

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Zentrums für Kinderheilkunde
(Chefarzt Prof. Dr. J. Möller) Klinikum Saarbrücken gGmbH

***Das pulmonale Outcome sehr kleiner und extrem kleiner
Frühgeborener mit
einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm am 28. Lebenstag sowie der
36. Woche und bei Klinikentlassung nach Gabe unterschiedlicher
Flüssigkeitsmengen in der ersten Lebenswoche.***

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010

vorgelegt von: Anna Isabella Kirsch,
geb. am: 22.01.1980 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
2. Einleitung	8
3. Pathologie und Risikofaktoren eines pathologischen pulmonalen Outcomes und der BPD bei Frühgeborenen	10
4. Definition der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)	14
5. Klinik der BPD	17
6. Inzidenz der BPD.....	18
7. Therapie eines pathologischen pulmonalen Outcomes bei Frühgeborenen.....	19
7.1 Sauerstofftherapie und -beatmung	20
7.2 Kortikosteroidtherapie	20
7.3 Bronchodilatoren.....	21
7.4 Diuretikatherapie	22
7.5 Weitere Therapiemöglichkeiten.....	22
8. Prävention der neonatalen Lungenerkrankung	23
9. Flüssigkeitszufuhr und -therapie bei Frühgeborenen und die Auswirkungen auf das pulmonale Outcome	25
10. Fragestellung und Arbeitshypothesen.....	33
11. Patienten und Methoden	34

12. Einteilung der einzelnen Gruppen	38
12.1 Einteilung nach Geburtsgewicht und Flüssigkeitszufuhr.	38
12.2 Einteilung nach BPD und Flüssigkeitszufuhr	38
13. Methoden der statistischen Analyse	40
14. Ergebnisse:.....	41
14.1 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung des Geburtsgewichtes	45
14.1.1 Geburtsgewicht < 1000 g vs 1000 – 1500 g	45
14.2 Gruppenvergleich unter	
Berücksichtigung von Geburtsgewicht und Flüssigkeitszufuhr	49
14.2.1 Geburtsgewicht < 1000 g,	
restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr	49
14.2.2 Geburtsgewicht von 1000 - 1500 g,	
restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr	53
14.3 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung einer BPD	56
14.3.1 Kinder mit BPD vs Kinder ohne BPD.....	56
14.4 Gruppenvergleich unter	
Berücksichtigung von BPD und Flüssigkeitszufuhr	60
14.4.1 Kinder mit BPD,	
restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr	60
14.4.2 Kinder ohne BPD,	
restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr	64
14.5. Ergebnisse der Korrelationsberechnungen	67
15. Diskussion	67
16. Literaturverzeichnis.....	74

17. Abkürzungsverzeichnis 97

18. Dank 99

1. Zusammenfassung

In unserer Studie analysierten wir retrospektiv die Daten von 141 Frühgeborenen mit Geburtsgewichten < 1500 g der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Saarbrücken aus den Jahren 1999 - 2003 mit der Fragestellung, ob und in wie weit das pulmonale Outcome durch unterschiedliche Flüssigkeitsregimes in der ersten Lebenswoche beeinflusst wird.

Das pulmonale Outcome wurde definiert durch die klinischen Parameter BPD, Apnoe- und Bradykardiehäufigkeit, maximale Atemfrequenz/Minute, Sauerstoffabhängigkeit und -bedarf sowie Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und/oder CPAP am 28. Lebenstag, im Alter von 36 Wochen postkonzeptionell und bei Entlassung dieser Kinder.

Die Grenze für die Einteilung der Flüssigkeitsgabe der jeweiligen Gruppe in „restriktiv“ oder „liberal“ wurde mit Hilfe des Mediansplits der mittleren Flüssigkeitszufuhr/kg KG/d in der ersten Lebenswoche der Kinder berechnet.

Der Median der Flüssigkeitszufuhr der Kinder < 1000 g Geburtsgewicht (ELBWI) betrug 114 ml/kg KG/d; der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie lag bei 106 ml/kg KG/d, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe lag bei 135 ml/kg KG/d.

Bei den Kindern mit Geburtsgewichten von 1000 – 1500 g betrug der Median der Flüssigkeitszufuhr 112 ml/kg KG/d; der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie lag bei 104 ml/kg KG/d, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe lag bei 123 ml/kg KG/d.

Bei den ELBW-Kindern zeigten sich zwischen der Gruppe mit restriktiver bzw. liberaler Flüssigkeitssubstitution signifikante Unterschiede: bei liberalem Flüssigkeitsregime war die Dauer einer notwendigen Beatmung inklusive CPAP innerhalb der ersten Lebenswoche signifikant länger, die durchschnittliche maximale Atemfrequenz pro Minute im Alter von 28 Lebenstagen in dieser Gruppe jedoch niedriger.

In der Gruppe der Kinder zwischen 1000 und 1500 g Geburtsgewicht konnten wir lediglich bei dem Parameter „durchschnittliche maximale O₂-Sättigung im Alter von

28 Lebenstagen“ einen signifikanten Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen (restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr) finden.

Unsere statistischen Untersuchungen zeigten, dass in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literatur der letzten Jahre im Hinblick auf ein möglichst optimales Überleben der sehr kleinen (VLBWI) und der extrem kleinen Frühgeborenen (ELBWI) und ihrer günstigsten pulmonalen Entwicklung neben einer sehr zurückhaltenden Behandlungsstrategie (strenge Beatmungsindikation und -dauer, vorsichtige Sauerstoffgabe und möglichst niedriger Beatmungsdruck) eine in der Tendenz restriktive Flüssigkeitszufuhr derzeit als die beste Therapieoption angesehen werden kann. Dies entspricht auch den nationalen wie internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener.

Die in früheren Arbeiten gefundene stärkere Abhängigkeit der Zielvariable BPD von der Flüssigkeitszufuhr war in der vorliegenden Arbeit nicht mehr so deutlich nachweisbar. Möglicherweise wurde durch die in den letzten Jahren vorgenommenen Änderungen im Handling und der Therapie bei der Frühgeborenenversorgung (z.B. Beatmungsstrategie und Surfactanttherapie) die Relevanz der Flüssigkeitszufuhr auf das pulmonale Outcome der Neonaten in ihrer Bedeutung abgeschwächt.

Conclusion:

The pulmonary outcome of very low birth weight infants (birth weight < 1500 grams) on day 28 post partum as well as week 36 pp and on the day of discharge as a function of the quantity of fluid administered during the first week of life.

Our study consisted of a retrospective analysis of the data of 141 premature infants born between 1999 and 2003 in the children's ward of the hospital "Klinikum Saarbruecken" with a birth weight of less than 1500 g. Aim of the study was to examine if and to what extent different levels of fluid administration within the first week of life influence the pulmonary outcome of those children.

The pulmonary outcome was defined through the parameter BPD, the frequency of apnea and bradycardia, maximum breathing frequency per minute, oxygen

dependency and requirement, as well as the requirement of ventilatory support and/or CPAP on day 28 post partum, at the age of 36 weeks post partum and on the day of discharge from the Hospital. Two groups were formed using a median split in order to differentiate between restrictive and higher levels of fluid administration. In extremely low birth weight infants (ELBWI), the split value was set at 114 ml/kg KG/d, the mean quantity of fluid administered to the group of premature infants with a restrictive fluid therapy was 106 ml/kg KG/d, the mean quantity of fluid administered to the group of premature infants with a higher fluid therapy was 135 ml/kg KG/d.

In infants with a birth weight of between 1000 - 1500 g the split value was set at 112 ml/kg KG/d, the mean quantity of fluid administered to the group of premature infants with a restrictive fluid therapy was 104 ml/kg KG/d, the mean quantity of fluid administered to the group of premature infants with a higher fluid therapy was 123 ml/kg KG/d. Premature infants with a birth weight of less than 1000 g (ELBWI) showed a significant difference between the groups receiving restrictive and higher levels of fluid administration: Those receiving higher levels of fluid administration required significantly longer ventilatory support and CPAP within the first week of life, although the average maximum breathing frequency per minute on day 28 post partum was lower. Premature babies with a birth weight of between 1000 - 1500 g only showed a significant difference (restrictive vs higher fluid administration) within the parameter “average maximum oxygen uptake at the age of 28 days post partum”. Our statistical research corresponded with the results of the literature published in the past years: in order to ensure an optimal survival and a positive pulmonary development of premature low- and extremely low birth weight infants, a tendency to restrictive fluid administration should currently be seen as the best therapy method, as well as a very cautious treatment strategy (strict mechanical ventilation indication and period, careful administration of oxygen and low mechanical ventilation pressure). This corresponds with national and international guidance for the diagnosis and therapy of the bronchopulmonary dysplasia of premature infants.

Previous studies found a stronger dependency of the criterion variable BPD on the levels of fluid administration, which this study could no longer clearly confirm. It is possible that recent changes in both handling and therapy of premature infants (i.e. mechanical ventilation strategies and surfactant therapy) resulted in the fluid administrations reduced significance onto the pulmonary outcome of the neonates.

2. Einleitung

Sieht man die pädiatrisch-neonatologische Literatur der vergangenen Jahre durch mit der Frage, wie kleine Frühgeborene bezüglich Aufzucht und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden sollen, um für körperliches Gedeihen und vor allem für ihre pulmonale Entwicklung ein optimales Ergebnis zu erzielen, so fallen gravierende Unterschiede in der Betrachtungsweise insbesondere der notwendigen Flüssigkeitsregimes auf.

Die Pathophysiologie der Lungenentwicklung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist auch heute noch ein Thema intensiver Forschungen. Angesichts der Reifung der pulmonalen Strukturen sind die einzelnen Faktoren der Schädigungen des Lungengerüsts dieser Kinder durch Barotrauma und Sauerstoffgabe infolge der notwendigen künstlichen Beatmung sowie durch Volutrauma bei unterschiedlicher Flüssigkeitssubstitution nicht endgültig geklärt. Volumenüberlastungen der fragilen Lungenstrombahn beim unreifen, sehr kleinen Frühgeborenen können schwerste akute wie chronische Schädigungen hervorrufen bis hin zum Vollbild der Bronchopulmonalen Dysplasie. Pathophysiologisch liegt diesen Veränderungen eine chronisch inflammatorische Reaktion infolge einer Traumatisierung des bronchiolo-alveolären Übergangs zugrunde, die zunächst zu einem ausgeprägten interstitiellen Ödem führt. Damit erhöht sich der Lungen-Wasser-Gehalt. Ausmaß und Verlauf der dadurch induzierten Lungenschädigung haben große Ähnlichkeiten zum akuten Atemnotsyndrom Erwachsener (ARDS), bei dem eine starke Abhängigkeit des pulmonalen Outcomes von der Flüssigkeitszufuhr bekannt ist. So gibt es in der Literatur der letzten Jahre zum adulten ARDS Hinweise darauf, dass im Vergleich einer ARDS-Gruppe mit initial restriktiver Flüssigkeitszufuhr und einer ARDS-Gruppe mit liberaler Volumenstrategie ein besseres pulmonales Outcome mit restriktiver Flüssigkeitsstrategie zu erzielen ist [26].

Auf solche Untersuchungen bei Erwachsenen wird auch bei entsprechenden pädiatrisch-neonatologischen Arbeiten verwiesen [146].

Auch für die Bronchopulmonale Dysplasie des Neugeborenen als schwerwiegenstem Verlauf eines neonatalen pulmonalen Outcomes ist der Einfluss der Hydratation auf den Erkrankungsverlauf in Beobachtungsstudien beschrieben.

Die Bronchopulmonale Dysplasie des Neonaten in ihrer Definition als ein Krankheitsbild mit der Morphologie von chronisch entzündlichen, narbigen Veränderungen und einer wesentlichen Gasaustauschstörung ist die Endstrecke einer schweren Lungenschädigung. Eine zuvor auftretende kardiorespiratorische Instabilität mit zentralen und obstruktiven Apnoen, ein bereits in den ersten Lebenswochen höherer Sauerstoffbedarf, eine längere Beatmungsdauer oder die Dauer einer atemunterstützenden Therapie (CPAP) sind Hinweise auf eine sich eventuell entwickelnde Bronchopulmonale Dysplasie. Diese frühen, in der ersten Lebenswoche auftretenden respiratorischen Befunde könnten auch in Zusammenhang stehen mit unterschiedlicher Flüssigkeitszufuhr. Dieser Zusammenhang von unterschiedlichen Flüssigkeitsregimes (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) und dem neonatalen pulmonalen Outcome, besonders der Entwicklung der Bronchopulmonalen Dysplasie, spielt sowohl klinisch wie auch neonatologisch-wissenschaftlich eine bedeutsame Rolle, zu deren Diskussion die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern soll.

3. Pathologie und Risikofaktoren eines pathologischen pulmonalen

Outcomes und der BPD bei Frühgeborenen

Die schwerste Form eines gestörten pulmonalen Outcomes bei Frühgeborenen stellt zweifellos die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) mit ihren Folgen dar.

Sie ist die Endstrecke einer schweren pulmonalen Störung im Sinne einer chronischen Lungenerkrankung Früh- und Neugeborener. Meist tritt sie bei kleinen Frühgeborenen nach der Behandlung eines Atemnotsyndroms mit maschineller Beatmung auf und ist immer noch als großes Problem der Neo- und Perinatalmedizin anzusehen.

Ihre Genese erscheint komplex und multifaktoriell [40, 74, 75, 118]. Diskutiert werden auch heute noch die Einflüsse von postpartaler Aufzucht, besonders der Einfluss unterschiedlicher Flüssigkeitsgaben in der ersten Lebenswoche bei den sehr kleinen Frühgeborenen auf das spätere pulmonale Outcome mit der Entwicklung einer BPD.

Der exakte Mechanismus, welcher für die Entstehung der BPD verantwortlich ist und die verschiedenen ätiologischen Einflüsse, die zur Entwicklung einer BPD beitragen, wurden von zahlreichen Autoren unterschiedlich gewichtet und gewertet.

Verschiedene Risikofaktoren können beim Neugeborenen durch eine Entzündungsreaktion in der Lunge mit der Ausbildung eines interstitiellen Ödems zu einer gestörten Lungenentwicklung führen und dadurch eine bronchioläre Epithelhyper- und -metaplasie hervorrufen. Durch eine Hemmung der Alveolarisierung und Vaskularisierung bis hin zur interstitiellen Fibrose kann dies zu dem klinischen wie röntgenologischen Bild der BPD führen.

Makroskopisch erscheinen die Lungen der an BPD erkrankten Kinder fest, schwer und dunkler als normal mit irregulärer, emphysematöser Oberfläche.

Histologisch finden sich in den betroffenen Lungen emphysematöse und zystische Areale neben atelektatisch veränderten Gebieten [15, 67, 68, 141]. Im NMR finden sich ausgedehnte Atelektasen und alveoläres Ödem bei inhomogen verteiltem Lungenwassergehalt [4]. Durch endotheliale Veränderungen und Verdickungen der Lungengefäße entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie, welche sekundär zu einem

Cor pulmonale führen kann.

Die in der Anfangsphase der BPD vorherrschende pulmonale Restriktion führt im Laufe der Erkrankung zu einer pulmonalen Obstruktionssymptomatik mit ansteigender funktioneller Residualkapazität, welche dann den Eintritt in ein anhaltend schweres Krankheitsbild markiert.

Neugeborene, die an BPD starben, zeigten überdehnte Lungen mit exzessiver Zerstörung von Alveolen, was zu ausgedehntem Emphysem und Fibrose geführt hatte. Daneben zeigten sich Nekrosen des Bronchialbaumes im Sinne einer obliterierenden Bronchiolitis, peribronchiale und alveoläre Fibrose und squamöse Metaplasie sowie arterielle Veränderungen, charakteristisch für eine pulmonale Hypertension [78, 129]. Einer der wichtigsten Gründe, der zur Entstehung einer BPD führt, ist offensichtlich die mechanische Ventilation mit hohen Beatmungsdrücken, welche zu einem *Barotrauma* der gesamten Lunge führen kann [40, 126, 177, 181, 157].

Ein Großteil der Frühgeborenen, welche eine BPD entwickeln, wurde oftmals direkt nach der Geburt mit intermittierend hohen Drücken (IPPV) beatmet, sei es nun wegen respiratorischen Versagens beim primären Atemnotsyndrom (RDS) oder auch auf Grund von Frühgeborenenapnoe, persistierendem Ductus arteriosus Botalli, Mekoniumaspiration oder konnataler Pneumonie [15, 39, 89, 117, 129, 182, 183].

Neben dem Barotrauma der Lunge infolge der mechanischen Ventilation wird die toxische Potenz des für die Beatmung oft eingesetzten 100%igen, reinen Sauerstoffs für die Entstehung einer BPD verantwortlich gemacht [1, 51, 67, 129]. Die Gabe erhöhter Sauerstoffkonzentrationen kann zur Bildung freier Radikale wie z.B. Peroxiden, Hydroxylradikalen oder Superoxidanionen führen [15, 16, 87, 126, 149, 183].

Das Antioxidantiensystem im Organismus besteht aus Enzymen wie der Superoxiddismutase, der Katalase und der Glutathionperoxidase. Bei Frühgeborenen ist dieses System zur Neutralisierung der Radikale oftmals noch nicht ausreichend entwickelt. Zudem besteht meist ein Mangel an zur Epithelregeneration benötigter Faktoren wie Vitamin A. Dadurch kann es zur direkten Epithelzell- und Gewebeschädigung im Bereich der Alveolen sowie des Interstitiums kommen [98, 129]. Auf Grund dieser Schädigung werden Neutrophile und Alveolarmakrophagen

rekrutiert und aktiviert, welche zur Entwicklung einer Entzündungsreaktion führen. Leukotriene, das Komplementspaltprodukt 5a, verschiedene Interleukine sowie Tumornekrosefaktor unterhalten diesen Inflammationsprozeß und führen zu einer Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität mit der Ausbildung eines pulmonalen Emphysems und der Entwicklung eines interstitiellen Ödems [31, 66, 90, 95, 102, 106, 137, 153, 169, 170].

Als Folge dieser Vorgänge, insbesondere der hohen, lang anhaltenden Sauerstoffgaben unter Überdruck kommt es zur Proliferation von Fibroblasten und Makrophagen, zu pulmonaler Hypertonie mit Gefäßveränderungen der Lungenstrombahn und in Folge all dieser Vorgänge zu den typischen Veränderungen des Thorax-Röntgenbildes, welche die Diagnose und Gradeinteilung einer BPD zulassen [52, 78, 84, 126, 127, 128, 129, 149].

Für die Entwicklung der BPD werden prädisponierende genetische Faktoren wie z.B. Gen- oder Nukleotidpolymorphismen (etwa Zusammensetzung der proinflammatorischen TNF-alpha-Antigene) diskutiert [2, 10, 29, 43, 82, 110], jedoch konnte hier kein sicherer Zusammenhang nachgewiesen werden [175].

Ein Zusammenhang zwischen familiärem Asthma bronchiale und der Disposition zur Entwicklung einer kindlichen BPD wird diskutiert.

Es besteht zur Entwicklung einer BPD auch ein Zusammenhang mit inadäquater neonataler Ernährung und Versorgung, insbesondere mit einer nicht ausreichenden Kalorienzufuhr oder Fettreduktion [5, 16, 30, 32, 35, 124, 125, 129, 149, 174].

Eine sichere Verbindung bezüglich der Entwicklung einer BPD besteht mit der Frühgeburtlichkeit bei niedrigem Gestationsalter (≤ 30 .Woche), außerdem zwischen BPD und neonataler Dystrophie sowie generell zwischen BPD und einer primären Lungenunreife [11, 32, 44, 45, 53, 101, 107, 148, 163].

In den letzten Jahren wurde zunehmend auch über die Beteiligung *materneller* entzündlicher Prozesse bei der Entwicklung einer BPD der Neugeborenen berichtet. So spielen sicherlich eine Chorioamnionitis der Mutter, Infektion mit Ureaplasma urealyticum oder angeborene bakterielle Infektionen wie Sepsis oder Pneumonie des

Kindes eine große Rolle [59, 74, 76, 84, 88, 91, 94, 95, 113, 120, 129, 142, 151, 174, 192, 197, 185].

