

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Heymut Omran

Abhängigkeit der BPD-Rate Frühgeborener von Gewichtsverlauf,
Flüssigkeits- und Natriumhaushalt in den ersten 10 Lebenstagen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ott, Torsten

aus Nürnberg

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Esther Rieger-Fackeldey

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christiane Goeters

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heymut Omran
Referent: Priv.-Doz. Dr. Esther Rieger-Fackeldey
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Christiane Goeters

ZUSAMMENFASSUNG

Abhängigkeit der BPD-Rate Frühgeborener von Gewichtsverlauf, Flüssigkeits- und Natriumhaushalt in den ersten 10 Lebenstagen

Ott, Torsten

Fragestellung: Abhängigkeit der BPD-Rate von Gewichtsabnahme sowie von der Menge und Art der Flüssigkeits- und der Höhe der Natriumzufuhr in den ersten 10 Lebenstagen .

Material und Methoden: Retrospektive Analyse von 215 Frühgeborenen der Jahre 2010 bis 2013 mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, statistische Auswertung von 165 Frühgeborenen mittels Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-Rangsummentest.

Ergebnisse: Frühgeborene mit BPD waren unreifer (25,4 SSW vs. 29,1 SSW, $p < 0,001$), hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht (655 g vs. 1200 g, $p < 0,001$) und vermehrt weitere Komplikationen wie eine IVH II. oder III. Grades bzw. mit Parenchymbeteiligung (24,0% vs. 7,8%, RR 2,17, 95%-CI 1,37-3,43).

BPD-Patienten hatten seltener eine postnatale Gewichtsabnahme (74,0%) als Patienten ohne BPD (84,3%), dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (RR 0,658, 95%-CI 0,40-1,08). Nach 10 Tagen hatten BPD-Patienten jedoch mehr Gewicht zugenommen als Patienten ohne BPD (6,3 % vs. 2,0 %, $p = 0,008$).

Frühgeborene mit BPD hatten in den ersten 10 Lebenstagen signifikant mehr Flüssigkeit erhalten, sowohl in der Gesamtsumme (1772 ml/kg vs. 1558 ml/kg, $p < 0,001$) als auch auf die einzelnen Tage bezogen. Darüber hinaus war die BPD-Rate korreliert mit der Flüssigkeitsmenge durch Volumenboli in den ersten drei (30,3 ml/kg vs. 15,0 ml/kg, $p < 0,001$) und den ersten 10 Lebenstagen (52,7 ml/kg vs. 20,1 ml/kg, $p < 0,001$).

Die Natriumzufuhr in der BPD-Gruppe war höher (bis Tag 3 16,8 mmol/kg vs. 9,7 mmol/kg, $p < 0,001$, bis Tag 10 72,1 mmol/kg vs. 37,7 mmol/kg, $p < 0,001$), ab Tag 4 waren die Natriumwerte höher (z. B. Tag 5 144 mmol/l vs. 139 mmol/l, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Bei unseren Frühgeborenen unter 1500 g war eine BPD assoziiert mit einer höheren Flüssigkeits- und Natriumzufuhr und es bestand ein Trend zu einer fehlenden Gewichtsabnahme. Diese Punkte sollten bei der Betreuung von Frühgeborenen mit hohem Risiko für eine BPD besonders berücksichtigt werden. Unser Regime der Flüssigkeits- und Natriumzufuhr wurde im Laufe der 5 Jahre modifiziert.

Tag der mündlichen Prüfung:

14.01.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Abhängigkeit der BPD-Rate Frühgeborener von Gewichtsverlauf, Flüssigkeits- und Natriumhaushalt in den ersten 10 Lebenstagen

in der

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Esther Rieger-Fackeldey

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 24. Juni 2015

Name: Torsten Ott

Für Antje

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Material und Methoden	4
3. Ergebnisse.....	7
3.1. Ausgeschlossene Patienten	7
3.2. Risikofaktoren für eine BPD	8
3.2.1. Gestationsalter.....	10
3.2.2. Geburtsgewicht.....	10
3.2.3. Geschlecht.....	11
3.2.4 Perinatale Faktoren.....	11
3.2.5. Komorbidität.....	11
3.3. Abhängigkeit der BPD-Rate von postnatalen Gewichtsveränderungen	12
3.4. Abhängigkeit der BPD-Rate von der postnatalen Flüssigkeitszufuhr	15
3.4.1. Gesamte Flüssigkeitszufuhr	15
3.4.2. Flüssigkeitsbilanz.....	16
3.4.3. Volumenboli	18
3.4.5. Bilanzausgleich	19
3.4.6. Blutprodukte.....	21
3.4.7. Oraler Nahrungsaufbau.....	23
3.4.8. Urinausscheidung	24
3.5. Abhängigkeit der BPD-Rate von der postnatalen Natriumzufuhr	25
3.5.1. Natriumzufuhr	25
3.5.2. Natriumwerte	27
3.6. Multivariate logistische Regression	28
3.7. Auswertung der Frühgeborenen unter 28 + 0 SSW	29
3.7.1. Demographische und klinische Daten	29
3.7.2. Auswertung nach Gewichtsabnahme	31

3.7.3. Auswertung nach Flüssigkeitszufuhr	33
3.7.4. Auswertung nach Natriumhaushalt	33
3.7.5. Multivariate logistische Regression	34
3.8. Auswertung nach Jahren.....	34
4. Zusammenfassung und Diskussion	37
Literaturverzeichnis.....	51
Lebenslauf.....	64
Danksagung	66
Anhang	I
1. Literaturverzeichnis	I
2. Vorstellung der Ergebnisse der Arbeit auf der 40. Jahrestagung der GNPI 2014 im Rahmen eines Posters	II

1. Einleitung

Frühgeburtlichkeit ist trotz aller medizinischen Fortschritte nach wie vor eine große globale Herausforderung für die Gesundheitssysteme. Weltweit kamen 2005 ungefähr 9,6 % aller Neugeborenen als Frühgeborene auf die Welt, wobei der Anteil je nach Region stark variiert, von 6,2 % in Europa bis zu maximal 11,9 % in Afrika [17].

