen Sauerstoffpartialdruck eine bessere Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe erreicht werden.

Theoretische Untersuchungen legen jedoch die Vermutung nahe, dass Frühgeborene während schweren hypoxämischen Episoden eine bessere Sauerstoffabgabe

ans Gewebe durch einen hohen Anteil an HbF erzielen könnten. Diese theoretischen Überlegungen stützen sich an der Sauerstoffbindungskurve. Bei einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve durch einen höheren Anteil an HbF im Blut müsste während einer hypoxämischen Phase eine bessere Sauerstoffversorgung erhalten werden [12, 52].

Dies würde bedeuten, dass Frühgeborene während einer hypoxämischen Episode von einem höheren Anteil an HbF profitieren würden. In den ersten Lebenswochen müssten daher Frühgeborenen mit einer geringeren Anzahl an durchgeführten Transfusionen während hypoxämischen Episoden durch eine bessere Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe profitieren. Es existieren bisher jedoch keine Studien, die diese theoretische Überlegungen belegen.

Die vorliegende Arbeit kann keine Aussage über die Hämoglobinwerte der untersuchten Frühgeborenen treffen, zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der SpO₂ Werte zwischen den einzelnen Transfusionsgruppen. Im Rahmen der ETTNO Studie wurde lediglich der Hämatokritwert bzw. der Hämoglobinwert der Patienten erfasst und nicht der genaue Anteil an HbF.

4.4 Schlussfolgerung

Die Frage, inwieweit Transfusionsrichtlinien das Auftreten hypoxämischer Episoden bei Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und einem Geburtsgewicht von 400–999 g beeinflussen, kann mit der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigte keinen signifikanten Unterschied in der kumulierten Häufigkeit der SpO₂ Werte < 30 %, < 40 %, < 50 %, < 60 % sowie < 80 % zwischen den Transfusionsgruppen. Die Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien scheinen keinen Einfluss auf die Gesamtdauer der hypoxämischen Episoden bei Frühgeborenen dieser Gewichtsklasse zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und dem Gestationsalter von 36+0/7 Wochen zu

4 Diskussion

haben. Bei der Verteilung der einzelnen SpO₂-Werte zwischen den einzelnen Transfusionsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied beschrieben werden. Die Erklärung und klinische Relevanz dieser Unterschiede und auf welcher Art und Weise die Frühgeborenen von diesen Unterschieden profitieren könnten, bleibt weiterhin offen und bietet Grundlage für weitere Analysen.

Im Hinblick auf die oben beschriebenen möglichen Fehlerquellen bei der Aufzeichnung durch einen Pulsoximeter sollte die Auswertung von absoluten SpO₂-Werte insbesondere im unteren Grenzbereich vorsichtig interpretiert werden. Die Verzerrung der Ergebnisse durch methodische und analytische Fehler ist möglich, jedoch wurde bei der Erstellung der Studienabläufe sowie bei der Auswertung und Interpretation der Daten versucht, diese zu minimieren bzw. zu vermeiden. Ob diese Annahme jedoch zulässig ist, müsste in weiteren Analysen der ETTNO Studiendaten geprüft werden.

Weibliche Frühgeborene weisen in dieser Studie durchschnittlich eine höhere Sauerstoffsättigung als die männlichen Frühgeborenen auf. Dies könnte u. a. ein Hinweis auf die erhöhte Morbidität der männlichen Frühgeborenen sein. Die Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien scheint jedoch keinen signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung sowie in der kumulierten Häufigkeit der hypoxämischen SpO₂-Werten zwischen den Geschlechtern zu machen.

Bei der Untersuchung der kumulierten SpO₂ Werte zwischen den Geburtsgewichtsstrata wurde in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied beschrieben. So scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der kumulierten Häufigkeit der hypoxämischen SpO₂-Werten zu geben. Bei der Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien kann bei der Auswertung der Sauerstoffsättigungswerte jedoch kein weiterer Unterschied in Hinblick auf das Geburtsgewicht beobachtet werden. Patienten mit einem niedrigeren Geburtsgewicht weisen im Durchschnitt eine niedrigere Sauerstoffsättigung über den beobachteten Zeitraum auf. In diesem Zusammenhang ist die Lungenreife der Frühgeborenen zu sehen, die vom Gestationsalter der Frühgeborenen

und damit indirekt mit dem Geburtsgewicht zusammenhängt. Wie sich diese auf die Gesamtentwicklung der Frühgeborenen auswirken, könnte im Rahmen der ETTNO Studie weiter analysiert werden.