Young et al [203] konnten 2005 in einer Studie zeigen, dass bei sehr kleinen Frühgeborenen ein erheblich erhöhtes BPD-Risiko nachzuweisen war, wenn es in Folge einer Chorioamnionitis der Mutter zu einer frühen trachealen Keimbepiedlung der Kinder gekommen war. In ähnliche Richtung deuten Befunde, dass Kinder, bei denen bereits kurz nach Geburt im Trachealsekret sowie in einer Lungen-Lavage-Flüssigkeit eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden konnte, wenig später eine BPD entwickelten [75, 78, 84, 98].

Seit den neunziger Jahren wurde eine "neue", mildere Form der BPD beschrieben, deren Ursache hauptsächlich in der extremen Unreife sowie verzögerter und fehlerhafter Entwicklung der kindlichen Lunge vermutet wird. Ein Beatmungstrauma scheint bei dieser Form eine untergeordnete Rolle zu spielen [7, 18, 19, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 75, 84, 91, 115, 183].

Hodgman JE [86] stellte 2003 die These auf, dass diese neue BPD-Form und das 1960 von Wilson und Mikity beschriebene *Wilson-Mikity-Syndrom* ein und dieselbe Krankheit darstellen.

Die BPD des Frühgeborenen kann also betrachtet und definiert werden als Folge einer *chronischen Inflammation der Lunge*, wobei Baro- und/oder Sauerstofftraumen als inflammatorische Trigger angesehen werden müssen. Als zusätzlicher ätiologischer Faktor bei der Entstehung einer BPD muss weiterhin auch ein *Volutrauma* angeführt werden infolge einer zu hohen Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen [3, 57, 78, 103, 190].

4. Definition der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)

Die exakte Definition des Krankheitsbildes der BPD wird in der Literatur sehr differenziert und unterschiedlich dargestellt [19, 54, 55, 92, 93, 127, 128, 130, 131, 139, 186, 196].

Zum ersten Mal wurde 1967 von *Northway et al* [127] die Bronchopulmonale Dysplasie als ein neues Krankheitsbild Frühgeborener beschrieben, welche wegen eines schweren hyalinen Membransyndroms über längere Zeit mit hohen Sauerstoffkonzentrationen und intermittierend hohen Beatmungsdrücken mechanisch beatmet worden waren.

Die klinischen, pathologischen und typischen radiologischen Veränderungen, die *Northway* bei diesen Kindern fand, waren die wesentlichen Kriterien seiner Definition. Er nahm eine Einteilung dieser neuen chronischen Lungenkrankheit in vier Stadien unterschiedlicher Schweregrade vor, entsprechend BPD Grade I bis IV.

Tooley et al [186] regten 1979 an, dass jedes Kind, welches zusätzlichen Sauerstoff im Alter von einem Monat erhielt, als erkrankt an einer BPD anzusehen sei.

Nach *Bancalari et al* [14] (1979) kann die Diagnose einer BPD bei solchen Frühgeborenen gestellt werden, welche:

1. IPP-Beatmung während der ersten Lebenswoche für mindestens 3 Tage erhalten hatten
2. klinische Zeichen einer chronischen, respiratorischen Erkrankung entwickelten mit Tachypnoe, interkostalen und subkostalen Einziehungen sowie auskultatorischen Rasselgeräuschen der Lunge, dies über einen Zeitraum länger andauernd als 28 Tage
3. zusätzlichen Sauerstoffbedarf für länger als 28 Tage aufwiesen, um einen Sauerstoffpartialdruck (paO₂) über 50 mmHg zu erzielen
4. typische radiologische Veränderungen und Verdichtungen im Bereich der Lunge zeigten.

In den folgenden Jahren wurde von ihnen diese Definition der BPD im Wesentlichen beibehalten [14, 15, 17, 18].

25 Jahre später [131] variierte *Northway WH jr* seine ursprüngliche Definition und favorisierte eher die Einteilung von 1989 des *Bureau of Maternal and Child Health and Resources Development*, wie sie wie oben beschrieben bereits 1979 von *Bancalari et al* vorgeschlagen worden war.

1985 veröffentlichten *O'Brodovich und Mellins* [136] eine Arbeit über die Pathophysiologie der BPD und schrieben, dass die Kombination aus "Sauerstoffverletzung" und mechanischer Beatmung zu Entzündung, Fibrose und Hypertrophie in den Atemwegen führe und damit schließlich zum Krankheitsbild der BPD.

Das beste Kriterium zur Diagnostik einer BPD bei Frühgeborenen ist nach *Shennan et al* (1988) [161] ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf jenseits der 36. Woche des korrigierten postnatalen Gestationsalters.

Jobe et al prägten 1999 [91] den Begriff der "neuen BPD". Diese betrifft häufig Kinder unter 1000 Gramm Geburtsgewicht, welche nicht unmittelbar nach Geburt pulmonal erkrankten und deshalb initial primär weder einem Baro- noch einem O₂-Trauma ausgesetzt waren. Als Ursache der BPD dieser Frühgeborenen nimmt er eher eine primär gestörte Lungenentwicklung an.

Auf einem Workshop des *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* wurden im Jahr 2000 die bisherigen Definitionen und klinischen Aspekte der BPD in Übersicht dargestellt. Dabei wurde auch auf Lücken in der Kenntnis der Lungenentwicklung bei Frühgeborenen hingewiesen [92, 118].

Auf diesem Workshop wurde eine modifizierte Definition der BPD vorgeschlagen, welche bei Frühgeborenen kleiner 32 Wochen Gestationsalter (GA) die Erkrankung der BPD in drei Schweregrade ohne Berücksichtigung radiologischer Kriterien unterteilte:

- *Milde BPD*: definiert als Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffbedarfs über 28 Tage postpartal hinweg, kein erhöhter FiO₂ mehr mit 36 Wochen postmenstrualen Alters (PMA)
- *Moderate BPD*: definiert als Sauerstoffbedarf länger als 28 Tage postpartal, jedoch *unter* 30% O₂ im korrigierten Alter von 36 Wochen postmenstrual (PMA)
- *Schwere BPD*: definiert als Sauerstoffbedarf über 28 Tage mit mehr oder gleich 30% O₂ und/oder positiver Druckbeatmung oder CPAP im Alter von 36 Wochen postmenstrual (PMA)

Ein entscheidender Beitrag zur Vergleichbarkeit von Patientengruppen und vergleichender Validierung einzelner diagnostischer wie therapeutischer Schritte war die Arbeit von A. Jobe und E. Bancalari vom Juni 2001 [92]. Sie berichteten darin über die Ergebnisse eines Workshops des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) und des National Heart, Lung and Blood Institute (NLHBI) sowie dem Office of Rare Diseases (ORD); es wurde auf die Notwendigkeit einer verlässlichen sowie deutlich eingrenzbaeren Definition der BPD hingewiesen ebenso wie auf klar umschriebene Aussagen zur Pathophysiologie der BPD-Entwicklung sowie auf die Notwendigkeit streng definierter diagnostischer und therapeutischer Strategien zur Vermeidung der Erkrankung.

Von ähnlich grundlegender Bedeutung bezüglich Definition, Diagnostik und Therapie der BPD sind die Arbeiten von Ehrenkranz *et al* [54, 55] und Walsh *et al* [196] (2004), welche die Ergebnisse der NICHD-Konsensuskonferenz aufgreifen und validieren, ohne jedoch auf die Bedeutung der Flüssigkeitszufuhr für die therapeutischen Strategien einzugehen.

Diese neue Definition wurde in den letzten Jahren weitgehend als Standard angesehen und so auch in die Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Deutschland übernommen [24, 54, 55, 85, 92, 154, 196].

5. Klinik der BPD

Neugeborene mit BPD haben einen länger als 28 Tage persistierend erhöhten Sauerstoffbedarf, oftmals wiederkehrende Apnoen mit zyanotischen Episoden, Dyspnoe und Tachypnoe, Husten, sub- und interkostale Einziehungen, mittelblasige Rasselgeräusche, Hypoxämie, Hypercapnie, und "wheezing", ein eigenartig ziehendes, vorwiegend expiratorisches Atemgeräusch [1, 84, 98, 111, 125, 141].

Die abnorme Lungenmechanik der von einer BPD betroffenen Kinder führt zu einem gestörten Gasaustausch, was wiederum Hypoxämie und längere Dauer des Sauerstoffbedarfs nach sich zieht [1].

Untersucht man spontan atmende Frühgeborene mit BPD, so weisen diese häufig eine kardiorespiratorische Instabilität mit Sättigungsabfällen und Bradykardien auf [78].

Sekar KC und Duke JC [158] beschrieben 1991 das signifikant erhöhte Auftreten zentraler Apnoen bei Frühgeborenen mit späterer BPD im Vergleich zu Frühgeborenen ohne BPD.

Neugeborene mit BPD können noch über Monate hinweg sauerstoffabhängig bleiben [69]. Es kann als gesichert angesehen werden, dass Frühgeborene mit BPD im späteren Leben häufiger von bronchopulmonalen Affektionen und Asthma bronchiale betroffen sein werden [50, 23], was häufigere Arztbesuche und verlängerte und wiederkehrende Klinikaufenthalte im späteren Alter zur Folge haben wird [21, 73, 79, 164], obwohl nach einer Untersuchung von *Fitzgerald et al* [58] 2000 die Spätprognose bezüglich der Lungenfunktion dieser Kinder günstiger erscheint, als in früheren Arbeiten beschrieben [133].

Zahlreiche Autoren berichten über eine Assoziation der schweren BPD mit einem schlechten "neurodevelopmental outcome" [21, 68, 95]. Nach Untersuchungen von *Kobaly et al* (2008) [99] verbesserte sich das neurosensorische Outcome der Kinder mit BPD während der Jahre 2000 – 2003 deutlich; es änderte sich jedoch nach dieser Statistik die gesamtneurologische Entwicklung bei den „extremely-low-birth-weight-infants“ (< 1000 g Geburtsgewicht) und bei den Frühgeborenen extrem niedrigen Gestationsalters (< 28 Schwangerschaftswochen) in den vergangenen Jahren nicht wesentlich.

6. Inzidenz der BPD

Die Inzidenz der BPD weist je nach angewandeter Definition eine erhebliche Schwankung auf und variiert stark mit Geburtsalter und Geburtsgewicht der untersuchten Patienten [13, 63, 87, 126, 196].

So ist es nicht verwunderlich, dass in diesem Zusammenhang bzgl. der BPD-Inzidenz verschiedene Studien immer wieder teils steigende, teils konstante, aber auch rückläufige BPD-Raten aufzeigen [34, 95, 100, 130, 131, 132, 165, 188, 200].

Durch die großen Fortschritte in der Peri- und Neonatalmedizin wie der Einführung der Surfactanttherapie [60, 61, 62, 122, 123, 134], der antenatalen Glukokortikoidgabe, dem PDA-Management (Therapie des Ductus arteriosus Botalli), verbesserter Behandlung des RDS und nicht zuletzt auch modernerer und milderer Beatmungsmethoden [71, 119, 140, 145] hat sich das klinische Bild der Bronchopulmonalen Dysplasie verändert [38, 176]. Aus diesen Gründen ist es in den letzten Jahren zu einer erheblichen Abnahme der neonatalen Morbidität und Mortalität, damit zu einer Zunahme der Überlebensrate von sehr kleinen Frühgeborenen, sowie zu einer Abnahme der BPD-Inzidenz-Rate gekommen [1, 63, 64, 84, 100, 151, 49].

Ein effizienteres Management der pulmonalen Probleme kleiner Frühgeborener hat demnach ein geringeres BPD-Risiko zur Folge. Nach *Smith et al* [165] ist die Odds-Ratio für das Auftreten einer BPD in einer Studienpopulation von über 5000 Kindern kleiner 33. Gestationswoche gleich geblieben; die Odds-Ratio jedoch, eine schwere Form der BPD zu entwickeln ist in den Jahren 1994 bis 2002 um jeweils 11% durchschnittlich pro Jahr zurück gegangen.

Nach jüngsten Daten des NICHD-Neonatal Research Network haben Frühgeborene von 501-750 Gramm Geburtsgewicht eine BPD-Inzidenz von 52%, Babys zwischen 751 und 1000 Gramm Geburtsgewicht eine solche von 34%, bei Kindern von 1001 bis 1250 Gramm Geburtsgewicht liegt eine BPD-Inzidenz von 15% vor, welche dann auf 7% fällt bei Neugeborenen von 1251 bis 1500 Gramm Geburtsgewicht [55].

7. Therapie eines pathologischen pulmonalen Outcomes bei Frühgeborenen

In den letzten Jahren wurden verschiedene Therapieformen zur Beeinflussung bzw. Verhinderung eines pathologischen pulmonalen Outcomes mit BPD bei Frühgeborenen entwickelt und diskutiert.

Der Einsatz von Sauerstoffbeatmung, Surfactanttherapie, die Gabe von systemischen Kortikosteroiden und inhalativer Bronchodilatoren sowie eine spezielle Ernährung und die Behandlung von Infektionen stellen neben der Diuretikagabe und *Flüssigkeitsrestriktion* die wesentlichen Therapieoptionen dar [1, 20, 24, 45, 67, 104, 126, 144, 160, 166, 174, 176, 182, 183].

Von ganz entscheidender Bedeutung sind jedoch auch hier die *präventiven* Maßnahmen: Vermeidung von Frühgeburtlichkeit, Vermeidung pränataler Infektionen, pränatale Kortikoidgabe an die Mutter.

Eine kritische Darstellung der nicht-ventilatorischen Strategien zur Prävention bzw. Therapie der BPD finden sich in einer Übersicht von *Thomas W und Speer CP* (2008) [185] sowie *Schmidt B und Roberts R* (2008) [156]. Danach können frühzeitige Gaben von Coffein und intramuskuläre Gaben von Vitamin A die Entwicklung einer BPD reduzieren [22]. Weitere antiinfektiöse Substanzen wie z.B. Alpha-1-Proteinase-Inhibitor, Antibiotika wie z.B. Azithromycin oder Antioxidantien wie z.B. N-Acetylcystein sind dahingegen nicht ausreichend auf ihre Wirksamkeit hin untersucht, obgleich nach Untersuchungen von *Ballard HO et al* (2007) [12] eine Azithromycin-Prophylaxe bei „extremely-low-birth-weight-infants“ (< 1000 g Geburtsgewicht) die benötigte Dosis von postnatalem Steroid reduzieren kann.

Weitere Therapieoptionen wie z.B. NO-Inhalation oder molekulare Therapien könnten neben den bisher eingesetzten Behandlungsstrategien das pulmonale Langzeit-Outcome und die Morbidität der Frühgeborenen deutlich verbessern [118].

7.1 Sauerstofftherapie und -beatmung

Der Sauerstoffpartialdruck des kindlichen Blutes sollte, unter Vermeidung zu hoher inspiratorischer, weil toxischer Sauerstoffkonzentrationen, so eingestellt werden, dass eine adäquate Oxygenierung des Gewebes gewährleistet wird, d.h. die Sauerstoffsättigung sollte über 90% liegen, am besten zwischen 94% und 96%, der arterielle PaO₂ bei > 50 mmHg [15, 20, 68, 78, 84, 98, 105, 174, 182].

Neben der Beseitigung einer **akuten** kindlichen Hypoxie ist die Verhinderung des Auftretens einer **chronischen** Hypoxämie Ziel der Sauerstofftherapie; damit sollen persistierende pulmonale Vasokonstriktion und pulmonaler Hypertonus und somit die Erhöhung des Atemwegwiderstandes und die Entstehung eines Cor pulmonale vermieden werden [15, 16, 98, 152].

Eine adäquate Sauerstofftherapie wird von einigen Autoren heute als wichtigster Bestandteil der BPD-Prophylaxe und -Therapie angesehen [84, 105, 152].

Die Indikation zur Intubation und maschinellen Beatmung sollte restriktiv und individuell gestellt werden. Eine möglichst frühzeitige Extubation muss angestrebt werden sowie die frühe Anwendung von nasalem CPAP (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck). Inwieweit eine Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung Vorteile gegenüber den heute üblichen, konventionellen Beatmungs-Strategien wie z.B. IPPV (intermittierende positive Druckventilation) bietet, bedarf weiterer Studien [24, 81, 93, 98, 108, 143, 184]

Von *Schachinger* [155] wurden 1984 als präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Barotrauma und Verletzungen durch Sauerstoff zusätzlich eine genügende Befeuchtung und Erwärmung der Atemgase, eine regelmäßige Säuberung des Atemtraktes und bakterielle Kontrollen des Trachealsekretes empfohlen.

7.2 Kortikosteroidtherapie

Die Glukokortikoidgabe im Rahmen der BPD-Therapie zählt wohl zu den umstritteneren Therapiemöglichkeiten [126], da die potentiellen Nebenwirkungen als

sehr schwer einzustufen sind. Hierzu zählen intestinale Perforation, gastrointestinale Blutungen, NEC (Nekrotisierende Enterokolitis), Infektionen, Sepsis, Hyperglykämien, metabolische Störungen, Myokardhypertrophie, Hypertension, Pneumothorax, sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese in Folge Leukomalazie und intraventrikulärer Blutung [68, 125]. Die positiven Effekte einer Kortikosteroidgabe, wie etwa der Verabreichung von Dexamethason oder Hydrocortison [202] sind in einer Verbesserung der Lungenfunktion durch Stabilisierung von Membranen, Verringerung des pulmonalen Ödems, Rückgang von Bronchospasmen, Entzündungen und Leukotrienproduktion, sowie in einer Verkürzung der Beatmungsdauer zu sehen [68, 72, 83, 116, 152, 198]. Diese Wirkungen sind den negativen Effekten einer Kortikoidtherapie kritisch gegenüber zu stellen [24, 77, 162, 182].

7.3 Bronchodilatoren

Eingesetzt werden β -Adrenergika, Anticholinergika sowie Methylxanthine. Der Einsatz von *β -Sympathomimetika* führt zu einer Verbesserung der Compliance und Resistance der Lunge sowie des Gasaustausches. Deshalb finden β -Agonisten Anwendung bei Patienten mit BPD und pulmonaler Obstruktion zur Therapie der Bronchokonstriktion [78, 84, 149].

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass β -Agonisten bei gleichzeitigem Vorliegen von BPD und Tracheomalazie nicht benutzt werden sollten, da dies eine eventuelle, sogenannte paradoxe Verschlimmerung der Atemnot nach sich ziehen kann [1, 126].

Ebenfalls zu beachten ist, dass die positiven Effekte einer Therapie mit Bronchodilatoren als sehr variabel angesehen werden müssen [78, 182, 183].

Methylxanthine wie Theophyllin oder Coffein werden zur Therapie wie auch zur Prävention der BPD verwendet, da sie ebenfalls zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führen können. Zugleich verabreicht man sie auch mit dem Ziel der Vermeidung von Frühgeborenenapnoen. Jedoch müssen auch hier die möglichen Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Tachykardien, Bluthochdruck und gastroösophagealer Reflux Beachtung finden [1].

7.4 Diuretikatherapie

Bei BPD werden Diuretika - hier insbesondere *systemisches Furosemid* - vor allem zur Beseitigung des pulmonalen Ödems, zur Senkung der pulmonalen Hypertonie, zur Verbesserung von Lungenmechanik und Lungenfunktion sowie zur Diurese bei Flüssigkeitsüberladung verwendet [65, 121, 126, 169, 183].

Einerseits wurde über eine gute Wirkung *inhalativen Furosemids* berichtet, aber andererseits wurde es auch als wirkungslos in Bezug auf die Lungenmechanik bei BPD beschrieben; es ist nicht im allgemeinen Gebrauch [126, 147].

Es sind jedoch auch hier die vor allem bei häufiger und länger dauernder Anwendung von Diuretika auftretenden Nebenwirkungen wie Elektrolytverschiebungen mit Hypokaliämie und metabolischer Alkalose, Osteopenie, Nephrokalzinose gegenüber den positiven Effekten einer solchen Therapie abzuwägen [1, 80, 77].

7.5 Weitere Therapiemöglichkeiten

Neuere Studien, die sich, auch unter Einsatz von Tiermodellen mit der Beeinflussung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und anderen am pulmonalen Entzündungsprozess beteiligten Faktoren wie Antioxidantien und Antiproteasen beschäftigen, könnten weitere Therapiemöglichkeiten aufzeigen [1, 152].

Rush diskutierte 1992 [152] sogar den Einsatz der Lungentransplantation als Therapie schwerer BPD-Fälle.

Eine Impfung gegen das RS-Virus sollte bei Kindern mit BPD als Infektionsprophylaxe empfohlen werden [20].