Eine der wesentlichen Ursachen für Morbidität und Mortalität Frühgeborener ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [74–76, 83], eine chronische Lungenerkrankung, die erstmals vor fast 50 Jahren von Northway beschrieben wurde [102]. Trotz aller Fortschritte bei der Versorgung Frühgeborener ist die Inzidenz lange Zeit zunächst relativ stabil geblieben [126], allerdings hat sich die Erkrankung selbst verändert [74]. In den ersten Jahrzehnten betraf die BPD vor allem Frühgeborene, die bereits direkt postnatal eine akute pulmonale Symptomatik entwickelten und einen hohen Beatmungs- und Sauerstoffbedarf hatten [13, 114], damals betraf die BPD vor allem Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen (SSW) bei Geburt [102]. Diese „alte“ BPD war wesentlich durch das durch die Therapie entstandene Beatmungstrauma gekennzeichnet. Die Einführung von Surfactant in die Neonatologie ließ die Hoffnung aufkommen, dass sich durch eine Verbesserung der Therapie die Häufigkeit der BPD deutlich reduzieren ließe. Allerdings zeigte sich in den letzten Jahren, dass auch Frühgeborene, die postnatal nur milde respiratorische Symptome zeigten und nur kurz oder gar nicht beatmet wurden, eine BPD entwickeln konnten [34, 118]. Während bei der „alten“ BPD histopathologisch Schäden an den Atemwegen, Hypertrophie der glatten Muskulatur, Fibroproliferation und Remodelling im Vordergrund standen, ist die „neue“ BPD weniger durch epitheliale Schäden und fibroproliferative Veränderungen gekennzeichnet als vielmehr durch einen Stopp der Lungenentwicklung mit einer Verminderung der Gefäße sowie der Alveolenzahl, die beide zusätzlich dysmorph sind, [74, 83].

Aufgrund eines veränderten Vorgehens bei der Betreuung von Frühgeborenen scheint die Inzidenz inzwischen jedoch langsam zu sinken [137], zumindest die Inzidenz der schweren BPD [135]. Allerdings erkranken noch immer bis zu 54 % der Frühgeborenen unter 1000 g an einer BPD [151]. Die Folgen einer BPD lassen sich bis ins Erwachsenenalter nachweisen [14, 30, 31, 42, 48, 49, 55, 56, 101, 117, 125, 151].

1. Einleitung

Nach der aktuell in Deutschland gültigen Definition [54] liegt eine BPD vor, wenn ein Frühgeborenes im korrigierten Alter von 36 Wochen noch Sauerstoff benötigt, um eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 90 % zu erreichen. Liegt der Sauerstoffbedarf bei über 30 % oder besteht die Notwendigkeit einer Atemunterstützung bzw. Beatmung, so spricht man von einer schweren BPD, andernfalls von einer moderaten Form. Bei einer Geburt nach 32 Schwangerschaftswochen (SSW) ist der Einteilungstag Lebenstag 28 bis 56 bzw. der Tag der Entlassung.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zentren zu erreichen [44, 161] wird empfohlen, einen standardisierten Test durchzuführen, um den Sauerstoffbedarf für das Erreichen einer Sauerstoffsättigung von > 90 % zu bestimmen und dadurch das Vorliegen einer BPD festlegen zu können [161]. In anderen Ländern gilt als zusätzliches Kriterium die Notwendigkeit einer Sauerstoff-supplementation für mindestens 28 Tage [76].

Bezüglich Ursachen und Einflussfaktoren für die Entstehung einer BPD wurden viele Untersuchungen durchgeführt [74–76, 83, 129]. Sicher ist, dass das wesentliche Kriterium das Gestationsalter bei Geburt und damit die Unreife des Organismus ist [75, 118]. Darüber hinaus spielt eine anhaltende Entzündungsreaktion in der Lunge eine wichtige Rolle [57, 129], die zum Teil schon präpartal in Gang gesetzt wurde [85, 150, 162]. Wesentliche postnatale Faktoren sind Sauerstofftoxizität [26, 102, 120, 121, 149, 163] und Beatmungstrauma [23, 24, 100]. Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei sich entwickelnder BPD leider trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten immer noch stark eingeschränkt und beruhen vor allem in einer bestmöglichen supportiven Therapie [43, 53, 54, 58, 75, 86, 146, 147] mit dem Schwerpunkt auf einer möglichst nicht-invasiven Atemunterstützung bzw. früher Extubation, Vermeidung von zu hohen Sauerstoffgaben und einer bestmöglichen Ernährung.

Allerdings zeigte sich auch, dass die BPD-Inzidenz zwischen verschiedenen Zentren stark unterschiedlich sein [6] und sich durch Veränderungen der Versorgung von Frühgeborenen die Inzidenz auch deutlich senken lassen kann [22, 52].

Letztendlich zeigen die Daten bisher nicht eindeutig, welche Rolle der Flüssigkeitshaushalt in den ersten Lebensstunden und -tagen bei der Entstehung einer BPD spielt, wenn es auch wiederholt Hinweise gegeben hat, dass eine höhere Flüssigkeitszufuhr auch mit einem höheren BPD-Risiko verbunden ist [38, 95, 104,

1. Einleitung

108]. Unter anderem aufgrund einer höheren Gefäßpermeabilität könnte eine erhöhte Flüssigkeitseinfuhr zur Entwicklung einer BPD beitragen [57].

Um den Einfluss der Flüssigkeitszufuhr auf die Entstehung einer BPD in unserer neonatologischen Abteilung besser abschätzen zu können, führten wir daher eine retrospektive Analyse der ersten zehn Lebenstage von Frühgeborenen unter 1500 g der Geburtsjahre 2010 bis 2013 bezüglich Gewichtsverlauf, Flüssigkeitsbilanz und Natriumzufuhr durch.

2. Material und Methoden

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 g wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt: Primäres Ziel der Untersuchung war die Abhängigkeit der Entwicklung einer BPD von der Gewichtsentwicklung und der Flüssigkeits-, sowie der Natriumzufuhr in den ersten zehn Lebenstagen.

Das Vorliegen einer BPD wurde nach den aktuell gültigen Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Intensivmedizin beurteilt [54]: Kriterium ist der Bedarf einer Atemunterstützung oder Beatmung, bzw. die Notwendigkeit einer Sauerstoffs substitution, um in einem korrigierten Alter von 36 Schwangerschaftswochen in Ruhe eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % zu erreichen. Bei Frühgeborenen, die nach 32 Schwangerschaftswochen geboren wurden, wird die Diagnose bei Entlassung oder spätestens am 56. Lebenstag gestellt. Eine schwere BPD ist definiert durch einen Sauerstoffbedarf von über 30 % oder die Notwendigkeit einer Atemunterstützung.

Da der sogenannte Raumluffttest nach Walsh [160], bei dem in einem relativ standardisierten Verfahren die für das Erreichen einer Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % erforderliche Sauerstoffkonzentration ermittelt wird, am Universitätsklinikum Münster in den Jahren, deren Daten in diese Doktorarbeit eingingen, noch nicht durchgeführt wurde, wurden die Information über einen evtl. vorhandenen Sauerstoffbedarf bzw. die Notwendigkeit einer Atemunterstützung aus den Krankenakten der Patienten entnommen. Mit dem Verfahren nach Walsh lassen sich wahrscheinlich interinstitutionell besser vergleichbarere Ergebnisse erreichen [54, 161], allerdings ist der zeitliche und personelle Aufwand relativ hoch.