Weitere Analysen könnten zudem zeigen, ob es bei der Anwendung von liberalen und restriktiven Transfusionsrichtlinien einen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der hypoxämischen Episoden zwischen den Gruppen gibt. Die Auswertung der vorliegenden Arbeit beschränkt sich lediglich auf die kumulierte Häufigkeit der hypoxämischen SpO₂-Werte. In weiteren Analysen der Daten könnte geprüft werden, ob die Transfusionsrichtlinien einen Einfluss auf die Anzahl oder Dauer der hypoxämischen Episoden hat und ob sich diese abhängig von den Transfusionsrichtlinien auf die Weiterentwicklung der Frühgeborenen auswirken.

Ein weiterer Aspekt ist die Tiefe der einzelnen hypoxämischen Episoden. Es bleibt offen, ob die Transfusionsrichtlinien einen Einfluss auf die Tiefe der einzelnen hypoxämischen Episoden haben. Insgesamt betrachtet, gibt es keinen signifikanten Unterschied über die kumulierten SpO₂ Werte. Es könnte aber einen Unterschied für die Entwicklung der Kinder machen, über welche Zeitspanne diese tiefen Episoden auftreten und in welcher Lebenswoche. Weitere Analysen der Daten der ETTNO-Studie könnten zudem langfristige Auswirkungen auf die Frühgeborenen zeigen.

Eine weitere Auswertung könnte zudem weitere Hinweise auf die Verteilung der hypoxämischen Episoden über die Lebenswochen der Frühgeborenen geben und zwischen den Transfusionsgruppen vergleichen.

Wie auch in vorhergehenden Studien kann mit dieser Arbeit kein abschließendes Urteil über die Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien bei Frühgeborenen getroffen werden, sondern lediglich ein Teilaspekt dieses komplexen Themas beleuchtet werden. Sie zeigt, dass die Anwendung von Bluttransfusionsrichtlinien einen Einfluss auf die Sauerstoffsättigungswerte von Frühgeborenen haben. Ob dieser kurzfristige Effekt auch langfristige Auswirkung

4 Diskussion

auf die Entwicklung der Frühgeborenen hat, müssen weitere Analysen zeigen. Sollten sich auch langfristige Folgen zeigen, sollte die Entwicklung von einheitlichen Richtlinien für die Anwendung von Bluttransfusionen bei Frühgeborenen folgen.

5 Zusammenfassung

Jedes Jahr kommen 15 Millionen Kinder zu früh, also vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche, auf die Welt [13]. Die Tendenz ist dabei weltweit steigend [13]. Obwohl sich in den letzten Jahren die medizinische Versorgung der Frühgeborenen zunehmend gebessert hat, weisen Frühgeborene eine erhöhte Mortalität und ein erhebliches Risiko für kurz- sowie langfristige gesundheitliche Komplikationen auf [20, 29].

Die Entstehung dieser Komplikationen wird durch viele Faktoren beeinflusst. Eine wichtige Rolle spielen dabei der Sauerstofftransport und die Sauerstoffversorgung der Organe. Eine verminderte Hämoglobinkonzentration kann bei mangelnder Kompensation zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Gewebe führen. Zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration kommt es bei Frühgeborenen im Rahmen einer Frühgeborenenanämie. Zu einer weiteren Verminderung des Sauerstofftransports kommt es durch intermittierende hypoxämische Episoden, die durch einen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung gekennzeichnet sind. Diese kommen häufig bei Frühgeborenen vor. Da der Sauerstofftransport des Frühgeborenen sowohl im Rahmen der Frühgeborenenanämie als auch während der hypoxämischen Episoden vermindert ist, kann eine Interaktion dieser beiden Faktoren auf die Entwicklung des Kindes vermutet werden.