8. Prävention der neonatalen Lungenerkrankung

In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um sichere Behandlungsstrategien zur Vermeidung einer Bronchopulmonalen Dysplasie zu entwickeln [194]. Der Einsatz von medikamentöser Therapie, hochkalorischer Ernährung oder verschiedener Beatmungsstrategien zeigte jedoch nach *Laughon MM et al (2009)* nur begrenzten Erfolg [109]. Die wichtigste Präventivmaßnahme zur Verhinderung einer neonatalen Lungenerkrankung und hier insbesondere der schwersten pathologischen Form einer solchen Störung, nämlich der BPD beim Frühgeborenen, ist die Vermeidung von Frühgeburtlichkeit [125, 128, 129]. Eine große Übersicht (state of the art) über den derzeitigen Stand diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei der Prävention und Behandlung der BPD findet sich in einer Arbeit von *Cerny L et al (2008)* [37]. Sie verweisen vor allem auf die noch nicht völlig geklärte Rolle der molekularen Mechanismen bei der Entstehung der BPD. Die Störung der alveolären Strombahn und die endothelialen Verletzungen sind nach ihnen wesentliche Ursachen der Entwicklung der BPD. Aus diesen Gründen sollte bei der Prävention wie bei der Behandlung der Bronchopulmonalen Dysplasie bei den sehr kleinen Frühgeborenen die Wiederherstellung der molekularen Grundlagen des Pathomechanismus der BPD ein herausragendes Ziel sein. Hierfür kommen die Vermeidung von Barotrauma und Sauerstofftoxizität zuvorderst in Frage. Eine weitere präventive Maßnahme besteht in der Verabreichung *pränataler* Kortikosteroide an die werdende Mutter mindestens 24 Stunden vor der Geburt mit dem Ziel der Senkung der RDS-Inzidenz durch intrauterine Anregung der kindlichen Surfactantbildung. Die *frühzeitige, postnatale* Surfactantsubstitution bei gefährdeten Neonaten stellt heute eine noch weitgehend unbestrittene RDS-Prophylaxe und damit zugleich eine Prävention zur BPD-Entwicklung dar [17, 40, 60, 61, 62, 78, 168, 205]. Nach *Obladen und Seegerer [134]* kommt es unter der Surfactanttherapie zwar zu einer Verbesserung der Lungenventilation, jedoch erreicht man dennoch damit keine signifikante Abnahme der BPD-Inzidenz.

Eine wesentliche Rolle unter den präventiven Maßnahmen spielen die restriktive, strenge und individuelle Indikation zur Intubation und Beatmung sowie eine frühe Anwendung von nasalem CPAP. Dies muss auch bei sehr kleinen Frühgeborenen

beachtet werden [24, 195]. Im Gegensatz dazu fand sich in einer Studie von *Carlo et al* [36], dass die Anwendung minimaler Ventilation und reduzierter Respiratorunterstützung das Inzidenzrisiko von BPD oder Tod nicht reduzierte.

1990 beschrieb *WH Northway jr.* [129] die Notwendigkeit einer frühen Untersuchung von proteolytischen Enzymen und deren Abbauprodukten in der Bronchoalveolären-Lavage-Flüssigkeit der Frühgeborenen, da diese zeitlich vor Auftreten von klinischen und radiologischen BPD-Erscheinungen als frühe Indikatoren für dieses Krankheitsbild angesehen werden können.

Die Verabreichung von Vitamin A wurde von *Tyson et al* 1999 [187] als Möglichkeit beschrieben, das Risiko einer chronischen Lungenkrankheit bei extremen Frühgeborenen leicht zu verringern, indem es die Integrität der epithelialen Zellen stabilisiert bzw. wieder herstellt.

Auch *Van Marter LJ* [193] beschrieb in einem 2005 veröffentlichten Artikel eine Vitamin A-Gabe sogar als sichere und effektive BPD-Prävention.

Bei offenem, hämodynamisch wirksamem *Ductus arteriosus Botalli* wird eine frühzeitige Indomethacinbehandlung oder auch der frühe operative Verschluss des Ductus als wesentliche Prophylaxe einer BPD angesehen. [18, 98].

In gleichem Sinne wird auch beim Vorliegen eines *Ductus arteriosus Botalli* eine *restriktive Flüssigkeitszufuhr* als geboten erachtet [25].

9. Flüssigkeitszufuhr und -therapie bei Frühgeborenen und die Auswirkungen auf das pulmonale Outcome

In früheren Jahren wurde bereits von verschiedenen Autoren beschrieben, dass besonders beim Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom (RDS) eine hohe Flüssigkeitszufuhr in den ersten fünf Lebenstagen zu einer Flüssigkeitsansammlung im Lungeninterstitium mit interstitiellem Ödem und zu gleichzeitiger Reduktion der Urinausscheidung führen kann [33, 171, 172].

Spätere Studien konnten diesen Zusammenhang bestätigen [24, 44, 128, 148, 178, 179, 180, 186, 189, 191, 201].

Bell et al [27] haben 1980 ebenfalls auf ein vermehrtes Risiko eines pathologischen pulmonalen Outcomes und der Entstehung einer BPD bei hoher Flüssigkeitszufuhr beim Neugeborenen hingewiesen. Letztere könnte zu einem interstitiellen Lungenödem und vermehrt einem offenen Ductus Botalli führen. *Bell et al* folgerten, dass erhöhte Flüssigkeitsaufnahme und das konsekutive Lungenödem die Notwendigkeit einer verstärkten O₂-Druckbeatmung und damit die Gefahr von Barotrauma und Sauerstoffschädigung beim Frühgeborenen mit der Folge eines gestörten pulmonalen Outcomes und damit einer BPD nach sich ziehen könnte.

Zu ähnlichen Ergebnissen waren 1979 auch *Bancalari et al* [14] gekommen.

In anderen Arbeiten wurde dieser Zusammenhang von "exzessiver" Flüssigkeitszufuhr und der Entwicklung einer BPD dagegen nicht nachgewiesen oder gesichert [9, 13, 14, 92, 96, 97, 112, 128, 167]. Teilweise wurde in den Studien zwar eine Tendenz im Hinblick auf diesen Zusammenhang offensichtlich, jedoch konnte ein solcher Trend von *Bell und Accaregui* [28] in der Metaanalyse von vier Studien (*Bell* 1980 [27], *Lorenz* 1982 [112], *Tammela* 1992 [179], von *Stockhausen* 1980 [173]) statistisch signifikant nicht nachgewiesen werden.

Brown et al [33] berichteten, dass bei Kindern, welche an einer BPD und einem PDA (offenen Ductus arteriosus Botalli) erkrankten, die totale Flüssigkeitsaufnahme in den ersten fünf Lebenstagen signifikant höher gewesen sei als bei Kindern ohne diese Erkrankung.

Von Stockhausen [173] untersuchte in einer größeren Studie 1980 die Auswirkungen einer stark unterschiedlichen parenteralen Flüssigkeitszufuhr bei Früh- und Neugeborenen in den ersten 3 Lebenstagen. Er bildete zwei randomisierte Gruppen von je 28 überwiegend atemgestörten Früh- und Neugeborenen, welche am 1.-3. Lebenstag bei gleicher Elektrolytsubstitution entweder 60 oder 150 ml Flüssigkeit pro kg und Tag infundiert bekamen.

Eine erhöhte Infusionsmenge führte an allen 3 Tagen zu einem 2-3fach erhöhten Urinflow, was mit einem signifikanten Anstieg der osmolaren Clearance verbunden war. Dies war vorwiegend die Folge eines vermehrten Kochsalzverlustes, während die Exkretion aller übrigen Elektrolyte sowie von Säuren und stickstoffhaltigen Metaboliten keine wesentlichen oder nur geringe Unterschiede zeigte. Die endogene Kreatininclearance konnte ebenfalls durch eine größere Flüssigkeitszufuhr nicht sicher beeinflusst werden.

Von Stockhausen wies darauf hin, dass eine *erhebliche Zurückhaltung* in Bezug auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen angebracht sei, da damit ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie bestehen könnte.

In keinem anderen Lebensabschnitt bestünden bzgl. einer optimalen Wasser- und Elektrolytzufuhr größere in der Literatur angegebene Differenzen für optimale Dosierungsvorschläge einer Wasser- und Elektrolytzufuhr wie bei Früh- und Neugeborenen in den ersten Lebenstagen [135, 150].

Bancalari und Gerhard [15] führen an, dass eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme bei sehr kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen das Risiko einer BPD erhöht. Zur Begründung schreiben sie, dass diese "low-birth-weight"-Kinder (LBW-Kinder) eine Prädisposition zur Flüssigkeitsansammlung in ihren Lungen haben, bedingt durch funktionelle Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes, des onkotischen Plasmadrucks und der kapillären Permeabilität in der Lunge.

Van Marter et al [189] veröffentlichten 1990 eine prospektive, randomisierte klinische Studie über 223 Neugeborene, von denen 76 Kinder röntgenologisch nachweisbar eine BPD entwickelten und über 28 Tage oder länger eine Sauerstofftherapie erhielten. Die anderen überlebenden 147 Kinder bildeten die Kontrollgruppe im gleichen Untersuchungszeitraum. Sie hatten bis zum 28. Lebenstag

keine röntgenologischen Zeichen einer BPD aufgewiesen. Beim Vergleich beider Gruppen wurde deutlich, dass die Neugeborenen, welche eine BPD entwickelten, eine höhere Menge an totaler, kolloider sowie auch kristalloider Flüssigkeit pro kg KG in den ersten vier Lebenstagen erhalten hatten und auch eine postnatale Gewichtszunahme zeigten, im Gegensatz zu dem normalen postnatalen Gewichtsverlust bei der Gruppe der Kontrollkinder. Es zeigte sich ebenfalls, dass die Neugeborenen mit einer späteren BPD öfter Symptome eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli aufwiesen als die Kinder der Kontrollgruppe und dass sie in einem höheren Anteil Furosemid als Diuretikum erhalten mussten. Aus ihren Ergebnissen leiteten die Autoren ab, dass eine exzessive Flüssigkeitstherapie in den ersten drei bis vier Lebenstagen ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der BPD sein müsse. Diese Feststellung findet sich wieder in einer späteren Publikation von ihnen [178].

Nach *Tammela et al* [178, 179, 180] führt eine Flüssigkeitsrestriktion während der ersten 4 Lebenswochen zu einer Verminderung der radiologischen pathologischen Befunde der BPD-Lunge; sie empfehlen deshalb, die frühe exzessive Flüssigkeitsgabe während der ersten Lebenstage zu vermeiden, um die Entwicklung einer BPD zu verhindern.

Abman [1] empfahl 1994 in einem Übersichtsartikel in den *Paediatric Clinics of North America* die Vermeidung exzessiver Flüssigkeitszufuhr bei Frühgeborenen zur Verhinderung einer BPD.

Gortner et al [63] wiesen 1996 in einer 8-Jahres-Retrospektive über einen Zeitraum von 1985-1992 auf die Untersuchungen von *van Marter et al* [189] von 1990 sowie *Tammela et al* [178] von 1992 hin und betonten die präventive Rolle der postnatalen Gewichtsreduktion und damit der restriktiven Flüssigkeitsaufnahme hinsichtlich eines pathologischen pulmonalen Outcomes, insbesondere des BPD-Risikos.

Nach *Resch und Müller* [149] können eine zu hohe Flüssigkeits- sowie eine zu hohe Lipidzufuhr in den ersten Lebenstagen bei den vorgeschädigten Lungen der sehr kleinen Frühgeborenen zur Verschlechterung der pulmonalen Befunde und damit der Gefahr einer BPD beitragen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Mupanemunda et al* [125] (1999) und *Puangco* [144] (2000).

In der *Cochrane Database Syst Rev* von 2007 wurden von *Bell und Acarregui* [28] in der -zuvor bereits beschriebenen- Metaanalyse von vier randomisierten, kontrollierten Übersichtsarbeiten (*Bell* 1980 [27], *Lorenz* 1982 [112], *Tammela* 1992 [179], von *Stockhausen* 1980 [173]) die Anwendungsergebnisse bezüglich restriktiver versus liberaler Flüssigkeitsaufnahme zur Prävention von Morbidität und Mortalität bei frühgeborenen Kindern publiziert. Der Trend lief dabei in Richtung der Anwendung einer *restriktiven Flüssigkeitsaufnahme* zur Verringerung der Inzidenz schwerer pulmonaler Störungen, insbesondere der BPD.

Im Vergleich von 2 Gruppen von Kindern mit restriktiver versus liberaler Flüssigkeitsaufnahme war der Unterschied im Ergebnis von Mortalität und Morbidität, insbesondere das Auftreten einer BPD statistisch nicht signifikant, ebenso wenig wie die Häufigkeit des Auftretens einer intrakraniellen Blutung.

Das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli, einer NEC oder einer erhöhten Mortalität bei Frühgeborenen war jedoch statistisch signifikant niedriger in der „over-all-Analyse“ bei den Kindern mit restriktiver Wasseraufnahme.

Aus ihren Ergebnissen folgerten die Autoren, dass die *Flüssigkeitstherapie* bei Frühgeborenen einen wichtigen ätiologischen Faktor in der Pathogenese der BPD darstellen könne.

Groneck und Speer [78] argumentieren 2002, dass eine Restriktion der Flüssigkeitszufuhr sinnvoll sei, jedoch sei eine solche Maßnahme nach Literaturangaben auch umstritten in ihrer Wirkung.

Diese Autoren sprechen bei erhöhter Flüssigkeitszufuhr von einem *Volutrauma* in den ersten Lebensstagen von Frühgeborenen, welches neben *Baro- und Sauerstofftrauma* die anatomisch und funktionell unreifen Lungenstrukturen des Neugeborenen schädigen und damit zu einer akuten Lungenläsion führen kann. Diese kann in der Folge die bereits zuvor beschriebenen Entzündungsreaktionen nach sich ziehen mit einer Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität und der Ausbildung eines interstitiellen Ödems, eines interstitiellen Emphysems sowie späterer Lungenfibrose.

Nievas [126] (2002) empfiehlt bei der in Frage kommenden Frühgeborenen-Gruppe der "low-birth-weight"-Babys eine effektive Flüssigkeitsrestriktion zur Verhinderung einer Wasserakkumulation in der Lunge mit Behinderung des Gasaustausches. Hierfür wird auch der kurzfristige Einsatz von Diuretika wie z.B. Furosemid empfohlen.

Für *Shah* [160] (2003) stellen die assistierte Sauerstoffbeatmung, Infektionen und eine höhere Flüssigkeitszufuhr die erheblichen Risikofaktoren zur Entwicklung einer BPD dar; sie leiten daraus die Notwendigkeit einer Flüssigkeitsrestriktion bei den Frühgeborenen ab.

Auch in dem entsprechenden Kapitel von *Stephenson* [171] im *Farfar and Arneil's Textbook of Paediatrics* (2003) wird dargelegt, dass exzessive Flüssigkeitsaufnahme mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von BPD und PDA (offener Ductus arteriosus Botalli) verbunden ist und zu einer Nekrotisierenden Enterokolitis führen kann. Deshalb sollte bei Frühgeborenen eine Tendenz zur Flüssigkeitsrestriktion und niedriger Natriumzufuhr eingehalten werden.

Adams et al [1] stellten 2004 auf Grund von radiologischen Untersuchungen fest, dass der Lungenwassergehalt bei Frühgeborenen erhöht war; sie folgerten daraus, dass dies - wie auch die Flüssigkeitszufuhr - eine Rolle bei der Entwicklung der BPD spielt.

Stoll und Kliegman (2004) [174] schreiben, dass die Prävention einer BPD neben adäquater Sauerstoffsättigung und Therapie von Infektionen eine Flüssigkeitsrestriktion und eine adäquate Ernährung der Neugeborenen umfasst.

Während *Groneck und Speer* (2002) [78] die Restriktion der Flüssigkeitszufuhr bei sehr kleinen Frühgeborenen als sinnvoll aber umstritten ansehen, kommen *Oh et al* (2005) [138] in einer Arbeit über eine Kohorte von 1382 Neugeborenen mit Geburtsgewichten zwischen 401 und 1000 Gramm zu folgenden Ergebnissen:

von den angegebenen sehr kleinen Frühgeborenen überlebten 585 ohne BPD, 797 Frühgeborene starben oder entwickelten eine BPD. In dieser Kohorte von "extremely-low-birth-weight-infants", welche alle in der *Post-Surfactant-Ära* behandelt worden waren, zeigten diejenigen Kinder mit einer höheren Flüssigkeitszufuhr und geringerem postnatalen Gewichtsverlust während der ersten 10 Lebenstage ein erhöhtes Risiko, an BPD zu erkranken.

Bancalari et al [20] berichten 2005, dass Flüssigkeitsrestriktion die Lungenfunktion der sehr kleinen Frühgeborenen verbessern und den Sauerstoffbedarf reduzieren kann. Neuere Studien bestätigen diese Befunde [64].

Auch *Thomas und Speer* [182, 183] sehen in ihrer retrospektiven Studie einen Zusammenhang von höherer i.v.-Flüssigkeitszufuhr und der Entwicklung einer BPD.

Verschiedene Studien konnten dagegen keine sichere Verbesserung des pulmonalen Outcomes bzw. Abnahme der BPD-Rate unter Flüssigkeitsrestriktion nachweisen [9, 13, 14, 28, 92, 96, 97, 112, 128, 167].

Lorenz et al (1982) [112] sahen keine signifikante Beziehung zwischen höherer Flüssigkeitsaufnahme und schlechterem pulmonalen Outcome bzw. BPD bei Frühgeborenen.

Auch *Bauer, Lindekamp et al* [13] fanden nach einer Arbeit in der klinischen Pädiatrie von 1996 keine Auswirkung der Flüssigkeitszufuhr auf den Therapieerfolg verschiedener Behandlungsstrategien zur Vermeidung der BPD.

Kavvadia, Greenough et al [96, 97] untersuchten 1999 und 2000 in einer eigenen randomisierten Vergleichsstudie die Wirkung zweier unterschiedlicher Flüssigkeitsregimes auf die perinatale Lungenfunktion bei beatmeten sehr kleinen Frühgeborenen. Nach damaligem Stand der Literatur galt als gesichert, dass Flüssigkeitsrestriktion das Überleben der VLBW-Babys verbessert und die Ausbildung einer Bronchopulmonalen Dysplasie weitgehend verhindert. Die Autoren überprüften, ob und warum Flüssigkeitsrestriktion diese Wirkung haben könne in einer Hoch-Risiko-Frühgeborenen-Population, welche pränatal einer Steroidbehandlung und postnatal einer Surfactantgabe unterzogen wurde. Sie analysierten eine Gruppe von 168 beatmeten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 33 Schwangerschaftswochen, welche 60 ml Flüssigkeit/kg KG am ersten Lebenstag ansteigend bis 150 ml Flüssigkeit/kg KG am siebten Lebenstag erhielten. Die randomisierte Kontrollgruppe erhielt 25% weniger Flüssigkeit/kg KG pro Tag.

Aus ihren Untersuchungsergebnissen schlossen sie, dass Flüssigkeitsrestriktion bei den VLBW-Babys in der Perinatalperiode weder die Häufigkeit des Auftretens einer BPD reduziere noch andere negative Auswirkungen auf das Outcome dieser Kinder aufweise.

Jobe und Bancalari (2001) [92] wiesen ebenfalls darauf hin, dass einer erhöhten Flüssigkeitsgabe möglicherweise nur eine geringe Wertigkeit und geringer Benefit bezüglich der Entwicklung und Schwere des Verlaufs einer BPD zukomme.

Angaben über die anzustrebende tägliche Flüssigkeitszufuhr bei BPD-Risikokindern sind kontrovers [159].

Bei sehr kleinen Frühgeborenen mit Geburtsgewichten zwischen 750 und 1500 Gramm soll der Gewichtsverlust in der ersten Lebenswoche in etwa 15% ihres Körpergewichts betragen.

Von *Yu* [204] werden im Jahr 2000 Flüssigkeitsgaben von 50-80 ml/kg KG/d für die ersten fünf Lebenstage als "restricted water intake" vorgeschlagen.

Von *Greenough* [67] wird ebenfalls angegeben, dass eine exzessive Flüssigkeitsaufnahme vermieden werden und eine maximale Zufuhr von 150 ml/kg KG in 24 Std. bei Kindern mit schwerem BPD-Risiko nicht überschritten werden sollte.