Eingeschlossen wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, die in einem Zeitraum vom 1.1.2010 bis einschließlich 31.12.2013 im Universitätsklinikum geboren wurden. Ausgeschlossen wurden Frühgeborene mit nachgewiesenen Chromosomenaberrationen oder schweren angeborenen Fehlbildungen, sowie Frühgeborene, die innerhalb der ersten vier Lebenswochen verstarben, da zu diesem Zeitpunkt eine Beurteilung bezüglich des Vorliegens einer BPD noch nicht möglich ist. Auch Patienten, deren Krankenakten nicht vollständig waren, oder die in den ersten zehn Tagen in eine andere Klinik verlegt wurden, wurden ausgeschlossen.

2. Material und Methoden

Neben wesentlichen demographischen Daten und Komplikationen wurde das Gewicht an jedem der ersten 10 Tage erfasst, an dem das Frühgeborene gewogen wurde. Gewichtsveränderungen wurden in Relation zum Geburtsgewicht berechnet.

Zusätzlich wurde die Flüssigkeitszufuhr im Kreißsaal und in den ersten 10 Lebenstagen auf Station aus den Krankenakten errechnet, getrennt nach oraler Zufuhr und intravenöser Zufuhr in Form von Infusionen, Volumengaben, Blutprodukten und Bilanzausgleich. Ein Tag wurde jeweils von 0:00 Uhr bis 24:00 Uhr gerechnet. Neben der täglichen Flüssigkeitszufuhr wurde auch die Summe für die gesamten ersten zehn Lebenstage berechnet, sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung des ersten Lebenstags, da dieser in seiner Länge von Patient zu Patient variieren konnte.

Um eine Vergleichbarkeit der Angaben zu gewährleisten, wurde die Flüssigkeitszufuhr jeweils in Bezug zum Geburtsgewicht oder, falls dieses überschritten wurde, zum jeweils aktuell höchsten Gewicht angegeben, auch wenn eine Berechnung nur in Relation zum Geburtsgewicht im Wesentlichen fast identische Ergebnisse ergab. Ebenso wurde mit der intravenösen Natriumzufuhr verfahren. Falls ein Patient an einem Tag nicht gewogen wurde, wurde das zuletzt bestimmte Gewicht verwendet. Bei der Berechnung der Natriumzufuhr wurden die Ernährungsinfusion, Volumengaben, Bilanzausgleich und andere Infusionen, die Natrium enthielten, wie z. B. Insulin-Dauerinfusionen, miteinbezogen.

Anhand des Vorliegens einer BPD wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt und auf Unterschiede untersucht, eine Gruppe mit Frühgeborenen, die eine BPD entwickelten und eine Gruppe mit Frühgeborenen, die keine BPD entwickelten. Primär wurden dabei das Vorliegen eines Gewichtsverlustes in den ersten zehn Lebenstagen, die kumulative Flüssigkeitszufuhr in den ersten zehn Lebenstagen und die Natriumzufuhr in den ersten zehn Lebenstagen untersucht. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten erfolgte eine Subgruppenanalyse der Frühgeborenen unter 28 + 0 SSW.

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel 2010 für Windows erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Sigmaplot für Windows in der Version 12.0. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde für numerische Daten ein Mann-Whitney-Rangsummentest durchgeführt, bei kategorischen Daten ein Fisher-Exact- oder ein Chi-Quadrat-Test. Anschließend erfolgte eine univariate logistische Regression und,

2. Material und Methoden

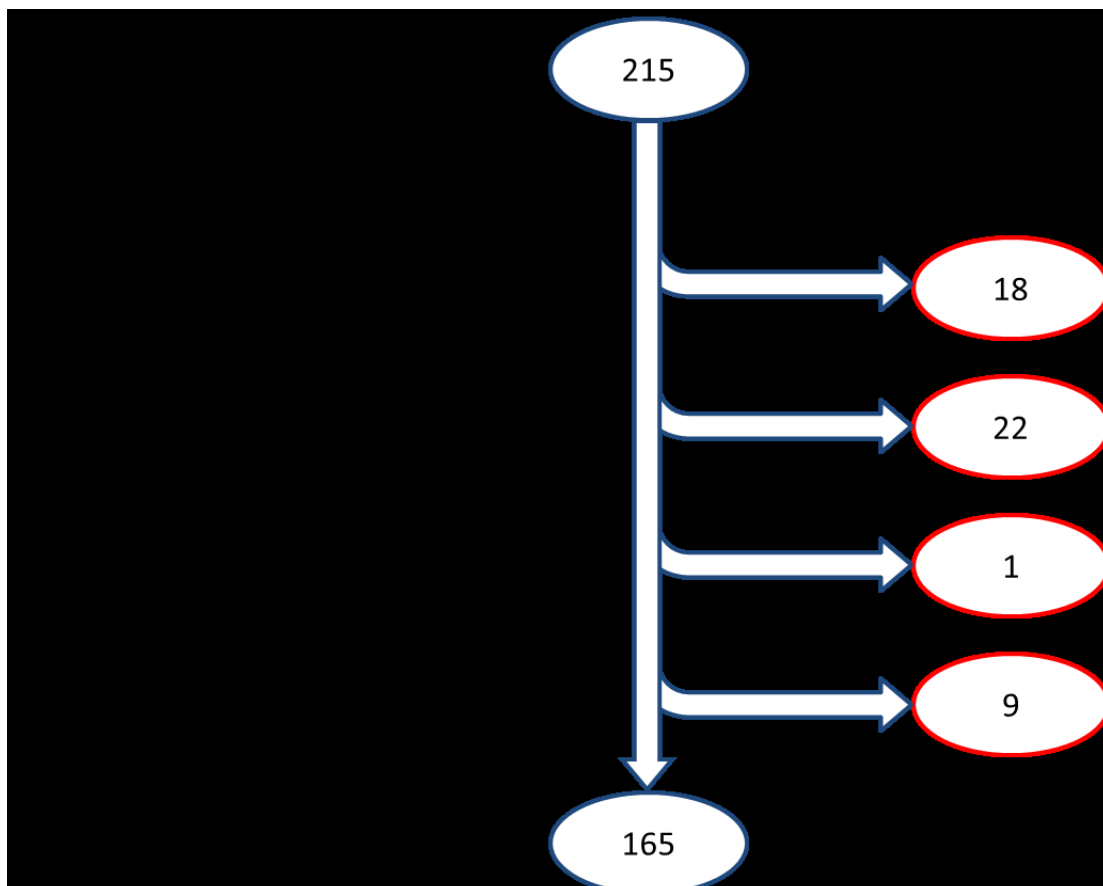
bei Vorliegen eines signifikanten Unterschieds, eine multivariate logistische Regression mit Berücksichtigung des Gestationsalters.

3. Ergebnisse

3.1. Ausgeschlossene Patienten

Insgesamt wurden im Universitätsklinikum Münster in den Jahren 2010 bis 2013 215 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g geboren. 18 dieser Frühgeborenen verstarben kurz nach der Geburt oder in den ersten Lebenstagen, bevor sich die Entwicklung einer BPD absehen ließ, so dass diese Patienten ausgeschlossen wurden. 9 Patienten wurden aufgrund von Chromosomenaberrationen oder Fehlbildungen nicht berücksichtigt. 1 Patient wurde am 6. Lebenstag in eine heimatnahe Klinik verlegt und daher nicht mit einbezogen. Die Akten von 22 Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da sie entweder in wesentlichen Punkten unvollständig waren oder nicht im Archiv vorlagen.