Einer der wichtigsten Therapieansätze zur Behandlung der Frühgeborenenanämie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat. Die Transfusion erhöht die Anzahl der Sauerstoffträger im Blut, wodurch sich die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessern könnte. Für die Anwendung von Bluttransfusionen gibt

5 Zusammenfassung

es große Unterschiede in den Richtlinien und deren praktische Anwendung zwischen den klinischen Zentren. Die Fragestellung ist hierbei, welchen Effekt Bluttransfusionen auf die Häufigkeit und den Schweregrad von hypoxämischen Episoden haben. Bisherige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und Frühgeborenenapnoe in Verbindung mit dem Auftreten hypoxämischer Episoden und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ziel dieser Arbeit ist es daher, zu untersuchen, inwieweit die Anwendung von verschiedenen Transfusionsrichtlinien das Auftreten hypoxämischer Episoden bei Frühgeborenen beeinflussen.

Dazu wurden im Rahmen der ETTNO Studie von insgesamt 1013 rekrutierten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und einem Geburtsgewicht von 400–999 g, die in einem Randomisierungsverfahren einer von zwei Transfusionsgruppen zugeteilt und bis zur 36. Lebenswoche bzw. Entlassung aus der Klinik mittels Pulsoximeter überwacht wurden, nach mehreren Validierungsschritten 566 Patienten ausgesucht und in der vorliegenden Arbeit untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde dabei bezogen auf die kumulierte Häufigkeit der SpO₂ Werte unter der hypoxämischen Grenze von 80 % und darunter keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Transfusionsgruppen beobachtet. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SpO₂-Werte zwischen den Transfusionsgruppen. Die Anwendung von Bluttransfusionen scheinen daher einen Einfluss auf die SpO₂-Werte der Frühgeborenen zu haben. In dieser Arbeit sind keine signifikanten Unterschiede bei dem Auftreten von hypoxämischen Episoden zwischen den Transfusionsgruppen bezogen auf das Geschlecht oder das Geburtsgewicht beobachtet worden.

Weibliche Frühgeborene weisen in dieser Studie durchschnittlich eine höhere Sauerstoffsättigung als die männlichen Frühgeborenen auf. Patienten mit einem niedrigeren Geburtsgewicht weisen im Durchschnitt eine niedrigere Sauerstoffsättigung über den beobachteten Zeitraum auf. Zusätzlich scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der kumulierten Häufigkeit der hypoxämischen SpO₂-Werten zu geben.

Mit dieser Arbeit kann wie in vorherigen Studien kein abschließendes Urteil über die Anwendung von restriktiven und liberalen Transfusionsrichtlinien bei Frühgeborenen getroffen werden. Basierend auf diesen Daten sollten weitere Analysen auf die kurz- und langfristige Entwicklung der Frühgeborenen folgen, um einheitliche Richtlinien für die Anwendung von Bluttransfusionen bei Frühgeborenen zu entwickeln.