Eine hohe, liberale Flüssigkeitszufuhr wird demnach zwar als Risiko für die Entwicklung einer BPD angesehen [160, 174, 201], jedoch herrscht bei weitem noch keine Einigkeit darüber, ob eine Flüssigkeitsrestriktion in den ersten Lebenstagen bei sehr kleinen Frühgeborenen eine sichere präventive Maßnahme zur Vermeidung eines pathologischen pulmonalen Outcomes und damit einer BPD darstellt [78].

In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend sowohl in den nationalen wie auch in den internationalen neonatologischen Leitlinien auf eine restriktive Flüssigkeitsstrategie zur Vermeidung eines schlechteren pulmonalen Outcomes verwiesen [24, 56, 78, 114, 176].

Die „*Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*“ [24], erstmals erstellt im November 1996 und überarbeitet zuletzt im September 2003, beziehen nun auch die Flüssigkeitszufuhr in die Prävention der BPD mit ein. Unter Punkt 6 der Präventions-Richtlinien wird empfohlen, eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden mit der Begründung, dass eine restriktive Hydratation zu einer Verminderung der Mortalität ("Evidenz"-Grad I a) sowie tendenziell zu einem verminderten Auftreten einer BPD und damit einer Verbesserung des neonatalen pulmonalen Outcomes führe. Dabei wird insbesondere auf die oben mehrfach zitierte Arbeit von *Bell und Acarregui* [28] von 2007 und 2008 verwiesen.

Zurückhaltender in der Frage, inwieweit die Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie eine essentielle Rolle in der Pathogenese von RDS und BPD spielen, sind die *"Europäischen Consensus-Leitlinien"* von 2007 [176]. Begründung dafür sind die Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien, welche Evidenz basiert lediglich eine geringe Wahrscheinlichkeit erkennen lassen, dass eine Flüssigkeitsrestriktion einen positiven Effekt zur Vermeidung des Auftretens einer BPD habe, obwohl bei Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr durchaus eine negative Wirkung auf das neonatale pulmonale Outcome nachweisbar sei.

Die Verbesserung der neonatalen Versorgung insgesamt wie insbesondere jene der Frühgeborenen hat auch Veränderungen der therapeutischen Strategien zum Inhalt. Dies ist nicht zuletzt ersichtlich aus den eben zitierten Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.

Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Quantifizierung der Flüssigkeitszufuhr von Frühgeborenen eine wichtige, evtl. sogar ursächliche Rolle bei der Entwicklung einer BPD dieser Kinder spielt.

Da die Gabe unterschiedlicher Flüssigkeitsmengen in der ersten Lebenswoche bei den sehr kleinen Frühgeborenen kontrovers diskutiert wird, sollte die vorliegende Untersuchung einen Beitrag leisten zur besseren Evaluierung der verschiedenen Flüssigkeitsregimes in den ersten sieben Lebenstagen.

10. Fragestellung und Arbeitshypothesen

Auf Grund der Literaturübersicht stellten sich für uns folgende Fragen bezüglich des Einsatzes unterschiedlicher Flüssigkeitsregimes in den ersten Lebenstagen kleiner Frühgeborener:

- haben Frühgeborene mit flüssigkeitsrestriktiver Behandlung ein besseres pulmonales Outcome als solche mit liberaler oder sogar erhöhter Flüssigkeitsgabe in der ersten Lebenswoche?
- wie sieht das pulmonale Outcome dieser Kinder am 28. Lebenstag, zum Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche und bei Entlassung aus?

Daraus ergaben sich folgende Arbeitshypothesen:

- I. Frühgeborene mit höherer, liberaler Flüssigkeitsaufnahme in der ersten Lebenswoche haben ein schlechteres pulmonales Outcome und entwickeln damit häufiger eine Bronchopulmonale Dysplasie als solche mit geringerer, restriktiver Flüssigkeitsaufnahme
- II. Bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (extremely low birth weight infants = ELBWI, birth weight < 1000 g) ist der Einfluss unterschiedlicher Flüssigkeitsregimes auf das pulmonale Outcome deutlicher ausgeprägt als bei Frühgeborenen mit „höherem“ Geburtsgewicht (1000 – 1500 g)
- III. Bei Frühgeborenen mit späterer BPD-Erkrankung spielt die Höhe der Flüssigkeitssubstitution eine grössere Rolle als bei Kindern ohne BPD-Entwicklung.

11. Patienten und Methoden

In die vorliegende retrospektive klinisch-statistische Untersuchung wurden alle 141 Früh- und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g = „very low birth weight infants“ (VLBWI) eingeschlossen, die in den Jahren 1999 bis 2003 in die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Zentrums für Kinderheilkunde am Klinikum Saarbrücken, Deutschland, aufgenommen und dort behandelt worden waren.

Nach entsprechender Vorinformation wurde von dem Vorsitzenden der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes ein formales Votum für die jetzt vorliegende retrospektive klinische Untersuchung als nicht erforderlich erachtet.

Eine Fallzahlplanung und damit eine Auswahl der Frühgeborenen wurde aus ethischen wie statistischen Gründen nicht vorgenommen.

18 Kinder entwickelten eine BPD. 21 Kinder verstarben. 102 Kinder überlebten ohne an einer BPD zu erkranken.

Eine Standardisierung der Flüssigkeitszufuhr bei schwer kranken, sehr kleinen Frühgeborenen unter 1500 bzw. unter 1000 g Geburtsgewicht ist nach unserem Dafürhalten wie nach den Angaben der pädiatrisch-neonatologischen Literatur höchst problematisch und damit schwer vertretbar. Eine solche Standardisierung war auch im untersuchten Kollektiv deshalb nicht vorgenommen worden.

Die BPD wurde definiert nach den *NIH-Consensus-Richtlinien* sowie den *Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)*.

Aus den Kurvenblättern der 141 Frühgeborenen erfasst und für jeden dieser Patienten dokumentiert wurde die kumulativ zugeführte Flüssigkeitsmenge, d.h. alle Volumina inklusive Bluttransfusionen und kolloidalen Lösungen zu den folgenden Zeitpunkten:

- in den ersten sieben Lebenstagen
- im Alter von 28 Tagen
- am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche
- bei Entlassung

Um die von uns aufgestellten Arbeitshypothesen entsprechend der Zielsetzung unserer Arbeit zu evaluieren, teilten wir die in die Studie eingeschlossenen Patienten zur besseren Diskriminierung in verschiedene Gruppen auf.

Wegen des erheblichen Unterschiedes im pulmonalen Outcome ist es in der Neonatologie - um zwei Stratifikationsgruppen zu bilden – Standard, bei den VLBW-Kindern die Gruppe der Neonaten unter 1000 g Geburtsgewicht als extrem kleine Frühgeborene (ELBWI) abzugrenzen.

Wir untersuchten in Gruppenvergleichen den Einfluss einer restriktiven versus liberalen kumulativen Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche auf das spätere pulmonale Outcome der Frühgeborenen im Alter von 28 Tagen sowie am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche und bei Entlassung, gemessen an den in *Tabelle 1* aufgeführten „pulmonalen Outcome-Kriterien“. Die Diagnose BPD wurde als „ja-nein-Variable“ erhoben und auch hier ein möglicher Einfluss von unterschiedlicher Volumensubstitution untersucht.

Weiterhin erfolgte aus den Kurvenblättern der 141 Frühgeborenen von jedem Patienten die Dokumentation der in *Tabelle 2* aufgeführten Variablen. Diese Daten wurden von uns ergänzend erhoben und dokumentiert, da es bei einer retrospektiven Studie wie der vorliegenden a priori nicht auszuschliessen war, dass äussere Einflussgrössen und Morbiditätscharakteristika die Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche beeinflusst haben könnten.

Diese Variablen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens bei den Kindern in den einzelnen Gruppen dokumentiert und die entstehenden Differenzen der einzelnen Gruppen auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft.

Neben der statistischen Analyse erarbeiteten wir eine deskriptive Analyse der klinischen VerlaufsvARIABLEN.

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war, neben den Gruppenvergleichen, Korrelationen zwischen der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche und dem pulmonalen Outcome der Kinder aufzuzeigen. Die Korrelationen zwischen der Flüssigkeitszufuhr und den in *Tabelle 1* aufgeführten "pulmonalen Outcome-Kriterien" wurden für die erste Lebenswoche (1.-7. Lebenstag) berechnet sowohl für alle Gewichtsklassen zusammen als auch getrennt für die einzelnen Gewichtgruppen.

Tabelle 1: Kriterien des pulmonalen Outcome ("pulmonale Outcome-Kriterien"):

SaO2 max	FiO2 max	FiO2 > 0,21 (O2-Abhängigkeit)
Apnoehäufigkeit	Bradykardiehäufigkeit	Atemfrequenz max
Beatmung (maschinell/+CPAP)	BPD	

Anmerkung zu Tabelle 1:

- SaO2 max: durchschnittliche maximale Sauerstoffsättigung in % zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten
- FiO2 max: durchschnittliche maximale Fraktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten
- FiO2 > 0,21 (O2-Abhängigkeit): bezieht sich als Variable O2-Abhängigkeit auf die Anzahl der Kinder, die zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten einen FiO2 über 0,21 aufwiesen
- Apnoehäufigkeit: Anzahl der im Monitoring erfassten Apnoen von über 20 Sekunden in 24 Stunden zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten
- Bradykardiehäufigkeit: Anzahl der Herzfrequenzabfälle unter 80/Minute in 24 Stunden zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten
- Atemfrequenz max: im Monitoring erfasste durchschnittliche maximale Anzahl an Atemzügen/Min zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten
- Beatmung (maschinell/+CPAP): bezieht sich als „ja-nein-Variable“ auf die Anzahl der Kinder, die zu den jeweiligen oben genannten Zeitpunkten maschinell beatmet worden sind bzw. eine CPAP-Therapie erhalten haben
- BPD: Bronchopulmonale Dysplasie. Bezieht sich als „ja-nein-Variable“ auf die Anzahl der Kinder, die an einer BPD erkrankten

Tabelle 2: Dokumentierte weitere Variablen:

Geburtsgewicht	Alter in Schwangerschaftstagen	Geschlecht
Tod und Todesursache	Geburtsmodus	pH-Wert im Nabelschnurblut bei Geburt
APGAR nach 1 Min.	APGAR nach 5 Min.	APGAR nach 10 Min.

Mittlerer APGAR = Mittelwert der Summe der APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Min.	maximaler Base-Exzess bei Geburt	Dauer und Art einer evtl. maschinellen Beatmung
Dauer einer evtl. CPAP-Therapie	minimaler FiO ₂ bei Geburt & maximaler FiO ₂ -Wert/Tag	Sauerstoffabhängigkeit, d.h. FiO ₂ > 0,21 über X Tage
maximale Atemfrequenz/Tag (Tag 1-7)	kardiorespiratorische Instabilität (Apnoen) (Tag 1-7)	kardiorespiratorische Instabilität (Bradykardien) (Tag 1-7)
präinatale Steroide erhalten	Surfactant erhalten	Theophyllin und/oder Coffein erhalten
Diuretika erhalten	durchgeführte Phototherapie	Röntgen in der ersten Lebenswoche
Respiratory-Distress-Syndrom (RDS) Grad I-IV & insgesamt	Retinopathia prämaturoorum (ROP)	Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)
Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	Intraventrikuläre Blutung (IVB)	Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)
Sepsis	Amnioninfektionssyndrom (AIS)	sonstige Infektionen (außer AIS)
Pneumonie	Antibiotika erhalten	Dystrophie
Herzfehler	Clinical risk index for babies (CRIB-Score)	Tage bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichtes
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen		

12. Einteilung der einzelnen Gruppen:

12.1 Einteilung nach Geburtsgewicht und Flüssigkeitszufuhr

Wir legten die Gruppengrenze gemäß der Definition "extremely low birth weight infants (ELBWI; birth weight < 1000 g)" [50] bei einem Geburtsgewicht von 1000 g fest; die so entstandenen beiden Gruppen nannten wir **Gruppe 1** (43 Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g) und **Gruppe 2** (98 Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 – 1500 g).

Eine weitere Aufspaltung der beiden Gruppen bestand darin, sie in je eine Gruppe mit *restriktiver* und eine Gruppe mit *liberaler Flüssigkeitszufuhr* in der ersten Lebenswoche zu unterteilen (Gruppe 1A und 1B bzw. 2A und 2B).

Die Grenze für die Einteilung der Flüssigkeitsgabe der jeweiligen Gruppe in „restriktiv“ oder „liberal“ wurde mit Hilfe des Mediansplits der mittleren Flüssigkeitszufuhr/kg KG/d in der ersten Lebenswoche der Kinder berechnet. Anschliessend erfolgte die Bestimmung der einzelnen Mittelwerte der Flüssigkeitszufuhr der jeweiligen Gruppen.

Die Differenz der Frühgeborenen in den Gruppen 1A und 1B sowie 2A und 2B (insgesamt 126 Kinder) gegenüber der Gesamtzahl der registrierten Kinder von 141 (Gruppe 1 und Gruppe 2) ergibt sich daraus, dass einige Kinder bereits nach dem ersten Lebenstag bzw. innerhalb der ersten Lebenswoche verstorben waren und somit nicht mehr in den Gruppenvergleich aufgenommen wurden.

12.2 Einteilung nach BPD und Flüssigkeitszufuhr

Zur Aufklärung möglicher Einflussfaktoren auf ein ungünstiges pulmonales Outcome der sehr kleinen Frühgeborenen unserer Kohorte von Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500 g verglichen wir eine Gruppe von Kindern, welche an einer BPD litten mit solchen, welche *nicht* an einer BPD erkrankten, wobei zu jedem

einzelnen Frühgeborenen, welches an einer BPD litt, ein Frühgeborenes, welches nicht an einer BPD erkrankte, als Kontrollpartner unter folgenden Kriterien gematcht wurde: gleiches Geburtsgewicht, gleicher Geburtsmodus, gleiches Alter in Schwangerschaftstagen, gleiches Geschlecht; wobei auf eine möglichst hohe Übereinstimmung der Kriterien zwischen dem an einer BPD erkrankten Frühgeborenen und den jeweiligen in Frage kommenden „Kontrollpartnern“ geachtet wurde.

Die Diagnose **BPD** wurde den jeweiligen Krankenakten entnommen entsprechend den eingangs erwähnten Definitionskriterien der internationalen Leitlinien als auch der Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Deutschland.

Wir erstellten zwei entsprechende Gruppen: **Gruppe 3** enthielt die 18 Neonaten, welche eine BPD entwickelt hatten und **Gruppe 4** schloss die gematchte Kontrollgruppe mit 18 Frühgeborenen, welche keine BPD entwickelt hatten, ein.

Eine weitere Unterteilung der beiden jeweiligen Gruppen erfolgte anhand des Medians der Flüssigkeitszufuhr in je eine Gruppe mit *restriktiver* und eine Gruppe mit *liberaler* Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche (Gruppe 3A und 3B sowie 4A und 4B). Anschliessend erfolgte die Bestimmung der einzelnen Mittelwerte der Flüssigkeitszufuhr der jeweiligen Gruppen.

13. Methoden der statistischen Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS.

Um Gruppenunterschiede zu untersuchen wurden zwei Klassen von statistischen Verfahren angewendet:

Zur Berechnung von Mittelwertunterschieden bzgl. metrischer Daten (mindestens intervallskaliert) wurden Varianzanalysen berechnet, während Häufigkeitsvergleiche für kategoriale Variablen (nominal- und ordinalskaliert) mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests durchgeführt wurden.

Zusammenhänge zwischen zwei experimentellen Variablen wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet (Pearson Produkt-Moment Korrelation).

Für die signifikanten Ergebnisse werden die relevanten statistischen Kennwerte teilweise berichtet (F/χ^2 -Wert, Freiheitsgrade, Korrelationskoeffizient und Signifikanz).

Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (5% Irrtumswahrscheinlichkeit) gewählt. Darüber hinaus werden marginal signifikante Tendenzen bis $p < 0,10$ aufgeführt.

14. Ergebnisse:

Bei unseren Untersuchungen über das pulmonale Outcome unserer sehr kleinen Frühgeborenen mit Geburtsgewichten < 1500 g am 28. Lebenstag und zu Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche sowie bei Entlassung fanden sich bei dem Vergleich der von uns eingeteilten Gruppen (pulmonales Outcome und differenzierte Flüssigkeitsstrategie) zum Teil signifikante Unterschiede und Korrelationen. Dabei bestätigten unsere Ergebnisse im wesentlichen die in der neueren Literatur berichteten Resultate bezüglich eines eventuellen Zusammenhangs zwischen pulmonalem Outcome sehr kleiner Frühgeborener und ihrem Flüssigkeitssupport während der ersten Lebenswoche sowie den sich daraus ableitenden aktuellen Therapieoptionen, wie sie sich z.B. in den Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin wiederfinden.

Bei dem Vergleich der Gruppen 1 und 2 wurden wegen der unterschiedlichen Größe der beiden Gruppen die Berechnungen an die jeweilige Gruppengröße angepasst.

Der Median der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche der Kinder der **Gruppe 1** (Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g) lag bei 114 ml/kgKG/d. Der **Mittelwert (M)** der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie (Gruppe **1A**) lag bei **106 ml/kg KG/d**, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe (Gruppe **1B**) lag bei **M = 135 ml/kg KG/d**. Aus der Berechnung dieser Mittelwerte ergibt sich, dass sich die beiden Gruppen 1A und 1B signifikant unterscheiden ($p < 0,05$).

Der Median der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche der Kinder der **Gruppe 2** (Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 – 1500 g) lag bei 112 ml/kg KG/d. Der **Mittelwert (M)** der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie (Gruppe **2A**) lag bei **104 ml/kg KG/d**, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe (Gruppe **2B**) lag bei **M = 123 ml/kg KG/d**. Aus der Berechnung dieser Mittelwerte ergibt sich, dass sich die beiden Gruppen 2A und 2B signifikant unterscheiden ($p < 0,0001$).

Der Median der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche der Kinder der **Gruppe 3** (Kinder, welche an einer BPD erkrankt waren) lag bei 113 ml/kg KG/d. Der **Mittelwert (M)** der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie (Gruppe **3A**) lag bei **101 ml/kg KG/d**, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe (Gruppe **3B**) lag bei **M = 120 ml/kg KG/d**. Aus der Berechnung dieser Mittelwerte ergibt sich, dass sich die beiden Gruppen 3A und 3B im Vergleich signifikant unterscheiden ($p < 0,001$).

Der Median der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche der Kinder der **Gruppe 4** (Kinder, die nicht an einer BPD erkrankt waren) lag bei 111 ml/kg KG/d. Der **Mittelwert (M)** der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher restriktiver Volumenstrategie (Gruppe **4A**) lag bei **105 ml/kg KG/d**, der Mittelwert der Flüssigkeitszufuhr der Kinder mit eher liberaler Volumengabe (Gruppe **4B**) lag bei **M = 127 ml/kg KG/d**. Aus der Berechnung dieser Mittelwerte ergibt sich, dass sich die beiden Gruppen 4A und 4B signifikant unterscheiden ($p < 0,01$).

Die Mediantrennung wurde aus praktisch-statistischen Gründen gewählt. Eine Standard-Vergleichsvorgabe wurde verworfen, da bei steigendem Flüssigkeitsbedarf der Frühgeborenen in der ersten Lebenswoche ein konservatives Flüssigkeitsregime von einem zurückhaltenden Vorgehen schlecht zu differenzieren ist. So sollen z.B. zur Prophylaxe eines manifesten Ductus arteriosus Botalli am 7. Lebenstag nicht mehr als 130 ml pro Kilogramm Körpergewicht an Flüssigkeitszufuhr erreicht werden. Dies würde im Gesamtverlauf zu einer Zufuhr von 110 ml pro kg KG pro Tag im Durchschnitt in der ersten Lebenswoche führen.

Die von uns gewählten und mathematisch sich ergebenden Mediane der Tagesvolumina liegen demnach im Bereich der normalen, Lehrbuch-mäßigen Flüssigkeitszufuhr eines unkomplizierten Frühgeborenen. Ein- und Ausfuhrbilanzen bei diesen Kindern sind äußerst restriktiv zu handhaben und zudem angesichts der eingesetzten Methoden sehr ungenau.