Abbildung 1: Übersicht über ausgewertete und ausgeschlossene Patienten



3. Ergebnisse

Tabelle 1: Demographische Charakteristika der ausgeschlossenen Patienten

	Patienten gesamt	Ausgeschlossene Patienten	Ausgewertete Patienten
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)
Patientenzahl (Anzahl)	215	50	165
Gestationsalter (SSW)	28,0 (26,1 – 30,4)	28,7 (25,6 – 31,6)	27,7 (26,1 – 29,9)
Geburtsgewicht (g)	990 (725 – 1300)	990 (712 – 1342)	990 (729 – 1270)

31,3 % der ausgeschlossenen Patienten hatten laut den elektronisch gespeicherten Daten der Neonatalerhebung eine BPD. Von den 165 ausgewerteten Patienten hatten gemäß der gültigen Definition für die deutsche Neonatalerhebung [54] 50 Frühgeborene eine moderate oder schwere BPD. Dies entspricht einer Rate von 30,3 %. Damit unterschieden sich die ausgeschlossenen Patienten nicht von den eingeschlossenen in Bezug auf ihre BPD-Rate.

3.2. Risikofaktoren für eine BPD

Die Frühgeborenen mit BPD unterschieden sich deutlich von denjenigen ohne BPD. Sie hatten ein niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht und vermehrt typische neonatologische Komplikationen wie das Auftreten von Hirnblutungen, eines behandlungsbedürftigen PDAs, einer NEC oder einer Retinopathie. Das gleiche gilt für das Auftretens von Infektionen. Hinsichtlich des Geschlechts, der Mehrlingshäufigkeit, des Geburtsmodus oder der erfassten Parameter im Rahmen der Erstversorgung gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede.

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Demographische und klinische Charakteristika der ausgewerteten Patienten

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Anzahl (Anteil)	Anzahl (Anteil)		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Patientenzahl	50 (30,3 %)	115 (69,7 %)		
Gestationsalter (SSW)	25,4 (24,3 – 26,9)	29,1 (27,3 – 30,7)	< 0,001	RS
Geburtsgewicht (g)	655 (545 – 821)	1200 (970 – 1345)	< 0,001	RS
Perzentile des Geburtsgewichts (nach [152, 153])	17,0 (6,8 – 39,3)	34 (10,0 – 50,0)	0,027	RS
Weiblich	26 (52,0 %)	56 (48,7 %)	0,825	Chi
Mehrling	12 (24,0 %)	47 (40,9 %)	0,057	Chi
Geburtsmodus				
Sektio	42 (84,0 %)	99 (86,1 %)	0,913	Chi
Notsektio	5 (10,0 %)	6 (5,2 %)	0,428	Chi
spontan	3 (6,0 %)	10 (8,7 %)	0,782	Chi
Geburt während Dienstzeit oder an Feiertag	23 (46,0 %)	53 (46,1 %)	0,873	Chi
Nabelarterien-pH	7,32 (7,28 – 7,36)	7,32 (7,28 – 7,35)	0,787	RS
Nabelarterien-BE	- 1,95 (- 3,45 – 0,30)	- 1,05 (- 4,10 – 0,93)	0,273	RS
1-Minuten-Apgar	6 (4 – 7)	7 (6 – 8)	< 0,001	RS
5-Minuten-Apgar	8 (7 – 8)	8 (8 – 9)	< 0,001	RS
10-Minuten-Apgar	8 (8 – 9)	9 (8 – 9)	0,004	RS
FiO ₂ im Alter von 24 h	0,21 (0,21 – 0,25)	0,21 (0,21 – 0,21)	0,002	RS
IVH Grad 3 oder Parenchymbeteiligung	7 (14,0 %)	4 (3,5 %)	0,032	Chi
Schwere ROP	9 (18,0 %)	0 (0 %)	< 0,001	Chi
NEC Grad 2 oder höher	5 (10,0 %)	2 (1,7 %)	0,046	Chi
Laparotomie	8 (16,0 %)	3 (2,6 %)	0,005	Chi
PDA	38 (76,0 %)	44 (38,3 %)	< 0,001	Chi
PDA-Ligatur	18 (36,0 %)	4 (3,5 %)	< 0,001	Chi
Pneumothorax	7 (14,0 %)	3 (2,6 %)	0,014	Chi
Sepsis nach Neo-KISS	42 (84 %)	49 (42,6 %)	< 0,001	Chi
Nachweis von Mollicutes	4 (8 %)	0 (0 %)	0,012	Chi
CMV	5 (10 %)	1 (0,9 %)	0,015	Chi
Pneumonie	19 (38 %)	1 (0,9%)	< 0,001	Chi
Tage mit Atemunterstützung	48 (33 – 61)	19 (7 – 36)	< 0,001	RS
Tage mit Atemunterstützung mit Beatmungshüben	16 (8 – 28)	2 (0 – 5)	< 0,001	RS
Tage mit Beatmung	20 (3 – 49)	1 (0 – 2)	< 0,001	RS

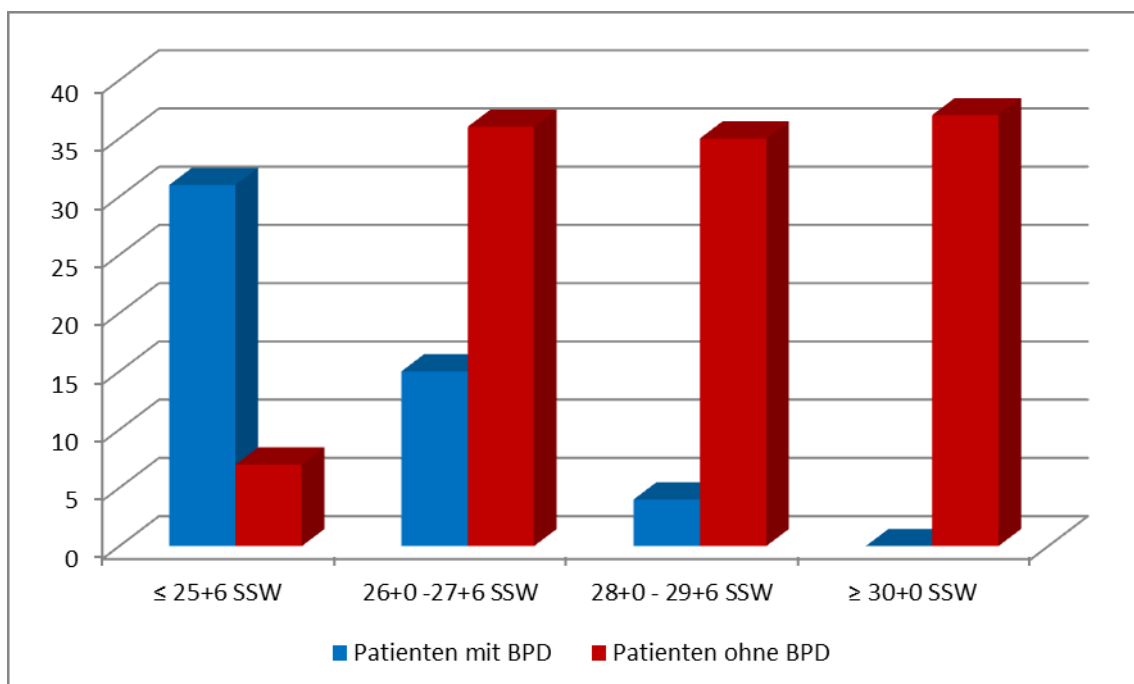
RS Mann-Whitney Rangsummentest, Chi Chi-Quadrat-Test, FE Fisher-Exact-Test