6 Literatur

- [1] E. G. Abu Jawdeh, R. J. Martin, T. E. Dick, M. C. Walsh und J. M. Di Fiore. „The effect of red blood cell transfusion on intermittent hypoxemia in ELBW infants.“ eng. In: *J Perinatol* 34.12 (Dez. 2014), S. 921–925. DOI: 10.1038/jp.2014.115. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.115>.
- [2] L. M. Askie und D. J. Henderson-Smart. „Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants.“ eng. In: *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2001), S. CD001077. DOI: 10.1002/14651858.CD001077. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001077>.
- [3] Lisa Maree Askie, David John Henderson-Smart, Les Irwig und Judy Margaret Simpson. „Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.“ eng. In: *N Engl J Med* 349.10 (Sep. 2003), S. 959–967. DOI: 10.1056/NEJMoa023080. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa023080>.
- [4] Jayanta Banerjee, Terence S. Leung und Narendra Aladangady. „Effect of blood transfusion on intestinal blood flow and oxygenation in extremely preterm infants during first week of life. TRANSFUSION AND INTESTINAL PERFUSION“. In: 56 (2016), S. 808–815. ISSN: 0041-1132. DOI: 10.1111/trf.13434.
- [5] *Bedienerhandbuch für das Radical-7 Signal Extraction Pulsoximeter.*
- [6] F. J. Bednarek, S. Weisberger, D. K. Richardson, I. D. Frantz, B. Shah und L. P. Rubin. „Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group.“ eng. In: *J Pediatr* 133.5 (Nov. 1998), S. 601–607.
- [7] Edward F. Bell, Ronald G. Strauss, John A. Widness, Larry T. Mahoney, Donald M. Mock, Victoria J. Seward, Gretchen A. Cress, Karen J. Johnson, Irma J. Kromer und M Bridget Zimmerman. „Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants.“ eng. In: *Pediatrics* 115.6 (Juni 2005), S. 1685–1691. DOI: 10.1542/peds.2004-1884. URL: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1884>.
- [8] E. M. Bifano, F. Smith und J. Borer. „Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia.“ eng. In: *J Pediatr* 120.2 Pt 1 (Feb. 1992), S. 292–296.
- [9] Michael P. Busch, Steven H. Kleinman und George J. Nemo. „Current and emerging infectious risks of blood transfusions.“ eng. In: *JAMA* 289.8 (Feb. 2003), S. 959–962.

- [10] Waldemar A. Carlo, Neil N. Finer, Michele C. Walsh, Wade Rich, Marie G. Gantz, Abbot R. Laptook, Bradley A. Yoder, Roger G. Faix, Abhik Das, W Kenneth Poole, Kurt Schibler, Nancy S. Newman, Namasivayam Ambalavanan, Ivan D Frantz 3rd, Anthony J. Piazza, Pablo J. Sánchez, Brenda H. Morris, Nirupama Laroia, Dale L. Phelps, Brenda B. Poindexter, C Michael Cotten, Krisa P. Van Meurs, Shahnaz Duara, Vivek Narendran, Beena G. Sood, T Michael O'Shea, Edward F. Bell, Richard A. Ehrenkranz, Kristi L. Watterberg und Rosemary D. Higgins. „Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants.“ eng. In: *N Engl J Med* 362.21 (Mai 2010), S. 1959–1969. DOI: 10.1056/NEJMoa0911781. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0911781>.
- [11] R. W. Cooke, D. Clark, M. Hickey-Dwyer und A. M. Weindling. „The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity.“ eng. In: *Eur J Pediatr* 152.10 (Okt. 1993), S. 833–836.
- [12] Richard M. Cowett. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. Hrsg. von 2012. Springer Verlag.
- [13] JE Lawn CP Howson MV Kinney. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Techn. Ber. World Health Organization, Geneva, 2012.
- [14] Juliann M. Di Fiore, Jeffrey N. Bloom, Faruk Orge, Alison Schutt, Mark Schluchter, Vinay K. Cheruvu, Michele Walsh, Neil Finer und Richard J. Martin. „A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity.“ eng. In: *J Pediatr* 157.1 (Juli 2010), S. 69–73. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.046. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.046>.
- [15] Dr. med. (em.) Manfred Gahr Dr. med. Christian P. Speer. *Pädiatrie*. 4. Berlin: Springer-Verlag, 2012, 175 ff.
- [16] Bell EF. „Transfusion thresholds for preterm infants: how low should we go?“ In: *Pediatr* 149(3) (2006), S. 287–9.
- [17] Jürg Schwarz Heidi Bruderer Enzler. *Mann-Whitney-U-Test*. Deutsch. Universität Zürich. Sep. 2016. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>.
- [18] EXPERT group on prematurity. „final report, Geneva, 17-21 April 1950.“ eng. In: *World Health Organ Tech Rep Ser* 27 (Okt. 1950), S. 1–11.
- [19] EXPRESS Group. „Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS).“ eng. In: *Acta Paediatr* 99.7 (Juli 2010), S. 978–992. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x>.