Die hieraus resultierende genaue Gruppeneinteilung wird im Folgenden in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht und Flüssigkeitszufuhr

<u>Gruppe</u>	<u>Beschreibung</u>
Gruppe 1	Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g
Gruppe 1A	Kinder, die weniger als 114 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 106 ml/kg KG/d)
Gruppe 1B	Kinder, die mehr als 114 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 135 ml/kg KG/d)
Gruppe 2	Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1500 g
Gruppe 2A	Kinder, die weniger als 112 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 104 ml/kg KG/d)
Gruppe 2B	Kinder, die mehr als 112 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 123 ml/kg KG/d)

Gruppe 1 enthielt 43 Frühgeborene. Es wurden jedoch nur die 35 Frühgeborenen in die „Outcome-Berechnungen“ mit eingeschlossen, die die erste Lebenswoche überlebten. Auch in die Aufteilung der Kinder in Gruppen mit „restriktiver vs liberaler“ Flüssigkeitszufuhr wurden nur die Kinder einer Untergruppe zugeordnet, die die erste Lebenswoche überlebten, davon 18 Kinder in der Untergruppe **1A** und 17 Kinder in der Untergruppe **1B**.

Gruppe 2 umfasste 98 Frühgeborene. Es wurden jedoch nur die 91 Frühgeborenen in die „Outcome-Berechnungen“ mit eingeschlossen, die die erste Lebenswoche überlebten. Auch in die Aufteilung der Kinder in Gruppen mit „restriktiver vs liberaler“ Flüssigkeitszufuhr wurden nur die Kinder einer Untergruppe zugeordnet, die die erste Lebenswoche überlebten, davon 45 Kinder in der Untergruppe **2A** und 46 Kinder in der Untergruppe **2B**.

Die Differenz der Frühgeborenen in den Untergruppen 1A und 1B sowie 2A und 2B (126 Kinder) gegenüber der Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe 1 sowie 2 bzw. der Gesamtheit der registrierten Kinder von 141 ergibt sich wie bereits erwähnt daraus, dass einige Kinder bereits nach dem ersten Lebenstag bzw. innerhalb der ersten Lebenswoche verstorben waren und somit nicht mehr in den Gruppenvergleich zu den angegebenen Messzeitpunkten aufgenommen werden konnten.

Tabelle 4: Gruppeneinteilung nach BPD und Flüssigkeitszufuhr

Gruppe	Beschreibung
Gruppe 3	Kinder, welche eine BPD entwickelten
Gruppe 3A	Kinder, die weniger als 113 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 101 ml/kg KG/d)
Gruppe 3B	Kinder, die mehr als 113 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 120 ml/kg KG/d)
Gruppe 4	Gematchte Kinder, die KEINE BPD entwickelten
Gruppe 4A	Kinder, die weniger als 111 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 105 ml/kg KG/d)
Gruppe 4B	Kinder, die mehr als 111 ml Flüssigkeit/kg KG/d in der ersten Lebenswoche erhalten hatten (M = 127 ml/kg KG/d)

Gruppe 3 umfasste 18 Frühgeborene, davon je 9 in *Gruppe 3A* und *3B*.

Gruppe 4 umfasste 18 Frühgeborene, davon je 9 in *Gruppe 4A* und *4B*.

14.1 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung des Geburtsgewichtes

14.1.1 Geburtsgewicht < 1000 g vs 1000 – 1500 g

Tabelle 5.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“

Kinder < 1000 g vs Kinder 1000 – 1500 g			
Gruppe 1 (< 1000 g) mit 35 Kindern versus Gruppe 2 (1000 - 1500 g) mit 91 Kindern			
Variable	M Gruppe 1	M Gruppe 2	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,29	99,78	= 0,001
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,58	99,87	= 0,02
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	99,38	99,98	< 0,001
FiO ₂ max Tag 28	0,29	0,22	< 0,001
FiO ₂ max 36. Wo.	0,25	0,21	< 0,001
FiO ₂ max bei Entlass.	0,28	0,22	= 0,002
Anzahl Apnoen/Kind Tag 28	5,96	1,04	< 0,001
Anzahl Apnoen/Kind 36. Wo.	0,44	0,22	= 0,46
Anzahl Apnoen/Kind bei Entlass.	0,65	0,00	= 0,001
Anzahl Bradykardien/Kind Tag 28	5,67	1,58	< 0,001
Anzahl Bradykardien/Kind 36. Wo.	1,20	0,27	= 0,001
Anzahl Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,23	0,04	= 0,13
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	66,57	56,34	< 0,001
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	58,64	54,77	= 0,02
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	52,16	50,04	= 0,15
Variable	n Gruppe 1	n Gruppe 2	p
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 Tag 28</i>	12	9	< 0,001
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 36. Wo.</i>	5	2	< 0,01
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 bei Entlass.</i>	0	1	= 0,59
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28</i>	24	29	< 0,001
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.</i>	13	9	< 0,001
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.</i>	7	4	< 0,001
<i>Anzahl Kinder mit BPD</i>	11	7	n.s.

Anmerkung zu Tabelle 5.1: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 1 und 2 zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 5.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder < 1000 g vs Kinder 1000 – 1500 g			
Gruppe 1 (< 1000 g) mit 43 Kindern			
versus			
Gruppe 2 (1000 – 1500 g) mit 98 Kindern			
Variable	M Gruppe 1	M Gruppe 2	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	190	216	< 0,001
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,31	7,30	n.s.
Mittlerer APGAR	7,23	8,04	= 0,01
BE max bei Geburt	-4,92	-3,77	n.s.
Tage maschinell beatmet [d]	7,21	1,65	< 0,001
Tage CPAP [d]	3,05	1,58	= 0,07
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	4,38	1,96	< 0,001
FiO2 min bei Geburt	0,30	0,27	n.s.
Tage mit FiO2 > 0,21	24,93	8,85	< 0,001
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	62,97	65,24	n.s.
Anzahl der Apnoen proTag (Tag1-7)	7,65	6,04	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	11,05	11,58	n.s.
CRIB-Score	5,85	1,47	< 0,001
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	13	12	n.s.
Krankenhaustage [d]	59	53	n.s.
Variable	n Gruppe 1	n Gruppe 2	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 21 m: 22	w: 42 m: 56	n.s. n.s.
<i>Verstorben</i>	15	6	= 0,05
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 6 2: 36 3: 1	1: 9 2: 88 3: 1	n.s. n.s. n.s.
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	18	52	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	22	15	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	24	46	n.s.
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	12	3	= 0,02
<i>Phototherapie erhalten</i>	16	46	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	30	46	n.s.
<i>Antibiotika erhalten</i>	36	73	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 9 II: 7 III: 11 IV: 10 5: 37	I: 39 II: 7 III: 10 IV: 6 5: 62	< 0,001 n.s. n.s. n.s. = 0,01
<i>ROP</i>	15	18	n.s.
<i>NEC</i>	1	3	n.s.
<i>PVL</i>	1	2	n.s.
<i>IVB</i>	11	7	n.s.
<i>PDA</i>	8	5	n.s.
<i>Sepsis</i>	18	21	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 1</i>	<i>n Gruppe 2</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	5	8	<i>n.s.</i>
<i>V.a. AIS</i>	5	13	<i>n.s.</i>
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	25	50	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	3	4	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	3	15	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	20	49	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	11	10	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle 5.2: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweilige Variable. Es werden die beiden Gruppen 1 und 2 verglichen.

Die Gruppengrößen verringerten sich bis zum 28. Lebenstag, da einige Kinder bereits in den ersten Lebenstagen/-wochen verstorben waren.

Im Vergleich hinsichtlich der „pulmonalen Outcome-Kriterien“ bei den Kindern < 1000 g Geburtsgewicht (Gruppe 1) vs 1000 – 1500 g Geburtsgewicht (Gruppe 2) zeigten sich *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 1 zeigten an allen drei Messzeitpunkten im Durchschnitt eine niedrigere maximale Sauerstoffsättigung
- die Kinder der Gruppe 1 zeigten an allen drei Messzeitpunkten im Durchschnitt einen höheren maximalen FiO₂
- die Kinder der Gruppe 1 zeigten an zwei Messzeitpunkten (im Alter von 28 Tagen und bei Entlassung) im Durchschnitt eine höhere kardiorespiratorische Instabilität (höhere durchschnittliche Anzahl von Apnoen)
- die Kinder der Gruppe 1 zeigten an zwei Messzeitpunkten (im Alter von 28 Tagen und am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche) im Durchschnitt eine höhere kardiorespiratorische Instabilität (höhere durchschnittliche Anzahl von Bradykardien)
- die Kinder der Gruppe 1 zeigten an zwei Messzeitpunkten (im Alter von 28 Tagen und am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche) im Durchschnitt eine höhere maximale Atemfrequenz/Min
- in der Gruppe 1 zeigten mehr Kinder an zwei Messzeitpunkten (im Alter von 28 Tagen und am Beginn der 36. Lebenswoche) einen FiO₂ > 0,21

- in der Gruppe 1 mussten mehr Kinder an zwei Messzeitpunkten (am Beginn der 36. Lebenswoche und bei Entlassung) beatmet (maschinell + CPAP) werden
- in der Gruppe 1 mussten weniger Kinder im Alter von 28 Tagen beatmet werden

Im Vergleich hinsichtlich der „dokumentierten weiteren Variablen“ bei den Kindern < 1000 g Geburtsgewicht (Gruppe 1) vs Kinder zwischen 1000 - 1500 g Geburtsgewicht (Gruppe 2) zeigten sich *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 1 zeigten im Durchschnitt ein niedrigeres Alter bei Geburt in Schwangerschaftstagen und einen niedrigeren mittleren APGAR-Wert
- die Kinder der Gruppe 1 zeigten im Durchschnitt eine länger dauernde maschinelle Beatmung und mehr Beatmungstage (maschinell + CPAP) vom 1.-7. Lebenstag, eine längere Sauerstoffabhängigkeit und einen höheren CRIB-Score
- in der Gruppe 1 erhielten mehr Kinder vom 1.-7. Lebenstag Diuretika
- in der Gruppe 1 erkrankten weniger Kinder an einem RDS, besonders RDS I. Grades

Es bestand eine *Tendenz zur Signifikanz* zwischen den Gruppen 1 und 2:

- die Kinder der Gruppe 1 zeigten im Durchschnitt eine länger dauernde CPAP-Therapie
- in der Gruppe 1 verstarben mehr Kinder

Es zeigte sich hier die selbstverständliche klinische wie theoretische Annahme bestätigt, dass bei der Untersuchung Frühgeborener strikt auf eine Differenzierung zwischen ELBWI und VLBWI zu achten ist.

14.2 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung von Geburtsgewicht und Flüssigkeitszufuhr

14.2.1 Geburtsgewicht < 1000 g, restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr

Tabelle 6.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“

Kinder < 1000 g (Gruppe 1)			
Gruppe 1A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 18 Kindern			
versus			
Gruppe 1B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 17 Kindern			
Variable	M Gruppe 1A	M Gruppe 1B	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,15	99,42	= 0,42
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,50	99,73	= 0,50
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	99,46	99,58	= 0,72
FiO ₂ max Tag 28	0,31	0,25	= 0,18
FiO ₂ max 36. Wo.	0,27	0,23	= 0,30
FiO ₂ max bei Entlass.	0,30	0,21	= 0,21
Apnoen/Kind Tag 28	4,00	3,58	= 0,86
Apnoen/Kind 36. Wo.	0,67	0,25	= 0,47
Apnoen/Kind bei Entlass.	0,29	0,00	= 0,35
Bradykardien/Kind Tag 28	5,75	3,00	= 0,17
Bradykardien/Kind 36. Wo.	2,08	0,42	= 0,08
Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,21	0,00	= 0,35
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	74,15	56,67	= 0,02
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	59,17	57,67	= 0,66
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	51,21	51,86	= 0,77
Variable	n Gruppe 1A	n Gruppe 1B	p
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 Tag 28	13	11	= 0,86
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 36. Wo.	9	4	= 0,05
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 bei Entlass.	5	2	= 0,18
Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28	9	3	= 0,05
Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.	2	2	= 0,62
Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.	0	0	--
Anzahl Kinder mit BPD	5	5	n.s.

Anmerkung zu Tabelle 6.1: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
 Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 1A und 1B zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 6.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder < 1000 g (Gruppe 1)			
Gruppe 1A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 18 Kindern versus Gruppe 1B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 17 Kindern			
Variable	M Gruppe 1A	M Gruppe 1B	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	192,76	192,47	n.s.
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,32	7,33	n.s.
Mittlerer APGAR	7,28	7,92	n.s.
BE max bei Geburt	-4,06	-3,04	n.s.
Tage maschinell beatmet [d]	6,17	6,76	n.s.
Tage CPAP [d]	3,24	2,53	n.s.
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	2,93	5,00	< 0,05
FiO2 min bei Geburt	0,32	0,26	n.s.
Tage mit FiO2 > 0,21	30,17	20,94	n.s.
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	64,84	63,54	n.s.
Anzahl der Apnoen pro Tag (Tag1-7)	8,22	9,30	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	9,39	16,30	n.s.
CRIB-Score	5,63	5,00	n.s.
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	11,69	14,08	n.s.
Krankenhaustage [d]	66,22	65,82	n.s.
Variable	n Gruppe 1A	n Gruppe 1B	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 11 m: 7	w: 7 m: 10	n.s. n.s.
<i>Verstorben</i>	5	4	n.s.
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 3 2: 15 3: 0	1: 1 2: 15 3: 1	n.s. n.s. n.s.
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	9	7	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	11	5	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	10	12	n.s.
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	6	2	n.s.
<i>Phototherapie erhalten</i>	5	10	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	16	14	n.s.
<i>Antibiotika erhalten</i>	15	16	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 3 II: 2 III: 9 IV: 2 5: 16	I: 5 II: 4 III: 1 IV: 3 5: 13	n.s. n.s. = 0,01 n.s. n.s.
<i>ROP</i>	9	4	n.s.
<i>NEC</i>	0	1	n.s.
<i>PVL</i>	0	1	n.s.
<i>IVB</i>	3	4	n.s.
<i>PDA</i>	2	1	n.s.
<i>Sepsis</i>	8	6	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 1A</i>	<i>n Gruppe 1B</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>n.s.</i>
<i>V.a. AIS</i>	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>n.s.</i>
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	<i>12</i>	<i>8</i>	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	<i>12</i>	<i>8</i>	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle 6.2: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweilige Variable. Es werden die beiden Gruppen 1A und 1B verglichen.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder < 1000 g Geburtsgewicht anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“ zeigten sich in den Untergruppen 1A und 1B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 1A zeigten im Durchschnitt eine höhere maximale Atemfrequenz/Min (M gerundet = 74 Atemzüge/Min) im Alter von 28 Tagen als die der Gruppe 1B (M gerundet = 57 Atemzüge/Min)
→ $F(1,24) = 6,56, p = 0,02$

Es bestand eine *Tendenz zur Signifikanz* zwischen den Gruppen 1A und 1B:

- die Kinder der Gruppe 1A zeigten im Durchschnitt eine höhere Anzahl von Bradykardien (M = 2,08 Bradykardien/Kind) am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche als die der Gruppe 1B (M = 0,42 Bradykardien/Kind)
→ $F(1,23) = 3,28, p = 0,08$
- in der Gruppe 1A zeigten mehr Kinder (n = 9) einen $FiO_2 > 0,21$ am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche als in der Gruppe 1B (n = 4)
→ $\chi^2(1) = 3,85, p = 0,05$
- in der Gruppe 1A mussten mehr Kinder (n = 9) im Alter von 28 Tagen beatmet (maschinell + CPAP) werden als in der Gruppe 1B (n = 3)
→ $\chi^2(1) = 3,77, p = 0,05$

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder < 1000 g Geburtsgewicht anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“ zeigten sich in den Untergruppen 1A und 1B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 1A benötigten im Durchschnitt eine kürzer dauernde Beatmung (maschinell + CPAP) vom 1.-7. Lebenstag (M gerundet = 3 Tage) als die der Gruppe 1B (M = 5 Tage)
→ $F(1,29) = 4,51, p < 0,05$
- in der Gruppe 1A erkrankten mehr Kinder (n = 9) an einem RDS III. Grades als in der Gruppe 1B (n = 1)
→ $\chi^2(1) = 6,40, p = 0,01$

14.2.2 Geburtsgewicht von 1000 - 1500 g, restriktive vs höhere Flüssigkeitszufuhr

Tabelle 7.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“

Kinder 1000 - 1500 g (Gruppe 2)			
Gruppe 2A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 45 Kindern			
versus			
Gruppe 2B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 46 Kindern			
Variable	M Gruppe 2A	M Gruppe 2B	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,64	99,90	= 0,05
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,81	99,93	= 0,24
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	99,98	99,98	= 0,97
FiO ₂ max Tag 28	0,22	0,22	= 0,80
FiO ₂ max 36. Wo.	0,21	0,21	= 0,48
FiO ₂ max bei Entlass.	0,22	0,21	= 0,35
Apnoen/Kind Tag 28	1,05	1,00	= 0,95
Apnoen/Kind 36. Wo.	0,19	0,28	= 0,75
Apnoen/Kind bei Entlass.	0,00	0,00	= 0,99
Bradykardien/Kind Tag 28	1,02	1,98	= 0,26
Bradykardien /Kind 36. Wo.	0,33	0,17	= 0,25
Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,00	0,09	= 0,32
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	56,58	56,79	= 0,92
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	55,10	54,66	= 0,78
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	48,79	51,32	= 0,12
Variable	n Gruppe 2A	n Gruppe 2B	p
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 Tag 28	15	14	= 0,82
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 36. Wo.	6	3	= 0,31
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 bei Entlass.	3	1	= 0,32
Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28	6	3	= 0,20
Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.	1	1	= 0,99
Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.	1	0	= 0,32
Anzahl Kinder mit BPD	4	3	n.s.