3. Ergebnisse

3.2.1. Gestationsalter

Insgesamt zeigte sich, dass die Entwicklung einer BPD im Wesentlichen abhängig vom Gestationsalter bei Geburt war, dieses betrug bei Kindern mit späterer BPD im Mittel 25,4 SSW, bei Kindern ohne BPD 29,1 SSW ($p < 0,001$). Bei Geburt nach 30 + 0 SSW entwickelte kein Kind mehr eine BPD, bei extrem unreifen Kindern mit einer Geburt vor 26 + 0 SSW lag die BPD-Rate bei 81,6 %, bei einer Geburt vor 28 + 0 SSW entwickelten noch 51,7 % der Patienten eine BPD.

Abbildung 2: Anzahl der Patienten nach Gestationsalter

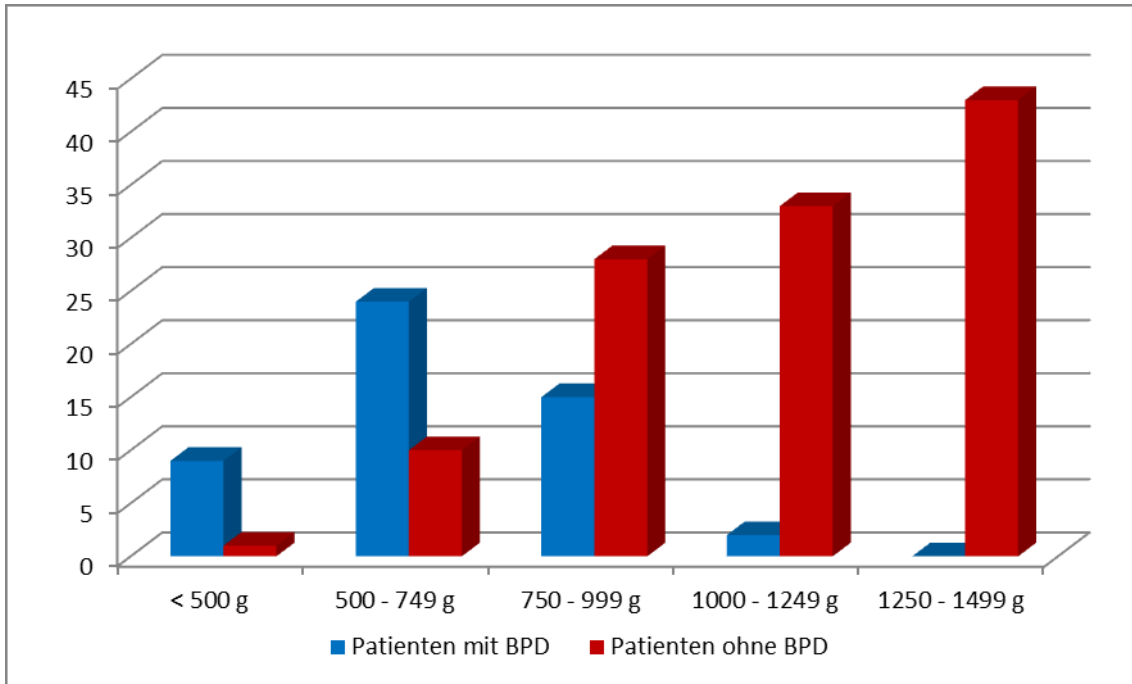


3.2.2. Geburtsgewicht

Ebenso war auch das Geburtsgewicht signifikant mit der Entstehung einer BPD verknüpft (Median bei BPD-Patienten 655 g, bei Patienten ohne BPD 1200 g, $p < 0,001$). Ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (SGA) oder oberhalb der 90. Perzentile (LGA) stellte hingegen keinen Risikofaktor für das Entstehen einer BPD dar. Bis zu einem Geburtsgewicht von 1000 g erkrankten mehr als die Hälfte der Patienten an einer BPD, bis zu einem Geburtsgewicht von 1250 g immerhin noch 41,0 %. In der untersuchten Kohorte gab es kein Kind mit einem Geburtsgewicht von mehr als 1250 g und einer BPD.

3. Ergebnisse

Abbildung 3: Anzahl der Patienten nach Geburtsgewicht



3.2.3. Geschlecht

Ein Zusammenhang zwischen der BPD-Rate und dem Geschlecht ließ sich nicht nachweisen.

3.2.4 Perinatale Faktoren

Hinsichtlich des Geburtsmodus unterschieden sich beide Gruppen kaum, die Geburt erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle per Sektio (BPD-Gruppe 84,0 % vs. 86,1 %), eine spontane Geburt (BPD-Gruppe 6,0 % vs. 8,7 %) oder eine Notsektio (BPD-Gruppe 10,0 % vs. 5,2 %) waren deutlich seltener. Ein Unterschied des Geburtszeitpunkts hinsichtlich der Regelarbeits- oder der Dienstzeit fand sich ebenfalls nicht. Die Nabelarterien-pH-Werte waren bei beiden Gruppen sehr ähnlich (7,32 und 7,32), auch die Nabelarterien-BE-Werte unterschieden sich nicht statistisch signifikant (-1,95 und -1,05). Die Apgar-Werte waren bei Frühgeborenen mit BPD minimal geringer, auch wenn dieser Unterschied signifikant war, entstand er vor allem durch eine größere Varianz der Werte bei BPD-Patienten.