- [20] EXPRESS Group, Vineta Fellman, Lena Hellström-Westas, Mikael Norman, Magnus Westgren, Karin Källén, Hugo Lagercrantz, Karel Marsál, Fredrik Serenius und Margareta Wennergren. „One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden.“ eng. In: *JAMA* 301.21 (Juni 2009), S. 2225–2233. DOI: 10.1001/jama.2009.771. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.771>.
- [21] Group TS-RS. „Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes.“ eng. In: *Pediatrics* 105.2 (Feb. 2000), S. 295–310.
- [22] D. J. Henderson-Smart. „The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies.“ eng. In: *Aust Paediatr J* 17.4 (Dez. 1981), S. 273–276.
- [23] L. Hesse, W. Eberl, M. Schlaud und C. F. Poets. „Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity.“ eng. In: *Eur J Pediatr* 156.6 (Juni 1997), S. 465–470.
- [24] Lou Ise A. Jensen, Judee E. Onysk Iw und N. G. N. Prasad. „Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults“. In: *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 27.6 (6 1998), S. 387–408.
- [25] Gerhard Jorch und Axel Hübler. *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 1. S. 275 ff. Stuttgart: Thieme, 2010.
- [26] S. M. Kayiran, N. Ozbek, M. Turan und B. Gürakan. „Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period.“ eng. In: *Clin Lab Haematol* 25.1 (Feb. 2003), S. 9–16.
- [27] Haresh Kirpalani, Robin K. Whyte, Chad Andersen, Elizabeth V. Asztalos, Nancy Heddle, Morris A. Blajchman, Abraham Peliowski, Angel Rios, Meena LaCorte, Robert Connelly, Keith Barrington und Robin S. Roberts. „The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants.“ eng. In: *J Pediatr* 149.3 (Sep. 2006), S. 301–307. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.05.011. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.011>.
- [28] Reinhard Larsen und Thomas Ziegenfuß. *Beatmung: Grundlagen und Praxis*. Hrsg. von Michaela Mallwitz. Springer, 2009.
- [29] J. A. Lemons, C. R. Bauer, W. Oh, S. B. Korones, L. A. Papile, B. J. Stoll, J. Verter, M. Tempresa, L. L. Wright, R. A. Ehrenkranz, A. A. Fanaroff, A. Stark, W. Carlo, J. E. Tyson, E. F. Donovan, S. Shankaran und D. K. Stevenson. „Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network.“ eng. In: *Pediatrics* 107.1 (Jan. 2001), E1.
- [30] R. F. Maier, B. Metze und M. Obladen. „Low degree of regionalization and high transfusion rates in very low birthweight infants: a survey in Germany.“ eng. In: *J Perinat Med* 26.1 (1998), S. 43–48.

6 LITERATUR

- [31] Veena Manja, Bobby Mathew, Vivien Carrion und Lakshminrusimha Md. „Critical congenital heart disease screening by pulse oximetry in a neonatal intensive care unit“. In: *Journal of Perinatology* 35 (2015), S. 67–71.
- [32] Jul Martens. *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. Oldenbourg Verlag, 2003.
- [33] D. M. Mock, E. F. Bell, G. L. Lankford und J. A. Widness. „Hematocrit correlates well with circulating red blood cell volume in very low birth weight infants.“ eng. In: *Pediatr Res* 50.4 (Okt. 2001), S. 525–531. DOI: 10.1203/00006450-200110000-00017. URL: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200110000-00017>.
- [34] Jürgen Bortz Nicola Döring. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. Springer Verlag, 2015.
- [35] Peg C. Nopoulos, Amy L. Conrad, Edward F. Bell, Ronald G. Strauss, John A. Widness, Vincent A. Magnotta, M Bridget Zimmerman, Michael K. Georgieff, Scott D. Lindgren und Lynn C. Richman. „Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions.“ eng. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 165.5 (Mai 2011), S. 443–450. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.269. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.269>.
- [36] David A. Paul, Kathleen H. Leef, Robert G. Locke und John L. Stefano. „Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 ml/kg.“ eng. In: *J Pediatr Hematol Oncol* 24.1 (Jan. 2002), S. 43–46.
- [37] C. F. Poets, U. Pauls und B. Bohnhorst. „Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants.“ eng. In: *Eur J Pediatr* 156.4 (Apr. 1997), S. 311–316.
- [38] C. F. Poets, V. A. Stebbens, D. Richard und D. P. Southall. „Prolonged episodes of hypoxemia in preterm infants undetectable by cardiorespiratory monitors.“ eng. In: *Pediatrics* 95.6 (Juni 1995), S. 860–863.
- [39] Christian F. Poets, Robin S. Roberts, Barbara Schmidt, Robin K. Whyte, Elizabeth V. Asztalos, David Bader, Aida Bairam, Diane Moddemann, Abraham Peliowski, Yacov Rabi, Alfonso Solimano und Harvey Nelson. „Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants.“ eng. In: *JAMA* 314.6 (Aug. 2015), S. 595–603.
- [40] Willibald Pschyrembel. *Pschyrembel*. Walter de Gruyter Berlin, 2007, S. 639.
- [41] Björn Rasch, Malte Friese, Wilhelm Hofmann und Ewald Naumann. *Quantitative Methoden 2: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. 1. S. 275 ff. Stuttgart: Thieme, 2014.
- [42] S. A. Ringer, D. K. Richardson, R. A. Sacher, M. Keszler und W. H. Churchill. „Variations in transfusion practice in neonatal intensive care.“ eng. In: *Pediatrics* 101.2 (Feb. 1998), S. 194–200.