Anmerkung zu Tabelle 7.1: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 2A und 2B zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 7.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder 1000 – 1500 g (Gruppe 2)			
Gruppe 2A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 45 Kindern			
versus			
Gruppe 2B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 46 Kindern			
Variable	M Gruppe 2A	M Gruppe 2B	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	217,93	215,02	n.s.
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,30	7,30	n.s.
Mittlerer APGAR	8,02	8,17	n.s.
BE max bei Geburt	-3,86	-3,44	n.s.
Tage maschinell beatmet [d]	1,98	1,28	n.s.
Tage CPAP [d]	1,84	1,43	n.s.
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	1,80	2,02	n.s.
FiO2 min bei Geburt	0,26	0,26	n.s.
Tage mit FiO2 > 0,21	8,56	7,96	n.s.
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	66,18	64,79	n.s.
Anzahl der Apnoen pro Tag(Tag1-7)	5,20	6,91	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	9,62	12,46	n.s.
CRIB-Score	1,33	1,34	n.s.
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	11,83	12,93	n.s.
Krankenhaustage [d]	53,27	53,09	n.s.
Variable	n Gruppe 2A	n Gruppe 2B	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 22 m: 23	w: 15 m: 31	n.s. = 0,02
<i>Verstorben</i>	2	2	n.s.
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 8 2: 36 3: 1	1: 1 2: 45 3: 0	= 0,02 n.s. n.s.
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	21	26	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	8	5	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	21	21	n.s.
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	1	2	n.s.
<i>Phototherapie erhalten</i>	20	25	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	25	23	n.s.
<i>Antibiotika-Gabe</i>	33	34	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 16 II: 4 III: 6 IV: 3 5: 29	I: 22 II: 2 III: 3 IV: 3 5: 30	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
<i>ROP</i>	7	11	n.s.
<i>NEC</i>	1	1	n.s.
<i>PVL</i>	2	0	n.s.
<i>IVB</i>	2	4	n.s.
<i>PDA</i>	2	2	n.s.
<i>Sepsis</i>	7	12	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 2A</i>	<i>n Gruppe 2B</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	4	3	<i>n.s.</i>
<i>V.a. AIS</i>	6	7	<i>n.s.</i>
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	0	3	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	2	2	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	8	6	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	25	20	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	6	3	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle 7.2: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweilige Variable. *Kursiv* dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. Es werden die beiden Gruppen 2A und 2B verglichen.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder von 1000 – 1500 g Geburtsgewicht anhand der „pulmonalen Outcome-Variablen“ zeigte sich in den Untergruppen 2A und 2B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) eine *Tendenz zur Signifikanz*:

- die Kinder der Gruppe 2A zeigten im Durchschnitt eine geringere maximale Sauerstoffsättigung (M = 99,64 %) im Alter von 28 Tagen als die der Gruppe 2B (M = 99,90 %)
 - $F(1,82) = 3,87, p = 0,05$.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder von 1000 – 1500 g Geburtsgewicht anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“ zeigten sich in den Untergruppen 2A und 2B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) *signifikante* Differenzen:

- in der Gruppe 2A waren weniger männliche Kinder (n = 23) als in der Gruppe 2B (n = 31)
 - $\chi^2(1) = 5,57, p = 0,02$
- in der Gruppe 2A wurden mehr Kinder spontan geboren (n = 8) als in Gruppe 2B (n = 1)
 - $\chi^2(1) = 5,44, p = 0,02$

14.3 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung einer BPD

14.3.1 Kinder mit BPD vs Kinder ohne BPD

Tabelle 8.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien

Kinder mit vs Kinder ohne BPD			
Gruppe 3 (Kinder mit BPD) mit 18 Kindern			
versus			
Gruppe 4 (Kinder ohne BPD) mit 18 Kindern			
Variable	M Gruppe 3	M Gruppe 4	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,35	99,20	= 0,63
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,41	99,75	= 0,35
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	99,63	99,89	= 0,40
FiO ₂ max Tag 28	0,31	0,26	= 0,18
FiO ₂ max 36. Wo.	0,26	0,23	= 0,50
FiO ₂ max bei Entlass.	0,21	0,23	= 0,14
Apnoen/Kind Tag 28	8,00	3,18	= 0,12
Apnoen/Kind 36. Wo.	1,35	0,60	= 0,47
Apnoen/Kind bei Entlass.	0,00	0,82	= 0,22
Bradykardien/Kind Tag 28	9,19	0,73	= 0,01
Bradykardien/Kind 36. Wo.	0,94	1,50	= 0,54
Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,00	0,00	= 1,00
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	72,76	62,55	= 0,16
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	61,88	59,67	= 0,58
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	50,56	51,50	= 0,68
Variable	n Gruppe 3	n Gruppe 4	p
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 Tag 28	17	8	< 0,05
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 36. Wo.	13	5	= 0,15
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 bei Entlass.	7	2	= 0,26
Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28	10	4	= 0,17
Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.	5	2	= 0,56
Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.	1	0	= 0,43

Anmerkung zu Tabelle : M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
 Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 3 und 4 zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 8.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder mit BPD vs Kinder ohne BPD			
Gruppe 3 (Kinder mit BPD) mit 18 Kindern			
versus			
Gruppe 4 (Kinder ohne BPD) mit 18 Kindern			
Variable	M Gruppe 3	M Gruppe 4	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	193	199	n.s.
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,31	7,30	n.s.
Mittlerer APGAR	7,64	7,37	n.s.
BE max bei Geburt	-5,72	-5,08	n.s.
Tage maschinell beatmet [d]	11,8	5,6	n.s.
Tage CPAP [d]	7,1	2,0	= 0,03
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	5,50	3,38	< 0,05
FiO2 min bei Geburt	0,34	0,27	n.s.
Tage mit FiO2 > 0,21	51,17	10,89	< 0,001
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	70,18	63,72	n.s.
Anzahl der Apnoen pro Tag (Tag1-7)	7,06	5,89	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	11,33	10,28	n.s.
CRIB-Score	5,3	5,2	n.s.
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	16	14	n.s.
Krankenhaustage [d]	91	46	< 0,001
Variable	n Gruppe 3	n Gruppe 4	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 5 m: 13	w: 10 m: 8	n.s. = 0,06
<i>Verstorben</i>	0	7	--
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 4 2: 13 3: 1	1: 1 2: 17 3: 0	n.s. n.s. n.s.
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	8	10	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	12	6	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	15	6	= 0,05
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	8	1	= 0,02
<i>Phototherapie erhalten</i>	6	6	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	16	14	n.s.
<i>Antibiotika erhalten</i>	18	15	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 2 II: 3 III: 7 IV: 5 5: 17	I: 2 II: 4 III: 3 IV: 4 5: 13	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
<i>ROP</i>	9	8	n.s.
<i>NEC</i>	0	1	--
<i>PVL</i>	1	0	--
<i>IVB</i>	3	7	n.s.
<i>PDA</i>	3	4	n.s.
<i>Sepsis</i>	8	8	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 3</i>	<i>n Gruppe 4</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>--</i>
<i>V.a. AIS</i>	<i>5</i>	<i>0</i>	<i>--</i>
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	<i>14</i>	<i>9</i>	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	<i>7</i>	<i>10</i>	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	<i>4</i>	<i>7</i>	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle : M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 3 und 4 verglichen.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder, die eine BPD entwickelten (Gruppe 3), und den Kindern, gematcht, die keine BPD entwickelten (Gruppe 4), ohne weitere Berücksichtigung der in der ersten Lebenswoche verabreichten Flüssigkeitsmenge, anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“ zeigten sich *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 3 zeigten im Durchschnitt eine höhere Anzahl von Bradykardien (M = 9,19 Bradykardien/ Kind) im Alter von 28 Tagen und somit eine höhere kardiorespiratorische Instabilität als die der Gruppe 4 (M = 0,73 Bradykardien/ Kind)
→ $F(1,26) = 7,27, p = 0,01$
- in der Gruppe 3 zeigten mehr Kinder einen $FiO_2 > 0,21$ (n = 17) im Alter von 28 Tagen als in der Gruppe 4 (n = 8)
→ $\chi^2(1) = 5,24, p < 0,05$

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder, die eine BPD entwickelten (Gruppe 3), und den Kindern, gematcht, die keine BPD entwickelten (Gruppe 4), ohne weitere Berücksichtigung der in der ersten Lebenswoche verabreichten Flüssigkeitsmenge, anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“ zeigten sich *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 3 benötigten im Durchschnitt eine länger dauernde CPAP-Therapie (M gerundet = 7 Tage) als die der Gruppe 4 (M = 2 Tage)
→ $F(1,32) = 5,14, p = 0,03$

- die Kinder der Gruppe 3 benötigten im Durchschnitt eine länger dauernde maschinelle Beatmung (M gerundet = 6 Tage) vom 1.-7. Lebenstag als die der Gruppe 4 (M gerundet = 3 Tage)
→ $F(1,30) = 4,27, p < 0,05$
- die Kinder der Gruppe 3 zeigten im Durchschnitt länger einen $FiO_2 > 0,21$ (M gerundet = 51 Tage) und somit eine längere O₂-Abhängigkeit als die der Gruppe 4 (M gerundet = 11 Tage)
→ $F(1,35) = 35,80, p < 0,001$
- in der Gruppe 3 mussten mehr Kinder Theophyllin oder Coffein erhalten (n = 15) als in der Gruppe 4 (n = 6)
→ $\chi^2(1) = 3,86, p = 0,05$
- in der Gruppe 3 mussten mehr Kinder Diuretika (n = 8) in der ersten Lebenswoche erhalten als in der Gruppe 4 (n = 1)
→ $\chi^2(1) = 5,44, p = 0,02$
- die Kinder der Gruppe 3 zeigten im Durchschnitt eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (M = 91 Tage) als die der Gruppe 4 (n = 46)
→ $F(1,35) = 23,69, p < 0,001$

Es bestand eine *Tendenz zur Signifikanz* zwischen den Gruppen 3 und 4:

- in der Gruppe 3 waren mehr männliche Kinder (n = 13) als in der Gruppe 4 (n = 8)
→ $\chi^2(1) = 3,56, p = 0,06$

14.4 Gruppenvergleich unter Berücksichtigung von BPD und Flüssigkeitszufuhr

14.4.1 Kinder mit BPD, restriktive vs liberale Flüssigkeitszufuhr

Tabelle 9.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“

Kinder mit BPD (Gruppe 3)			
Gruppe 3A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 9 Kindern			
versus			
Gruppe 3B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 9 Kindern			
Variable	M Gruppe 3A	M Gruppe 3B	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,22	99,50	= 0,43
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,50	99,33	= 0,73
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	99,88	99,38	= 0,27
FiO ₂ max Tag 28	0,30	0,31	= 0,93
FiO ₂ max 36. Wo.	0,27	0,25	= 0,66
FiO ₂ max bei Entlass.	0,21	0,21	= 1,00
Apnoen/Kind Tag 28	8,25	7,75	= 0,88
Apnoen/Kind 36. Wo.	1,25	1,44	= 0,89
Apnoen/Kind bei Entlass.	0,00	0,00	= 1,00
Bradykardien/Kind Tag 28	9,75	8,63	= 0,84
Bradykardien/Kind 36. Wo.	1,50	0,44	= 0,34
Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,00	0,00	= 1,00
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	76,67	68,38	= 0,45
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	58,25	65,11	= 0,12
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	47,86	52,67	= 0,06
Variable	n Gruppe 3A	n Gruppe 3B	p
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 Tag 28</i>	8	9	= 0,30
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 36. Wo.</i>	7	6	= 0,60
<i>Anzahl Kinder mit FiO₂ > 0,21 bei Entlass.</i>	3	4	= 0,77
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28</i>	6	4	= 0,34
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.</i>	1	4	= 0,11
<i>Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.</i>	1	0	= 0,27

Anmerkung zu Tabelle : M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
 Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 3A und 3B zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 9.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder mit BPD (Gruppe 3)			
Gruppe 3A (restriktive Flüssigkeit) mit 9 Kindern			
versus			
Gruppe 3B (liberale Flüssigkeit) mit 9 Kindern			
Variable	M Gruppe 3A	M Gruppe 3B	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	196	190	n.s.
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,27	7,34	= 0,06
Mittlerer APGAR	7,48	7,81	n.s.
BE max bei Geburt	-7,50	-3,93	= 0,05
Tage maschinell beatmet [d]	9,2	14,4	n.s.
Tage CPAP [d]	8,0	6,0	n.s.
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	5,78	5,22	n.s.
FiO2 min bei Geburt	0,35	0,32	n.s.
Tage mit FiO2 > 0,21	52,22	50,11	n.s.
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	70,98	69,37	n.s.
Anzahl der Apnoen pro Tag (Tag1-7)	10,00	4,11	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	10,89	11,78	n.s.
CRIB-Score	5,5	5,2	n.s.
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	13	19	= 0,06
Krankenhaustage [d]	91	91	n.s.
Variable	n Gruppe 3A	n Gruppe 3B	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 5 m: 4	w: 0 m: 9	n.s. n.s.
<i>Verstorben</i>	0	0	--
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 1 2: 8 3: 0	1: 3 2: 5 3: 1	n.s. n.s. --
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	5	3	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	6	6	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	8	7	n.s.
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	5	3	n.s.
<i>Phototherapie erhalten</i>	2	4	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	8	8	n.s.
<i>Antibiotika erhalten</i>	9	9	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 0 II: 1 III: 5 IV: 3 5: 9	I: 2 II: 2 III: 2 IV: 2 5: 8	-- n.s. n.s. n.s. n.s.
<i>ROP</i>	6	3	n.s.
<i>NEC</i>	0	0	--
<i>PVL</i>	0	1	--
<i>IVB</i>	1	2	n.s.
<i>PDA</i>	2	1	n.s.
<i>Sepsis</i>	4	4	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 3A</i>	<i>n Gruppe 3B</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>n.s.</i>
<i>V.a. AIS</i>	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>n.s.</i>
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	<i>8</i>	<i>6</i>	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 3A und 3B verglichen.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder, welche eine BPD entwickelten, anhand der „pulmonalen Outcome-Variablen“ zeigte sich in den Untergruppen 3A und 3B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) eine *Tendenz zur Signifikanz*:

- die Kinder der Gruppe 3A zeigten im Durchschnitt eine niedrigere maximale Atemfrequenz/Min (M gerundet = 45 Atemzüge/Min) bei Entlassung als die der Gruppe 3B (M gerundet = 53 Atemzüge/Min)
→ $F(1,15) = 4,13, p = 0,06$

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder, welche eine BPD entwickelten, anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“ zeigten sich in den Untergruppen 3A und 3B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) *signifikante* Differenzen:

- die Kinder der Gruppe 3A zeigten im Durchschnitt einen niedrigeren maximalen Base Exzess (M = -7,50) bei Geburt als die der Gruppe 3B (M = -3,93)
→ $F(1,17) = 4,68, p = 0,05$

Es bestand *eine Tendenz zur Signifikanz* zwischen den Gruppen 3A und 3B:

- die Kinder der Gruppe 3A zeigten im Durchschnitt einen niedrigeren pH-Wert im Nabelschnurblut bei Geburt ($M = 7,27$) als die der Gruppe 3B ($M = 7,34$)
→ $F(1,17) = 4,24, p = 0,06$
- die Kinder der Gruppe 3A erreichten im Durchschnitt früher wieder ihr Geburtsgewicht ($M = 13. \text{ Lebenstag}$) als die der Gruppe 3B ($M = 19. \text{ Lebenstag}$)
→ $F(1,15) = 4,16, p = 0,06$

14.4.2 Kinder ohne BPD, restriktive vs höhere Flüssigkeitszufuhr

Tabelle 10.1: Vergleich anhand der „pulmonalen Outcome-Kriterien“

Kinder ohne BPD (Gruppe 4)			
Gruppe 4A (restriktive Flüssigkeitszufuhr) mit 9 Kindern			
versus			
Gruppe 4B (liberale Flüssigkeitszufuhr) mit 9 Kindern			
Variable	M Gruppe 4A	M Gruppe 4B	p
SaO ₂ max Tag 28 [%]	99,17	99,25	= 0,90
SaO ₂ max 36. Wo. [%]	99,67	100,00	= 0,42
SaO ₂ max bei Entlass. [%]	100,00	99,67	= 0,17
FiO ₂ max Tag 28	0,27	0,24	= 0,49
FiO ₂ max 36. Wo.	0,25	0,21	= 0,37
FiO ₂ max bei Entlass.	0,21	0,24	= 0,27
Apnoen/Kind Tag 28	0,50	6,40	= 0,34
Apnoen/Kind 36. Wo.	1,00	0,00	= 0,45
Apnoen/Kind bei Entlass.	0,00	1,80	= 0,30
Bradykardien/Kind Tag 28	1,33	0,00	= 0,13
Bradykardien/Kind 36. Wo.	2,50	0,00	= 0,11
Bradykardien/Kind bei Entlass.	0,00	0,00	= 1,00
Atemfrequenz max Tag 28 [pro Min.]	64,33	60,40	= 0,60
Atemfrequenz max 36. Wo. [pro Min.]	63,83	51,33	= 0,08
Atemfrequenz max bei Entlass. [pro Min.]	49,40	53,60	= 0,30
Variable	n Gruppe 4A	n Gruppe 4B	p
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 Tag 28	4	4	= 0,73
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 36. Wo.	4	1	= 0,12
Anzahl Kinder mit FiO ₂ > 0,21 bei Entlass.	2	0	= 0,20
Anzahl Kinder mit Beatmung Tag 28	3	1	= 0,31
Anzahl Kinder mit Beatmung 36. Wo.	1	1	= 0,89
Anzahl Kinder mit Beatmung bei Entlass.	0	0	--

Anmerkung zu Tabelle 10.1: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 4A und 4B zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 10.2: Vergleich anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“

Kinder ohne BPD (Gruppe 4)			
Gruppe 4A (restriktive Flüssigkeit) mit 9 Kindern			
versus			
Gruppe 4B (liberale Flüssigkeit) mit 9 Kindern			
Variable	M Gruppe 4A	M Gruppe 4B	p
Alter in Schwangerschaftstagen [d]	199	200	n.s.
Nabelschnur-pH bei Geburt	7,31	7,30	n.s.
Mittlerer APGAR	7,11	7,63	n.s.
BE max bei Geburt	-4,54	-5,61	n.s.
Tage maschinell beatmet [d]	4,8	6,4	n.s.
Tage CPAP [d]	2,8	1,2	n.s.
Tage maschinell beatmet+CPAP (Tag1-7) [d]	4,43	2,17	n.s.
FiO2 min bei Geburt	0,30	0,24	n.s.
Tage mit FiO2 > 0.21	11,89	9,89	n.s.
Atemfrequenz max pro Tag (Tag1-7)	63,18	64,32	n.s.
Anzahl der Apnoen pro Tag (Tag1-7)	6,44	5,33	n.s.
Anzahl der Bradykardien pro Tag (Tag1-7)	7,78	12,78	n.s.
CRIB-Score	6.1	4.3	n.s.
Tage bis zum Wiedererreichen des Geb.Gew. [d]	13	15	n.s.
Krankenhaustage [d]	56	35	n.s.
Variable	n Gruppe 4A	n Gruppe 4B	p
<i>Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)</i>	w: 5 m: 4	w: 5 m: 4	n.s. n.s.
<i>Verstorben</i>	3	4	n.s.
<i>Geburtsmodus (1=spontan, 2=Sectio, 3=Notsectio)</i>	1: 1 2: 8 3: 0	1: 0 2: 9 3: 0	-- n.s. --
<i>Pränatale Steroide erhalten</i>	6	4	n.s.
<i>Surfactant erhalten</i>	4	2	n.s.
<i>Theophyllin/Coffein erhalten</i>	3	3	n.s.
<i>Diuretika (Tag1-7) erhalten</i>	0	0	--
<i>Phototherapie erhalten</i>	3	3	n.s.
<i>Röntgen Thorax erhalten</i>	7	7	n.s.
<i>Antibiotika erhalten</i>	8	7	n.s.
<i>RDS-Grade I-IV (5=RDS insges.)</i>	I: 0 II: 3 III: 2 IV: 2 5: 7	I: 2 II: 1 III: 1 IV: 2 5: 6	-- n.s. n.s. n.s. n.s.
<i>ROP</i>	5	3	n.s.
<i>NEC</i>	0	1	--
<i>PVL</i>	0	0	--
<i>IVB</i>	5	2	n.s.
<i>PDA</i>	2	2	n.s.
<i>Sepsis</i>	5	3	n.s.

<i>Variable</i>	<i>n Gruppe 4A</i>	<i>n Gruppe 4B</i>	<i>p</i>
<i>AIS</i>	0	0	--
<i>V.a. AIS</i>	0	0	--
<i>Infektionen (außer AIS)</i>	5	4	<i>n.s.</i>
<i>V.a. Infektionen (außer AIS)</i>	0	3	<i>n.s.</i>
<i>Pneumonie</i>	3	1	<i>n.s.</i>
<i>Dystrophie</i>	7	3	<i>n.s.</i>
<i>Herzfehler</i>	5	2	<i>n.s.</i>

Anmerkung zu Tabelle 10.2: M=Mittelwert, p=Signifikanzniveau, n=Anzahl der Kinder
Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte der jeweiligen Variablen pro Kind. *Kursiv* dargestellt ist die Anzahl der Kinder bezogen auf die jeweiligen Variablen. Es werden die beiden Gruppen 4A und 4B verglichen.

Bei dem Gruppenvergleich der Kinder, welche eine BPD entwickelten, anhand der „pulmonalen Outcome-Variablen“ zeigte sich in den Untergruppen 4A und 4B (restriktive versus liberale Flüssigkeitszufuhr) eine *Tendenz zur Signifikanz*:

- die Kinder der Gruppe 4A zeigten im Durchschnitt eine höhere maximale Atemfrequenz/Min (M gerundet = 64 Atemzüge/Min) am Beginn der 36. postkonzeptionellen Woche als die der Gruppe 4B (M gerundet = 51 Atemzüge/Min)

$$\rightarrow F(1,80) = 4,12, p = 0,08$$

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen 4A und 4B anhand der „dokumentierten weiteren Variablen“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

14.5 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen

Es zeigte sich in unseren Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen der Flüssigkeitszufuhr und der Variable maximale Sauerstoffsättigung bei der Gesamtheit unserer Kinder ($R = 0,290$, $p = 0,001$), ebenso wie bei den oben beschriebenen einzelnen Gruppen 1 ($R = 0,343$, $p = 0,024$) und 2 ($R = 0,222$, $p = 0,03$).

Eine negative Korrelation ergab sich zwischen der Flüssigkeitszufuhr und den Variablen FiO_2 max, Sauerstoffabhängigkeit von Tag 1-7 bei der Gruppe 2 ($R = - 0,284$, $p = 0,005$; $R = - 0,227$, $p = 0,027$). In letzterer zeigte sich auch eine negative Korrelation zwischen der Flüssigkeitszufuhr und der Beatmung ($R = - 0,219$, $p = 0,003$).