3.2.5. Komorbidität

Kinder mit einer BPD hatten eine hohe Komorbidität. Während 14 % der Patienten mit BPD auch eine schwere Hirnblutung Grad 3 oder mit Parenchymbeteiligung (Einteilung nach Volpe [154]), war dies nur bei 3,5 % der Patienten ohne BPD der Fall. 10 % der

3. Ergebnisse

Frühgeborenen mit einer BPD hatten eine NEC Grad 2 oder höher (Einteilung entsprechend der aktuellen AWMF-Leitlinie [112] nach Bell [19] und modifiziert nach Walsh [159]) im Gegensatz zu 1,7 %, falls keine BPD vorlag. Einen hämodynamisch relevanten PDA, der auch behandelt wurde, hatten 76,0 % der BPD-Patienten, Patienten ohne BPD jedoch nur halb so oft (38,3 %). Bei ersteren war eine medikamentöse Therapie bei knapp der Hälfte der Patienten nicht erfolgreich, in der zweiten Gruppe erfolgte bei 9,1 % der Patienten mit einem PDA eine operative Ligatur. Drei der sieben Pneumothoraces bei BPD-Patienten entstanden bei einem operativen Ductusverschluss. Die drei Pneumothoraces bei Patienten, die keine BPD entwickelten, entstanden spontan.

3.3. Abhängigkeit der BPD-Rate von postnatalen Gewichtsveränderungen

Es zeigte sich, dass in der BPD-Gruppe häufiger Frühgeborene vertreten waren, bei denen es nicht zu einer Gewichtsabnahme nach Geburt gekommen war.

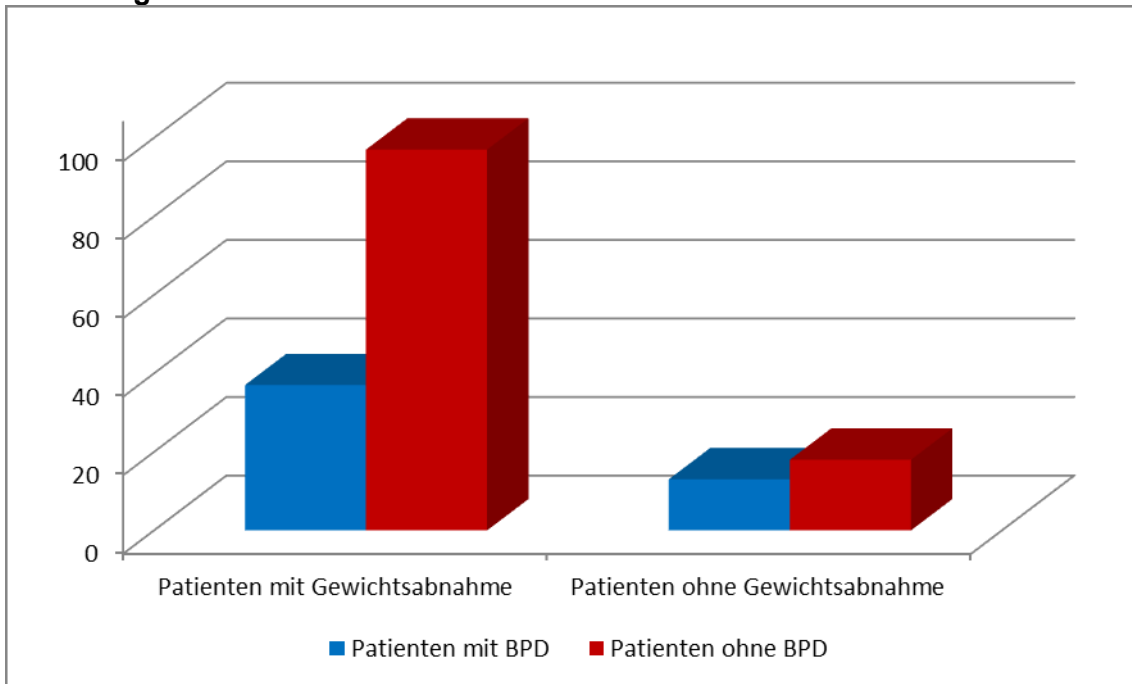
Tabelle 3: Gewichtsabnahme und BPD in den ersten zehn Lebenstagen

	BPD	Keine BPD	Gesamt
Gewichtsabnahme	37	97	134 (81,2%)
Keine Gewichtsabnahme	11	18	31 (18,8%)
Gesamt	50 (30,3%)	115 (69,7%)	165

Insgesamt jedoch verloren die meisten Frühgeborene nach Geburt etwas an Gewicht, nur 18,8 % unterschritten ihr Geburtsgewicht nicht. In beiden Gruppen nahm die Mehrheit der Patienten zunächst Gewicht ab.

3. Ergebnisse

Abbildung 4: Anzahl der Patienten mit und ohne Gewichtsabnahme



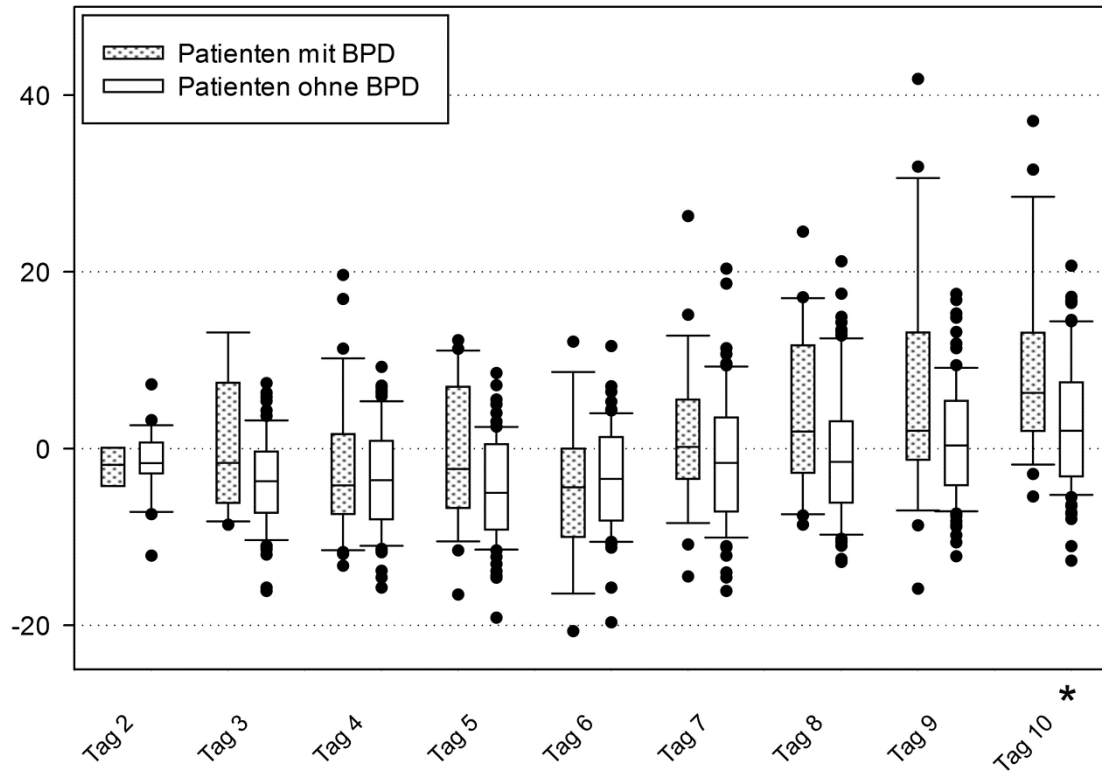
Aufgrund der geringen Fallzahlen und der Heterogenität vor allem der BPD-Patienten hinsichtlich einer Gewichtsabnahme erwies sich dieser Unterschied jedoch als nicht statistisch signifikant (RR 0,658, 95%-CI 0,401 - 1,082).

Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des mittleren maximalen Gewichtsverlusts, der jeweils bei ca. 7 % lag (-7,22 % vs. 6,72 %, $p = 0,516$) und in beiden Gruppen nach 4 Tagen erreicht wurde ($p = 0,523$).

3. Ergebnisse

Abbildung 5: Gewichtsverlauf bei Patienten mit und ohne BPD

Änderung in % des Geburtsgewichts



(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Es zeigte sich zwar ein geringer Unterschied bezüglich der Gewichtsabnahme, insgesamt über alle Tage hinweg war dieser statistisch allerdings nicht signifikant. An Tag 10 war die Gewichtszunahme bei Frühgeborenen mit BPD mit 6,4 % jedoch signifikant größer als bei Frühgeborenen, die keine BPD entwickelten (2,0 %, $p = 0,008$).

Tabelle 4: Ergebnisse des Gewichtsverlaufs

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Ausmaß Gewichtsabnahme (%)	-7,2 (-10,4 – 4,7)	-6,7 (-10,2 – -3,5)	0,516	RS
Gewicht nach 10 d (%)	6,3 (2,0 – 13,1)	-2,0 (-3,2 – 7,5)	0,008	RS
Ausmaß Gewichtszunahme (%)	8,8 (3,3 – 15,8)	6,0 (2,5 – 9,2)	0,045	RS

Durch die höhere Gewichtszunahme nach der initialen Abnahme hatten nach 10 Tagen 80,0 % der BPD-Patienten ihr Geburtsgewicht wieder erreicht oder überschritten, in der Gruppe der Patienten ohne BPD galt dies nur für 57,3 % der Patienten, das

3. Ergebnisse

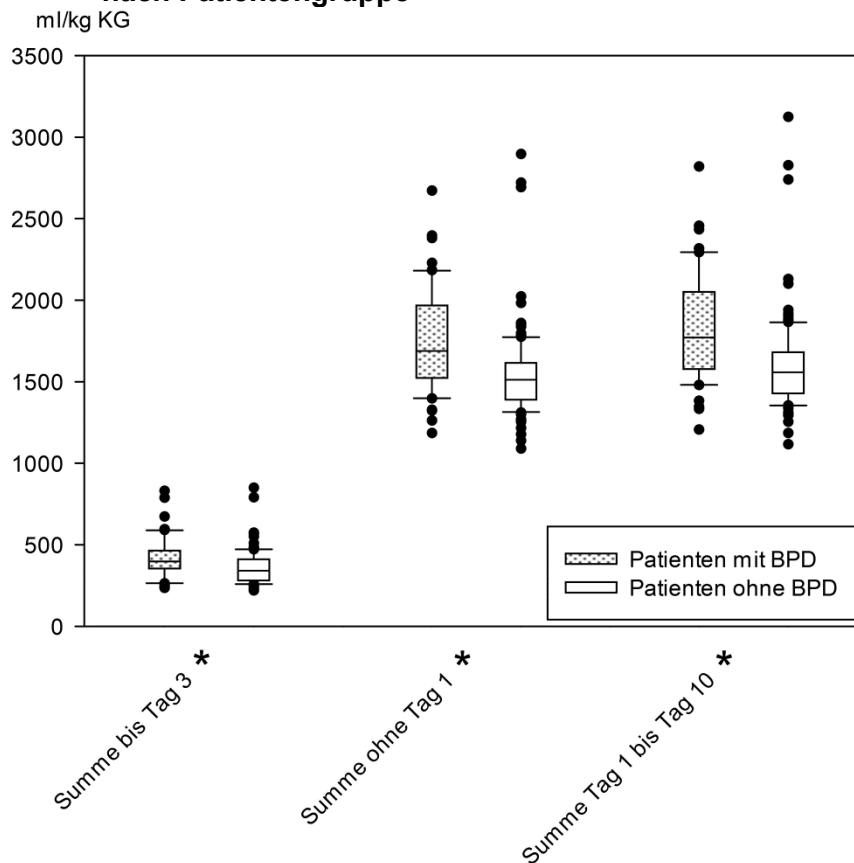
Geburtsgewicht nicht erreicht zu haben war also protektiv hinsichtlich der Entwicklung einer BPD (RR 0,449, 95 %-CI 0,243 - 0,831).

3.4. Abhängigkeit der BPD-Rate von der postnatalen Flüssigkeitszufuhr

3.4.1. Gesamte Flüssigkeitszufuhr

Die Frühgeborenen mit einer BPD erhielten in der Summe im Kreißsaal bis Lebenstag 10 eine signifikant höhere Flüssigkeitszufuhr (1772,0 ml/kg KG vs. 1558,5 ml/kg KG, $p < 0,001$). Dieser Unterschied war bereits an Lebenstag 3 signifikant (396,8 ml/kg KG vs. 340,1 ml/kg KG, $p < 0,001$).

Abbildung 6: Darstellung der Gesamtflüssigkeit bis Tag 3 und bis Tag 10 je nach Patientengruppe