- [43] Swamy RS und Embleton ND. „Red blood cell transfusions in preterm infants: is there a difference between restrictive and liberal criteria?“ In: *Pediatrics* 117(1) (2006), S. 257–8, 257–8.
- [44] Barbara Schmidt, Elizabeth V. Asztalos, Robin S. Roberts, Charlene M T. Robertson, Reginald S. Sauve und Michael F. Whitfield. „Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms.“ eng. In: *JAMA* 289.9 (März 2003), S. 1124–1129.
- [45] K. M. Silvers, A. T. Gibson, J. M. Russell und H. J. Powers. „Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants.“ eng. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78.3 (Mai 1998), F214–F219.
- [46] Ben J. Stenson, William O. Tarnow-Mordi, Brian A. Darlow, John Simes, Edmund Juszczak, Lisa Askie, Malcolm Battin, Ursula Bowler, Roland Broadbent, Pamela Cairns, Peter Graham Davis, Sanjeev Deshpande, Mark Donoghoe, Lex Doyle, Brian W. Fleck, Alpana Ghadge, Wendy Hague, Henry L. Halliday, Michael Hewson, Andrew King, Adrienne Kirby, Neil Marlow, Michael Meyer, Colin Morley, Karen Simmer, Win Tin, Stephen P. Wardle und Peter Brocklehurst. „Oxygen saturation and outcomes in preterm infants.“ eng. In: *N Engl J Med* 368.22 (Mai 2013), S. 2094–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1302298. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302298>.
- [47] H. Stute, B. Greiner und O. Linderkamp. „Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants.“ eng. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72.3 (Mai 1995), F194–F196.
- [48] W. Tin, D. W. Milligan, P. Pennefather und E. Hey. „Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation.“ eng. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84.2 (März 2001), F106–F110.
- [49] Eva Westkamp, Volker Soditt, Sophie Adrian, Bettina Bohnhorst, Peter Groneck und Christian F. Poets. „Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity.“ eng. In: *Biol Neonate* 82.4 (2002), S. 228–232. DOI: 65891.
- [50] Robin K Whyte, Haresh Kirpalani, Elizabeth V Asztalos, Chad Andersen, Morris Blajchman, Nancy Heddle, Meena LaCorte, Charlene M T Robertson, Maxine C Clarke, Michael J Vincer, Lex W Doyle, Robin S Roberts und P. I. N. T. O. S. Study Group. „Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion.“ eng. In: *Pediatrics* 123.1 (Jan. 2009), S. 207–213.
- [51] E. M. Widdowson und C. M. Spray. „Chemical development in utero.“ eng. In: *Arch Dis Child* 26.127 (Juni 1951), S. 205–214.