15. Diskussion

Die vorliegende Arbeit umfasst eine Gruppe von 141 Frühgeborenen mit Geburtsgewichten < 1500 g, welche in den Jahren 1999 bis 2003 in die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Zentrums für Kinderheilkunde am Klinikum Saarbrücken eingewiesen worden waren. Von diesen 141 Frühgeborenen verstarben 21 Kinder, 18 Kinder entwickelten eine BPD. Dies bedeutet, dass 12,77 % der Kinder < 1500 g Geburtsgewicht an einer Bronchopulmonalen Dysplasie erkrankten.

Ein Ziel unserer Arbeit orientierte sich an der Frage, ob bei retrospektiver Untersuchung der Abläufe einer klinischen Vorgehensweise herauszufinden wäre, ob eine restriktive Volumenstrategie bei der Aufzucht der sehr kleinen Frühgeborenen zur Verbesserung ihres pulmonalen Outcomes empfohlen werden muss. Mit unserer Arbeit ist sicherlich nicht zwingend eine mögliche Interpretation dahingehend zu belegen, dass ausschliesslich nur eine zurückhaltende Flüssigkeitszufuhr die Voraussetzung eines guten pulmonalen Outcomes darstellt. Es zeigt sich aber in der

internationalen pädiatrisch-neonatologischen Literatur wie auch nach unserer Untersuchung, dass pulmonale Outcome-Kriterien durch das Flüssigkeitsregime in der ersten Lebenswoche beeinflusst werden. Dieser Einfluss ist aber nicht so gross, dass er zu signifikanten Unterschieden bei allen von uns gemessenen Parametern führen würde.

In der von uns untersuchten Kohorte von Frühgeborenen < 1000 g (Gruppe 1) wurde nach Mediansplit die Grenze der Flüssigkeitszufuhr bei 114 ml/kg KG/d errechnet, wobei der Mittelwert der danach per definitionem „restriktiven“ Flüssigkeitsgabe bei $M = 106$ ml/kg KG/d lag. Bei der Gruppe 2 (Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 – 1500 g) lag die Grenze nach Mediansplit bei 112 ml/kg KG/d bzw. die „restriktive“ Volumengabe bei einem Mittelwert von $M = 104$ ml/kg KG/d. Diese Mittelwerte einer restriktiven Volumenstrategie bei Frühgeborenen liegen im vergleichbaren Durchschnitt einer in der Literatur angegebenen zurückhaltenden Flüssigkeitszufuhr bei der Aufzucht Frühgeborener, wie sie z.B. bei der Volumenstrategie für Neugeborene mit persistierendem Ductus arteriosus Botalli angegeben werden.

Inwieweit unterschiedliche Flüssigkeitsregimes bei Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht einen positiven oder eventuell auch negativen Einfluss auf das pulmonale Outcome und schließlich auf das Auftreten einer BPD haben könnten, kann nach unseren Vergleichsuntersuchungen aus dieser Kohorte von 141 Frühgeborenen insoweit beantwortet werden, dass einzelne signifikante Bezüge bestehen zu der in der ersten Lebenswoche verabreichten Flüssigkeitsmenge und dem pulmonalen Outcome - gemessen an den klinischen Befunden wie auch an den von uns so genannten und ausgewählten „pulmonalen Outcome-Kriterien“. Diese Feststellung betrifft insbesondere die Gruppe der extrem kleinen Frühgeborenen < 1000 g Geburtsgewicht (ELBWI).

Bei diesen ELBW-Kindern war bei den Frühgeborenen mit höherer Flüssigkeitssubstitution innerhalb der ersten Lebenswoche die Dauer einer notwendigen Beatmung (maschinell und/oder CPAP) signifikant länger, die durchschnittliche maximale Atemfrequenz pro Minute im Alter von 28 Lebenstagen war in der selbigen Gruppe jedoch signifikant niedriger.

Unterschiedliche Flüssigkeitsregimes in der ersten Lebenswoche können offensichtlich bei Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht in einigen Parametern einen deutlichen, wenngleich insgesamt jedoch nur mäßigen Einfluss auf das neonatale pulmonale Outcome aufweisen. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der Gruppe Frühgeborener, welche eine BPD entwickelten und der von uns hinzu gematchten Gruppe der Neugeborenen, die nicht an einer BPD erkrankten. Dabei fanden wir, dass die Kinder, welche eine BPD entwickelten, signifikant länger eine Sauerstofftherapie und CPAP benötigten und in der ersten Lebenswoche länger beatmet werden mussten. In der Gruppe der Frühgeborenen mit BPD erhielten mehr Kinder Theophyllin bzw. Coffein, zudem wurde mehr Kindern in der ersten Lebenswoche Diuretika verabreicht. Der Krankenhausaufenthalt der BPD-Kinder war länger. Entsprechend der internationalen Definition einer BPD waren am 28. Lebenstag mehr Frühgeborene mit BPD sauerstoffabhängig und wiesen mehr Bradykardien auf als die Kinder ohne BPD.

In der von uns untersuchten Gruppe von Frühgeborenen mit Geburtsgewichten < 1000 g (Gruppe 1: n = 43) waren 11 Fälle (25,58 %) von BPD zu verzeichnen, in der Gruppe von Kindern zwischen 1000 – 1500 g Geburtsgewicht (Gruppe 2: n = 98) fanden sich 7 Fälle (7,14 %) von BPD.

Die Fragestellung, ob eine niedrige Flüssigkeitszufuhr bei den untersuchten sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen (VLBWI und ELBWI) als Prädiktor für das Nicht-Auftreten einer BPD angesehen werden kann, ist durch die vorliegende Arbeit nicht zu belegen. Dazu wäre unseres Erachtens eine prospektive Studie erforderlich, welche in ihrer Studiengestaltung ethisch wahrscheinlich nicht durchführbar wäre, da unterschiedliche Morbiditätscharakteristika die Flüssigkeitsstrategie bei diesen extrem kleinen Neonaten ständig beeinflussen und zu Änderungen zwingen. Aus diesen Gründen wurden von uns neben den „pulmonalen Outcome-Kriterien“ weitere relevante Variablen erhoben, um neben der Gabe unterschiedlicher Flüssigkeitsmengen in der ersten Lebenswoche eventuelle weitere zusätzliche Einflussfaktoren auf die Lungenentwicklung der Kinder charakterisieren zu können.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bezüglich der pulmonalen Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener mit Geburtsgewichten < 1500 g aus den Jahren 1999 – 2003 bei Gabe unterschiedlicher Flüssigkeitsmengen in der ersten Lebenswoche

unterscheiden sich tendenziell nicht von den Untersuchungen von *Groneck* und *Speer* [78], *Bell* und *Accaregui* [28], *Bauer/Linderkamp* [13], *Kavvadia/Greenough et al* [96, 97] sowie *Jobe* und *Bancalari* [92]. Diese fanden keine statistisch signifikante Korrelation zwischen erhöhter Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenswochen und dem Auftreten einer BPD bei Frühgeborenen. Sie beschreiben jedoch eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten eines schlechteren pulmonalen Outcomes und einer BPD bei liberaler bzw. erhöhter Flüssigkeitszufuhr. Sie empfehlen aus diesen Gründen bei den sehr kleinen Frühgeborenen eine eher restriktive Flüssigkeitstherapie.

Nach *Cerny et al* (2008) [37] kann eine Flüssigkeitsrestriktion die Lungenfunktion der kleinen Frühgeborenen verbessern und ihr Risiko der Entwicklung einer BPD verringern. *Gortner et al* [63] sowie *Poets* [143] weisen der postnatalen Gewichtsreduktion und damit einer eher zurückhaltenden Flüssigkeitstherapie bei den sehr kleinen Frühgeborenen eine präventive Rolle hinsichtlich des BPD-Risikos zu. In ähnlichem Sinne äußern sich *Groneck* und *Speer* [78] sowie *Ambalavanan et al* [8]. Sie erachten eine restriktive Flüssigkeitszufuhr als sinnvoll, auch wenn eine Verringerung der BPD-Rate unter restriktiver Flüssigkeitszufuhr nicht sicher nachgewiesen werden konnte.

Oh et al [138] erfassten und randomisierten im Jahre 2005 in einer retrospektiven Analyse die Daten aus einer Kohorte von extremely-low-birth-weight-infants (hier Frühgeborene mit Geburtsgewichten zwischen 401 und 1000 g) aus dem Neonatal Research Center in Bethesda, USA. Von 1382 Kindern überlebten 585 Frühgeborene, ohne an einer BPD zu erkranken, während 797 Kinder entweder eine BPD entwickelten oder starben (BPD-Erkrankungen: 573; verstorbene Frühgeborene: 224). Die Autoren konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die Neugeborenen, welche entweder eine BPD entwickelten oder starben, von Tag 2-10 täglich mehr Flüssigkeit bekommen und weniger Gewicht von Tag 6-9 verloren hatten als gesunde bzw. überlebende Kinder mit restriktivem Flüssigkeitsregime. Die Autoren gaben als Erklärung dafür an, dass eine höhere Flüssigkeitsaufnahme mit der Bildung eines extrazellulären interstitiellen Ödems der Lunge einhergehen und so zu einer Verminderung der Lungen-Compliance und in der Folge zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und Beatmungsnotwendigkeit der Kinder führen könne.

In der Metaanalyse von *Bell* und *Accaregui* [28] aus dem Jahre 2007 über die Studien von *Bell* (1980) [27], *Lorenz* (1982) [112], *Tammela* (1992) [179] und von *Stockhausen* (1980) [173] hatte sich bei frühgeborenen Kindern ein Zusammenhang von unterschiedlicher Flüssigkeitsaufnahme und dem Auftreten einer BPD statistisch signifikant nicht nachweisen lassen. *Bell* und *Accaregui* [28] sowie *Kavvadia et al* [96, 97] hatten jedoch aus ihren Untersuchungen einen Trend zu einem niedrigeren BPD-Risiko bei solchen Frühgeborenen abgeleitet, welche während der ersten Lebenstage eine restriktive Flüssigkeitszufuhr erhalten hatten. In ähnlichem Sinne argumentierten in früheren Untersuchungen z.B. *Van Marter et al* [189]. Sie verwiesen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Flüssigkeits- und Kolloidzufuhr, mangelndem postpartalen Gewichtsverlust während der ersten zehn Lebenstage und der Entwicklung einer BPD.

Zu den Auswirkungen frühkindlicher Morbidität und angewandter Therapien einschließlich der Volumenstrategie auf den späteren pulmonalen Gesundheitszustand der Kinder im Schulalter konnten wir aus den vorliegenden Krankheitsunterlagen keine Angaben finden. In der Literatur wird eine Beziehung zwischen schlechtem pulmonalem Outcome in der Neugeborenenperiode und häufigerem Auftreten pulmonaler Affektionen und Klinikaufenthalte im späteren Alter der Kinder beschrieben. Frühgeborene mit BPD werden hiernach in ihrem späteren Lebensverlauf häufiger von bronchopulmonalen Affekten und von Asthma bronchiale betroffen sein, so dass sich daraus häufigere Arztbesuche sowie verlängerte und wiederkehrende Klinikaufenthalte ergeben [21, 73, 79, 164].

Nach neueren Literaturangaben scheint indes die Prognose der betroffenen Kinder in ihrer späteren Entwicklung bzgl. ihrer Lungenfunktion deutlich günstiger [58] als in früheren Arbeiten beschrieben [133].

Die vielfältigen ätiologischen Schädigungen, welche zur Entwicklung einer BPD führen können, bedürfen in ihrer Ausprägung und klinischen Validität noch weiterer Untersuchungen und Studien [6, 193]. Eine liberale Flüssigkeitszufuhr im Vergleich zu einer restriktiven Flüssigkeitstherapie mit vermindertem postnatalen Gewichtsverlust könnte einen Wasseraustausch von intra- zu extrazellulärer Flüssigkeit in der Lunge behindern und bei einer Beatmung - verbunden mit

eventuellem Barotrauma oder Sauerstofftoxizität - zu einem zusätzlichen Volutrauma der Lunge führen. Dabei kann es durch die intrapulmonale Flüssigkeitsüberladung zusammen mit den weiteren Schädigungsmöglichkeiten zu Epithelläsionen der fragilen Neugeborenenlunge und damit zur Störung der alveolären Homöostase kommen [24, 37, 70, 176]. Auf diese Weise könnte eine schlechtere pulmonale Entwicklung eingeleitet und die Ausbildung einer BPD verstärkt werden. Dieser Ablauf erscheint als Tendenz auf Grund der bisherigen Erfahrungen zwar naheliegend, bleibt jedoch letztlich bisher eine offene Hypothese. Diese eher zurückhaltende Haltung gegenüber der Gabe liberaler Flüssigkeitsmengen in der ersten Lebenswoche bei den sehr kleinen Frühgeborenen entspricht unserer Untersuchung wie auch den internationalen und nationalen Leitlinien der Gesellschaften für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.

Die Ergebnisse und die Schlussfolgerungen aus früheren Arbeiten bzgl. des Zusammenhangs von Flüssigkeitstherapie und BPD sind zum Teil heute nicht mehr aufrecht zu erhalten, da in den vergangenen 2 Dekaden einerseits unterschiedliche Definitionen von Atemnotsyndrom und BPD in der Literatur benutzt wurden und sich andererseits die Behandlungsstrategien und pathophysiologischen Erkenntnisse zur Lungenentwicklung bei sehr kleinen Frühgeborenen gewandelt haben.

Die von uns gebrauchte Definition der BPD, des schwersten pulmonalen Outcome-Verlaufs, wurde 2005 in einer Studie von *Ehrenkranz et al* [55] für das NICHD (National Institute of Child Health and Human Development/Neonatal Research Network) beschrieben. In dieser Studie wird die Consensus-Definition der BPD des Institutes validiert und die Daten von 7439 Frühgeborenen von Geburtsgewichten < 1500 g und einem Gestationsalter < 32 Wochen analysiert. Nach diesen Daten aus dem NICHD-National Research Network ergab sich eine BPD-Inzidenz zwischen 34 und 52 % in der Gruppe der Kinder < 1000 g Geburtsgewicht.

Die immensen Fortschritte, die bei der Verbesserung des neonatalen pulmonalen Outcomes in den letzten Jahren erfolgt sind (auch darauf haben Ehrenkranz und Mitarbeiter [55] im Jahre 2005 bereits sehr deutlich hingewiesen), liegen ebenso in den heutigen besseren vorgeburtlichen therapeutischen Maßnahmen bei den schwangeren Müttern wie auch in der Entwicklung moderner Behandlungsstrategien bei der Versorgung sehr kleiner Frühgeborener begründet.

Die Veränderungen im Handling wie auch in den therapeutischen Behandlungsstrategien bei den sehr kleinen Frühgeborenen müssen neben den jetzt klar beschriebenen Definitionskriterien der BPD - wie bereits erwähnt - auch zu einer veränderten Beurteilung früherer Untersuchungsergebnisse führen.

Die in früheren Arbeiten gefundene stärkere Abhängigkeit der Zielvariable BPD von der Flüssigkeitszufuhr war in der vorliegenden Arbeit nicht mehr so deutlich nachweisbar. Möglicherweise wurde durch die in den letzten Jahren vorgenommenen Änderungen im Handling und der Therapie bei der Frühgeborenenversorgung (z.B. Beatmungsstrategie und Surfactanttherapie) die Relevanz der Flüssigkeitszufuhr auf das pulmonale Outcome der Neonaten in ihrer Bedeutung abgeschwächt.

Diese Entwicklung unserer heutigen Therapien und weniger eine restriktive oder liberale Flüssigkeitstherapie spielen bei der Aufzucht der Frühgeborenen im Hinblick auf ein günstiges pulmonales Outcome oder die Verhinderung einer BPD die entscheidende Rolle.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass in der Beantwortung der Fragestellung unserer Arbeit die vorgelegten Ergebnisse weitgehende Übereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen sowie den Berichten der neueren Literatur aufweisen.

Die Behandlungsstrategien der Atemstörungen der sehr kleinen Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht sollten nach unserer vorliegenden Studie und den Empfehlungen des pädiatrischen Schrifttums eine eher restriktive Flüssigkeitstherapie, restriktive Beatmungsindikation, eine sanfte Beatmungsmethode, eine zurückhaltende Sauerstofftherapie sowie eine optimale kalorische Ernährung umfassen.

Dieses Behandlungskonzept, das auch in unserer Klinik seit Jahren Eingang gefunden hat und auch bei dem Handling der beschriebenen sehr kleinen Frühgeborenen zur Anwendung kam, entspricht den Empfehlungen der „Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin zur Diagnostik und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener“ [24] sowie auch den „europäischen Consensus-Leitlinien zum Management des neonatalen Atemnotsyndroms“ [176].

16. Literaturverzeichnis

1. Abman SH, Groothuis JR (1994) Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin N Am* 41: 277-315
2. Abman SH, Mourani PM, Sontag M (2008) Bronchopulmonary dysplasia: a genetic disease. *Pediatrics* 122: 658-659
3. Accurso F (1979) Relation of fluid intake to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 94: 681-682
4. Adams EW, Harrison MC, Counsell SJ, Allsop JM, Kennea NL, Hajnal JV, Thornton AS, Duggan P, Edwards AD (2004) Increased lung water and tissue damage in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 145: 503-507
5. Akram KM, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V (2006) Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 26: 428-435
6. Aly H (2007) Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics* 119: 818-820
7. Ambalavanan N, Carlo WA (2004) Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 31: 613-628
8. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, Lemons JA, Poole WK, Higgins RD, NICHD Neonatal Research Network, Bethesda, MD (2008) Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 28: 420-426
9. Arant BS (1982) Fluid therapy in the neonate - Concepts in transition. *J Pediatr* 101: 387-389

10. Atac FB, Ince DA, Verdi H, Gökmen Z, Yazici AC, Gülcan H, Tarcan A, Taneri A, Sezgin E, Ozbek N (2010) Lack of association between FXIII-Val34Leu, FVII-323 del/ins, and transforming growth factor beta1 (915G/T) gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: a single-center study. *DNA Cell Biol.* 29: 13-18
11. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, Hodson A, James LS, Kitterman JA, Nielsen HC, Poirier TA, Truog WE, Wung J-T (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79: 26-30
12. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA (2007) Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 8: 41
13. Bauer J, Beedgen B, Böhler T, Sontheimer D, Zilow EP, Linderkamp O (1996) Bronchopulmonale Dysplasie - Retrospektive Analyse verschiedener Behandlungsformen und Entwurf eines therapeutischen Stufenplans. *Klin Paediatr* 208: 56-60
14. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979) Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 95: 819-823
15. Bancalari E, Gerhardt T (1986) Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin N Am* 33: 1-23
16. Bancalari E, Bidegain M (1999) Respiratory disorders of the newborn. In: Taussig LM, Landau LI (eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, Chicago, pp 464-488
17. Bancalari E, del Moral T (2001) Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonat* 80 Suppl 1: 7-13

18. Bancalari E (2001) Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 18: 1-10
19. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR (2003) Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 8: 63-71
20. Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC (2005) Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev* 81: 171-179
21. Barrington KJ, Finer NN (1998) Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. *Clin Perinatol* 25: 177-202
22. Bancalari E (2006) Caffeine reduces the rate of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *J Pediatr* 149: 727-728
23. Baraldi E, Carraro S, Filippone M (2009) Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev.* 85 (10 Suppl): S1-3
24. Bartmann P, Groneck P, Kowalewski S, Poets CF, Speer CP und der Vorstand der GNPI (1996 und 2003) Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Diagnostik und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener.
25. Becker B, Reinhardt D, Risselmann K, Morgenroth K, Kemperdick H, Lemburg P (1984) Die Umbaulunge im Säuglingsalter. Pathogenese, pneumonologische Verlaufsuntersuchungen und Therapiemöglichkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 132: 525-533
26. Bercker S, Busch T, Donaubaueer B, Schreiter D, Kaisers U (2009) Beatmung und Volumentherapie beim akuten Lungenversagen. *Der Anaesthesist* 58: 410-414

27. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W (1980) Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 302: 598-604
28. Bell EF, Acarregui MJ (2001 et 2007 et 2008) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD000503. Update of *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (3): CD000503
29. Bhandari V, Gruen JR (2006) The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30: 185-191
30. Blondheim O, Abbasi S, Fox WW, Bhutani VK (1993) Effect of enteral gavage feeding rate on pulmonary functions of very low birth weight infants. *J Pediatr* 122: 751-755
31. Bose CL, Laughon MM, Dammann CE (2008) Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (Epub ahead of print)
32. Bott L, Béghin L, Pierrat V, Thumerelle C, Gottrand F (2003) Nutrition et dysplasie bronchopulmonaire. *Arch Fr Pediatr* 11: 234-239
33. Brown ER, Stark A, Sosenko I, Lawson EE, Avery ME (1978) Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr* 92: 982-984
34. Byrne BJ, Mellen BG, Lindstrom DP, Cotton RB (2002) Is the BPD epidemic diminishing? *Semin Perinatol* 26: 461-466
35. Caple JJ, Armentrout DC, Huseby VD, Halbardier BM, Garcia J, Sparks JW (1997) The Effect of feeding volume on the clinical outcome in premature infants. *Pediatr Res* 41: 229A

36. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll B (2002) Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 141: 370-374
37. Cerny L, Torday JS, Rehan VK (2008) Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung* 186: 75-89
38. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM (2006) Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30: 171-178
39. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA (2001) Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 139: 478-486
40. Clément A (1996) Dysplasie bronchopulmonaire. *Rev Fr Mal respir* 13: 243-249
41. Coalson JJ (2003) Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8: 73-81
42. Coalson JJ (2006) Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30: 179-184
43. Cohen J, Van Marter LJ, Sun Y, Allred E, Leviton A, Kohane IS (2007) Perturbation of gene expression of the chromatin remodeling pathway in premature newborns at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Genome Biol* 8: R210
44. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD (2005) Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr* 51: 334-340

45. D'Angio CT, Maniscalco WM (2004) Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Pediatric drugs* 6: 303-330
46. Dammann O, Allred EN, Marter LJ van, Dammann CEL, Leviton A (2004) Bronchopulmonary dysplasia is not associated with ultrasound-defined cerebral white matter damage in preterm newborns. *Pediatr Res* 55: 319-325
47. Davis PG, Thorpe K et al (2001) Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res Suppl* 49: 277A
48. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H (2002) Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia (BPD). *J Pediatr* 140: 555-560
49. Deakins KM (2009) Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 54: 1252-1262
50. Doyle LW, Anderson PJ (2009) Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14: 391-395
51. Edwards DK, Dyer WM, Northway WH Jr (1977) Twelve years' experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 59: 839-846
52. Edwards DK (1979) Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 823-829
53. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, Cneude F, Hamon I, Truffert P (2001) Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 108: E26
54. Ehrenkranz RA, Walsh-Sukys MC, Vohr BR et al (2001) New consensus definition of bronchopulmonary dysplasia (BPD-DEF) predicts pulmonary and neurodevelopmental outcomes in early infancy. *Pediatr Res* 49: 276A

55. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wraga LA, Poole K and for the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2005) Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116: 1353-1360
56. Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB (2010) Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PLoS One* 5: e9033
57. Farrell PA, Fiascone JM (1997) Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: a review to the pediatrician. *Curr Probl Pediatr* 27: 133-163
58. Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM (2000) Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 105: 1209-1215
59. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E (1996) Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 128: 470-478
60. Gortner L (1992) Natural surfactant for neonatal respiratory distress syndrome in very premature infants: a 1992 update. *J Perinat Med* 20: 409-419
61. Gortner L, Bartmann P, Pohlandt F, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, Seitz RC, Hieronimi G, Bremer C, Jorch G, Hentschel R, Reiter HL, Wolf H, Ball F (1992) Early treatment of respiratory distress syndrom with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatr Pulmonol* 14: 4-9
62. Gortner L, Bartmann P, Bernsau U, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL, Versmold H (1992) Die Wirkung eines bovinen Surfactant bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom. *Z Geburtshilfe Perinatol* 196: 159-164

63. Gortner L, Schroeder P, Schaible T, Möller J, Teichert HM (1996) Steigende Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie? Eine 8-Jahres-Retrospektive mit Analyse der Risikofaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 144: 895-900
64. Gortner L, Landmann E (2005) Prognose extrem unreifer Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 153: 1148-1156
65. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE (1983) Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 103: 618-623
66. Greenough A (1990) Bronchopulmonary dysplasia: early diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Arch Dis Child* 65: 1082-1088
67. Greenough A, Robertson NRC (2000) Acute respiratory disease in the newborn. Fluid and electrolyte balance. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds). *Textbook of Neonatology*. 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 505-506
68. Greenough A (2000) Chronic lung disease in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds). *Textbook of Neonatology*. 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 608-630
69. Greenough A (2007) Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 83: 785-788
70. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD (2008) Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* (1): CD000456
71. Greenough A, Premkumar M, Patel D (2008) Ventilatory strategies for the extremely premature infant. *Paediatr Anaesth* 18: 371-377

72. Greenough A (2008) Emerging drugs for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Opin Emerg Drugs* 13: 537-546
73. Greenough A (2008) Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 93: 324-327
74. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP (1994) Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 93: 712-718
75. Groneck P, Speer CP (1995) Die Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 199: 181-189
76. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer H, Götze-Speer B, Speer CP (2001) Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 31: 331-338
77. Groneck P (2001) Die perinatale Therapie mit Glukokortikosteroiden: Zeit zum Umdenken. *Z Geburtshilfe Neonatol* 205: 231-235
78. Groneck P, Speer CP (2002) Chronische Lungenkrankheit oder bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 344-353
79. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD (1998) Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 133: 188-192
80. Guignard JP, Dubourg L, Gouyon JB (1995) Les diurétiques en période néonatale. *Rev med Suisse Romande* 115: 583-590

81. Gupta S, Sinha SK, Donn SM (2009) Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14: 367-373
82. Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Haataja R (2007) genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology* 91: 298-302
83. Hanssler L, Zhou C, Roll C, Wiesemann HG (1994) Einfluß von Kortikosteroiden auf die Lungenfunktion und den klinischen Verlauf bei bronchopulmonaler Dysplasie Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Klin Paediatr* 206: 372-376
84. Hazinski TA (2000) Bronchopulmonary Dysplasia. In: Chernick V and Boat TF (eds). *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, p 364 ff
85. Hjalmarson O, Sandberg KL (2005) Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 146: 86-90
86. Hodgman JE (2003) Relationship between Wilson-Mikity Syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 112: 1414-1415
87. Hodson WA, Truog WE, Mayock DE, Lyrene R, Woodrum DE (1979) Bronchopulmonary dysplasia: The need for epidemiologic studies. *J Pediatr* 95: 848-851
88. Ichiba H, Saito M, Yamano T (2009) Amniotic fluid transforming growth factor-beta1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 96: 156-161
89. Jacob SV, Coates AL, Lands LC, MacNeish CF, Riley SP, Hornby L, Outerbridge EW, Davis GM, Williams RL (1998) Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 133:193-200

90. Jobe AH, Ikegami M (1998) Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 53: 81-94
91. Jobe AJ (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46: 641-643
92. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1723-1729
93. Jobe AH, Ikegami M (2001) Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 13: 124-129
94. Jobe AH (2003) Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8: 9-17
95. Jobe AH (2005) Severe BPD is decreasing. *J Pediatr* 146 2A
96. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R (1999) Comparison of the effect of two fluid input regimes on perinatal lung function in ventilated infants of very low birthweight. *Eur J Pediatr* 158: 917-922
97. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R (2000) Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 83: F91-F96
98. Kennedy KA, Warshaw JB (1999) Bronchopulmonary Dysplasia. In McMillian JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds) *Oski's Pediatrics. Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, pp 266-269
99. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, Hack M (2008) Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 121: 73-81

100. Koivisto M, Marttila R, Kurkinen-Räty M, Saarela T, Pokela M-L, Jouppila P, Hallman M (2004) Changing incidence and outcome of infants with respiratory distress syndrome in the 1990s: a population-based survey. *Acta Paediatr* 93: 177-184
101. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S (1999) Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 54: 245-258
102. Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ (1996) Increase in interleukin (IL)-1beta and IL-6 in BAL fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 40: 1250-1256
103. Kotecha S, Silverman M (1999) Chronic respiratory complications of prematurity. In: Taussig LM, Landau LI (eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, Chicago, pp 488-521
104. Kotecha S (2003) Chronic lung disease of prematurity. In: McIntosh N, Helms P, Smyth R (eds) *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. 6th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 793-798
105. Kotecha S, Allen J (2002) Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 87: F11-F14
106. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH (2008) Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* (Epub ahead of print)
107. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH (1989) Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 115: 115-120

108. Latini G, De Felice C, Presta G, Rosati E, Vacca P (2003) Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr* 162: 227-229
109. Laughon MM, Smith PB, Bose C (2009) Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14: 374-382
110. Lavoie PM, Pham C, Jang KL (2008) Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 122: 479-485
111. Lestrud S (2004) Bronchopulmonary Dysplasia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp 1466-1467
112. Lorenz JM, Kleinmann LI, Kotagal UR, Reller MD (1982) Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 101: 423-432
113. Lyon A (2000) Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection. *Eur J Pediatr* 159: 798-802
114. Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J (2008) Weight loss and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Fetal Pediatr Pathol.* 27: 215-222
115. Makhoul IR (2002) Neonatal lung injury and “new BPD”: need for a new terminology. *J Pediatr* 141: 150
116. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR (1983) Controlled trial of dexamethason therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1: 1356-1358
117. Marcovich M, Pollauf F, Rosenkranz A (1982) Bronchopulmonale Dysplasie nach maschineller Beatmung von Neugeborenen. *Paediatr Paedol* 17: 361-370

118. Merritt TA, Deming DD, Boynton BR (2009) The “new” bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14: 345-357
119. Miksch RM, Armbrust S, Pahnke J, Fusch C (2008) Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP. *Eur J Pediatr* 167: 909-916
120. Miralles RE, Hodge R, Kotecha S (2002) Antenatal inflammation and infection in chronic lung disease of prematurity. *Child Care Health Dev* 28 Suppl 1: 11-15
121. Modi N (2004) Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 89: F108-F111
122. Möller JC, Schaible T, Reiss I, Artlich A, Gortner L (1995) Treatment of severe non-neonatal ARDS in children with surfactant and nitric oxide in a “pre-ECMO”-situation. *Int J Artif Organs* 18: 598-602
123. Möller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, Reiss I, Kohl M, Demirakca S, Hentschel R, Paul T, Vierzig A, Groneck P, von Seefeld H, Schumacher H, Gortner L, Surfactant ARDS Study Group (2003) Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 29: 437-446
124. Morris BH, Miller-Loncar CL, Landry SH, Smith KE, Swank PR, Denson SE (1999) Feeding, medical factors, and developmental outcome in premature infants. *Clin Pediatr* 38: 451-457
125. Mupanemunda RH, Watkiensohn M (1999) Bronchopulmonary Dysplasia. In: *Key Topics in Neonatology*. BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford. Washington DC, pp 38-42

126. Nieves FF, Chernick V (2002) Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Clin Pediatr* 41: 77-85
127. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276: 357-368
128. Northway WH Jr (1979) Observations on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 815-818
129. Northway WH Jr (1990) Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 65: 1076-1081
130. Northway WH Jr (1992) An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 19: 489-495
131. Northway WH Jr (1992) Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatr* 89: 969-973
132. Northway WH Jr (2001) Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. *Pediatr Pulmonol Suppl* 23: 5-7
133. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW (1990) Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 323: 1793-1799
134. Obladen M, Segerer H (1991) Surfactantsubstitution beim sehr kleinen Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 139: 2-15
135. Obladen M, Maier RF (2006) *Neugeborenen-Intensivmedizin*. Springer, Heidelberg
136. O'Brodovich H, Mellins RB (1985) Bronchopulmonary dysplasia: unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 132: 694-709

137. O'Brodovich H (2005) Pulmonary edema in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 17: 381-384
138. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL (2005) Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 147: 786-790
139. Palta M, Sadek M, Barnet JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G, Peters ME, Gabbert D, Fryback D, Farrell P (1998) Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. Newborn Lung Project. *J Pediatr* 132: 57-63
140. Patel D, Greenough A (2008) Does nasal CPAP reduce bronchopulmonary dysplasia (BPD)? *Acta Paediatr* 97: 1314-1317
141. Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF (1994) Neonatal respiratory disorders. BPD. In: *Respiratory illness in children*. Blackwell Scientific Publications, pp 18-21
142. Philip AG (2009) Chronic lung disease of prematurity: a short history. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14: 333-338
143. Poets CF (2005) Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie. *Monatsschr Kinderheilkd* 153: 1140-1147
144. Puangco MA, Schanler RJ (2000) Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 20: 87-91
145. Ramanathan R (2008) Optimal ventilator strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 93: 302-308
146. Randolph AG (2009) Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med.* 37: 2448-2454

147. Rastogi A, Luayon M, Ajayi OA, Pildes RS (1994) Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr* 125: 976-979
148. Reid L (1979) Bronchopulmonary dysplasia - pathology. *J Pediatr* 95: 836-841
149. Resch B, Müller W (1998) Bronchopulmonale Dysplasie - Kasuistik und Übersicht. *Paediatr Paedol* 98: 34-38
150. Riegel K (1974) Der Wasserhaushalt und seine Störungen. In: Hickl HJ, Riegel K (eds) *Angewandte Perinatalogie*. Urban u. Schwarzenberg, München, pp 360-362
151. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G (1995) Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 126: 605-610
152. Rush MG, Hazinski TA (1992) Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 19: 563-590
153. Ryan RM, Ahmed Q, Lakshminrusimha S (2008) Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Rev Allergy Immunol* 34: 174-190
154. Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung JT, Polin RA (2005) Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol* 25: 41-46
155. Schachinger H, Frank HD, Schmid H (1984) Klinisches Management der bronchopulmonalen Dysplasie. *Monatsschr Kinderheilkd* 132: 685-688
156. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H (2008) Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 93: 284-287

157. Schultz C, Tautz J, Reiss I, Möller JC (2003) Prolonged mechanical ventilation induces pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 84: 64-66
158. Sekar KC, Duke JC (1991) Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 10: 112-116
159. Shaffer SG, Bradt SK, Hall RT (1986) Postnatal changes in total body water and extracellular volume in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 109: 509-514
160. Shah PS (2003) Current perspectives on the prevention and management of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatric drugs* 5: 463-480
161. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82: 527-532
162. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton S, Lewis B, Eisengart S, Baley J, Kerckmar C, Min MO, Singer LT (2008) Long-term sequelae of postnasal and corticosteroid therapies for BPD. *J Perinatol* 28: 498-504
163. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL (1990) Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 86: 728-736
164. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK (2004) Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 144: 799-803
165. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK (2005) Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 146: 469-473

166. Southall DP, Samuels MP (1990) Bronchopulmonary dysplasia: a new look at management. *Arch Dis Child* 65: 1089-1095
167. Spahr RC, Klein AM, Brown DR, Holzman IR, MacDonald HM (1980) Fluid administration and bronchopulmonary dysplasia. The lack of an association. *Am J Dis Child* 134: 958-960
168. Speer CP, Harms K, Müller U, Schröter W, Curstedt T, Robertson B (1988) Behandlung des schweren Atemnotsyndroms Frühgeborener mit natürlichem Surfactant. *Monatsschr Kinderheilkd* 136: 65-70
169. Speer CP (2003) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8: 29-38
170. Speer CP (2006) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 11: 354-362
171. Stevenson JG (1977) Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 90: 257-261
172. Stephenson T (2003) Special care - fluid balance. In McIntosh N, Helms PJ, Smith RL (eds) *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. 6th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 215-219
173. Stockhausen HB von, Struve M (1980) Die Auswirkungen einer stark unterschiedlichen parenteralen Flüssigkeitszufuhr bei Früh- und Neugeborenen in den ersten drei Lebenstagen. *Klin Paediatr* 192: 539-546
174. Stoll BJ, Kliegman RM (2004) Respiratory Tract Disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp 573-588

175. Strassberg SS, Cristea IA, Qian D, Parton LA (2007) Single nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and the susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 42: 29-36
176. Sweet D, Bevilaqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Didrik Saugstad O, Simeoni U, Speer CP, Valls-i-Soler A, Halliday H, in coop. with the Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine and the European Association of Perinatal Medicine (2007) European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 35: 175-186
177. Taghizadeh A, Reynolds EOR (1976) Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 82: 241-264
178. Tammela OKT, Lanning FP, Koivisto ME (1992) The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr* 151: 367-371
179. Tammela OKT, Koivisto ME (1992) Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 81: 207-212
180. Tammela OKT (1995) Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 154 Suppl 3: 15-18
181. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, Musante G, Zegarra J, Estay A, Ramirez R (2006) Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 82: 15-20
182. Thomas W, Speer CP (2005) Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Hum Dev* 81:155-163

183. Thomas W, Speer CP (2005) Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 153: 211-219
184. Thomas W, Greenough A, Morton M (2003) Prolonged ventilation and intact survival in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 162: 65-67
185. Thomas W, Speer CP (2008) Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia – what is the evidence? *Neonatology* 94: 150-159
186. Tooley WH (1979) Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 851-855
187. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA, Donovan EF, Carlo WA, Shankaran S, Stark AR, Papile L-A, Jobe A, Stacewicz-Sapuntzakis M, Verter J (1999) Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 340: 1962-1968
188. Vanhatalo AM, Ekblad H, Kero B, Erkkola R (1994) Incidence of bronchopulmonary dysplasia during an 11-year period in infants weighting less than 1500 g at birth. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 208: 113-116
189. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KCK (1990) Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 116: 942-949
190. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KCK (1992) Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 120: 938-946

191. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A (2000) Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 105: 1194-1201
192. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C (2002) Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 140: 171-176
193. Van Marter LJ (2005) Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 17: 174-180
194. Van Marter LJ (2009) Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 14: 358-366
195. Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B (2009) Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 98: 1400-1408
196. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114: 1305-1311
197. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S (1996) Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 97: 210-215
198. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML (2004) Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 114: 1649-1657

199. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 354: 2564-2575
200. Wung JT, Koons AH, Driscoll JM, James LS (1979) Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 845-847
201. Yaseen H, Darwich M (1997) Besoins hydroélectrolytiques pendant la première semaine de vie chez les prématurés de moins de 1000 g. *Physiopathologie et recommandations. Arch Pédiatr* 4: 555-560
202. Yoder BA, Harrison M, Clark RH (2009) Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics* 124: 673-679
203. Young KC, Del Moral T, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E (2005) The association between early tracheal colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 25: 403-407
204. Yu VYH (2000) Parenteral nutrition. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds) *Textbook of Neonatology*. 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 349 ff
205. Zupan V, Dehan M (1996) Que reste-t-il de la dysplasie bronchopulmonaire? *Presse Med* 25: 658-660

17. Abkürzungsverzeichnis

AIS:	Amnioninfektionssyndrom
ARDS:	acute respiratory distress syndrome / Akutes Atemnotsyndrom Erwachsener
BE:	Base Excess
BPD:	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP:	continuous positive airway pressure / kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CRIB:	Clinical risk index for babies
d:	Tag
df:	degrees of freedom / Freiheitsgrade
ELBWI:	extremely low birth weight infants
F:	F-Wert
FiO ₂ :	Fraktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration
IPPV:	intermittent positive pressure ventilation / intermittierende positive Druckbeatmung
IVB:	intraventrikuläre Blutung
Geb.Gew.:	Geburtsgewicht
GNPI:	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
kg KG:	Kilogramm Körpergewicht
LBW:	low birth weight
M:	Mittelwert
n:	Anzahl (der Kinder)
NEC:	nekrotisierende Enterokolitis
NMR:	nuclear magnetic resonance- / Kernspinresonanz-Spektroskopie
NICHD:	National Institutes of Child Health and Human Development
NIH:	National Institutes of Health
NLHBI:	National Heart, Lung and Blood Institute
n.s.:	nicht signifikant
ORD:	Office of Rare Diseases
PDA:	patent / offener Ductus arteriosus Botalli
PMA:	post menstrual age / postmenstruelles Alter

PVL:	periventriculäre Leukomalazie
RDS:	respiratory distress syndrome / Atemnotsyndrom
ROP:	retinopathy of prematurity / Retinopathia prämaturoorum
SD:	Standardabweichung
V.a.:	Verdacht auf
VLBWI:	very low birth weight infants

18. Dank

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Jens Möller danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die kritische Begleitung bei der Ausarbeitung und Fertigstellung meiner Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Ludwig Gortner bedanke ich mich sehr für die guten Ratschläge bei der Endabfassung der Darstellung der Ergebnisse.

Zudem möchte ich Frau Sattler danken, die mir geduldig beim Heraussuchen der Akten zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Julia Karbach für ihre wertvollen Hinweise bezüglich der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Ebenfalls sehr herzlich danke ich meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für die stetige Ermutigung zur Durchführung meiner Arbeit.