6 LITERATUR

- [52] Peter D Wimberley. „Fetal hemoglobin, 2, 3-diphosphoglycerate and oxygen transport in the newborn premature infant.“ In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* 160 (1982), S. 1–149.
- [53] A. C. Yao, M. Moinian und J. Lind. „Distribution of blood between infant and placenta after birth.“ eng. In: *Lancet* 2.7626 (Okt. 1969), S. 871–873.
- [54] Kelley Zagol, Douglas E. Lake, Brooke Vergales, Marion E. Moorman, Alix Paget-Brown, Hoshik Lee, Craig G. Rusin, John B. Delos, Matthew T. Clark, J Randall Moorman und John Kattwinkel. „Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions.“ eng. In: *J Pediatr* 161.3 (Sep. 2012), 417–421.e1.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Kinderheilkunde IV der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Axel Franz durchgeführt.

Als Leiter der klinischen Prüfung war Prof. Franz für die Beantragung, Konzeption und Durchführung der DFG-geförderten ETTNO Studie verantwortlich.

Das hier vorliegende Projekt der Sammlung und Analyse der Werte für die arterielle Sauerstoffsättigung bei Studienpatienten der ETTNO-Studie ist Teil einer im Studienprotokoll der ETTNO-Studie definierten Substudie, die zum Ziel hat die Zusammenhänge zwischen arterieller Sauerstoffsättigung, Transfusionen und Sauerstofftransportkapazität und der neurokognitiven Entwicklung von Frühgeborenen zu untersuchen. Zum Zeitpunkt der Analysen für die hier vorliegende Dissertationsschrift lagen die Entwicklungsdaten der Studienteilnehmer noch nicht vor und die klinischen Daten zum stationären Aufenthalt waren noch lückenhaft, so dass im Rahmen dieser Arbeit nur Teilaspekte ausgewertet werden konnten.

Meine Aufgaben umfassten die Betreuung der Studienzentren zu Fragen der Aufzeichnung der Pulsoximeterdaten, die Kontrolle der eingereichten Dateien und Zusammenstellung der eingereichten Pulsoximeterdaten.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Mitarbeiter des Ressort IV des Center for Pediatric Clinical Studies der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen führten die Einzeldateien zusammen, programmierten die Schritte zur Bereinigung der Pulsoximeterdaten und stellten die Pulsoximeterdaten sowie ein limitiertes Set bereits monitorierter klinischer Daten aus dem Baseline-Datenset für diese Dissertation bereit.

Die in der vorliegenden Dissertationsschrift beschriebenen statistischen Analysen der Pulsoximeterdaten führte ich selbstständig durch.

Herr Prof. Dr. Franz betreute mich während meiner Arbeit und bei der Abfassung dieser Dissertationsschrift.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Gärtringen, 10. September 2019,

Ysabelle Böhm

8 Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte die vorliegende Dissertation nicht in dieser Form realisiert werden können. Für die vielfältige Unterstützung möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Franz, der meine Arbeit über die letzten Jahre geduldig und mit viel Verständnis unterstützt hat und mir in unseren Diskussionen immer neue Blickwinkel auf die Arbeit geben konnte.

Ebenso danke ich für die konstruktiven Anregungen von Prof. Dr. Tamam Bakchoul, der meine Doktorarbeit als zweiter Gutachter betreut hat.

Für die Bereinigung und Bereitstellung der großen Datenmengen zur weiteren Auswertung danke ich dem Center for Pediatric Clinical Studies des UKTs Tübingen. Zusätzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Studienzentren der ETTNO Studie bedanken, ohne deren Arbeit und Unterstützung ich keine Daten zur Auswertung erhalten hätte. Mein Dank gilt insbesondere den Studienteilnehmern der ETTNO-Studie und ihren Eltern für ihre Bereitschaft, an der ETTNO Studie teilzunehmen und so zu einer Besserung der Versorgung von Frühgeborenen beizutragen.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meiner Familie, die mich in der Kinderbetreuung während der Arbeit an der Studie all die Jahre unterstützt hat, und ganz besonders meinem Mann, der mich bei den vielen Höhen und Tiefen in der Entstehung dieser Dissertation ertragen hat und mich manchen Abend und Nächte hat entbehren müssen.