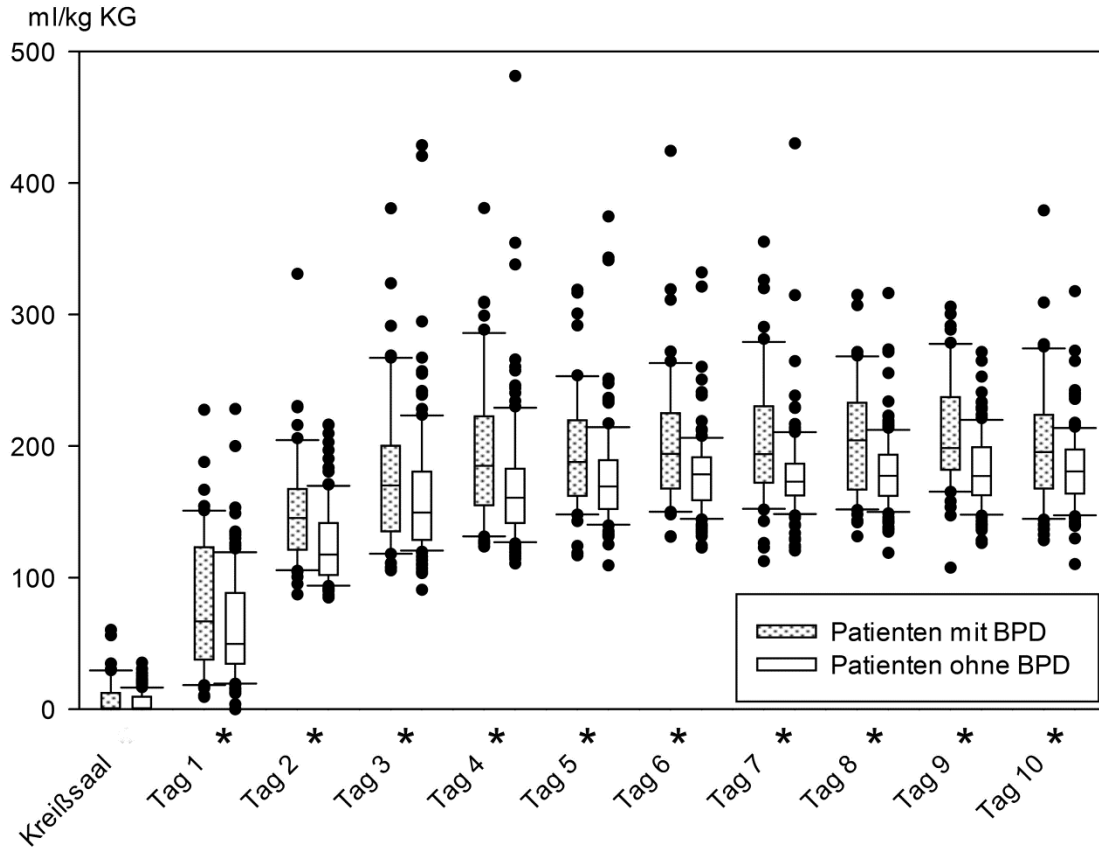
(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Im Rahmen der Erstversorgung im Kreißsaal gab es zwischen beiden Gruppen noch keinen relevanten Unterschied, an den Lebenstagen 1 bis 10 erhielten BPD-Patienten signifikant mehr Flüssigkeit. Der Unterschied betrug ca. 15 – 20 ml/kg KG/d, ab dem 4.

3. Ergebnisse

Lebenstag erhielten die BPD-Patienten 180 bis über 200 ml/kg KG/d, während die Flüssigkeitszufuhr in der 2. Gruppe unter 180 ml/kg KG/d blieb.

Abbildung 7: Übersicht über Flüssigkeitszufuhr nach Tagen



(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.4.2. Flüssigkeitsbilanz

Allerdings sagt die Flüssigkeitseinfuhr an sich noch wenig aus, sie muss vielmehr im Kontext der vorhandenen Flüssigkeitsverluste gesehen werden. Diese setzen sich im Wesentlichen aus dem ausgeschiedenen Urin und insensiblen Flüssigkeitsverlusten über Haut und Atmung zusammen [97]. Die Urinausscheidung unterschied sich zwischen beiden Gruppen kaum, die Diurese betrug im Mittel in der BPD-Gruppe 4,7 ml/kg/h bzw. 4,6 in der Nicht-BPD-Gruppe (p 0,530).

Der transepidermale Flüssigkeitsverlust hängt sehr stark vom Gestationsalter und den Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit ab [97]. In jeder Abteilung existieren Standardvorgaben für die zu verwendenden Inkubatoreinstellungen in Abhängigkeit von der Reife des Frühgeborenen. Für das

3. Ergebnisse

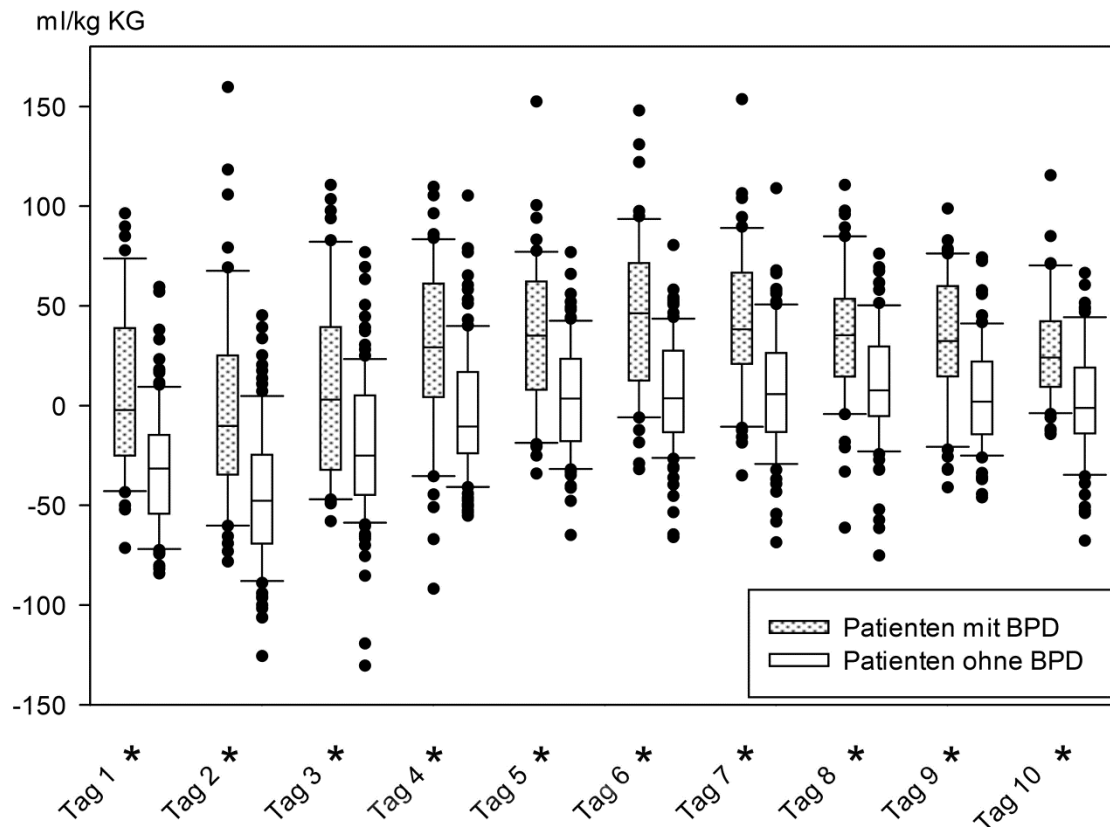
untersuchte Kollektiv wurde aus den vorhandenen Daten über Gewichtsveränderungen, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr folgende Werte für insensible Flüssigkeitsverluste errechnet:

Tabelle 5: Ergebnisse einer Überschlagsrechnung der Perspiratio insensibilis im untersuchten Kollektiv

Gestationsalter	Perspiratio insensibilis (\pm Standardfehler) in ml/kg KG
bis 25+6 SSW	75,5 (\pm 4,2)
26+0 bis 27+6 SSW	61,5 (\pm 3,5)
28+0 bis 29+6 SSW	55,15 (\pm 2,6)
30+0 bis 31+6 SSW	50,95 (\pm 4,9)

Somit ergibt sich ein exakteres Bild über die Flüssigkeitsbilanz der Frühgeborenen.

Abbildung 8: Flüssigkeitsbilanz



(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

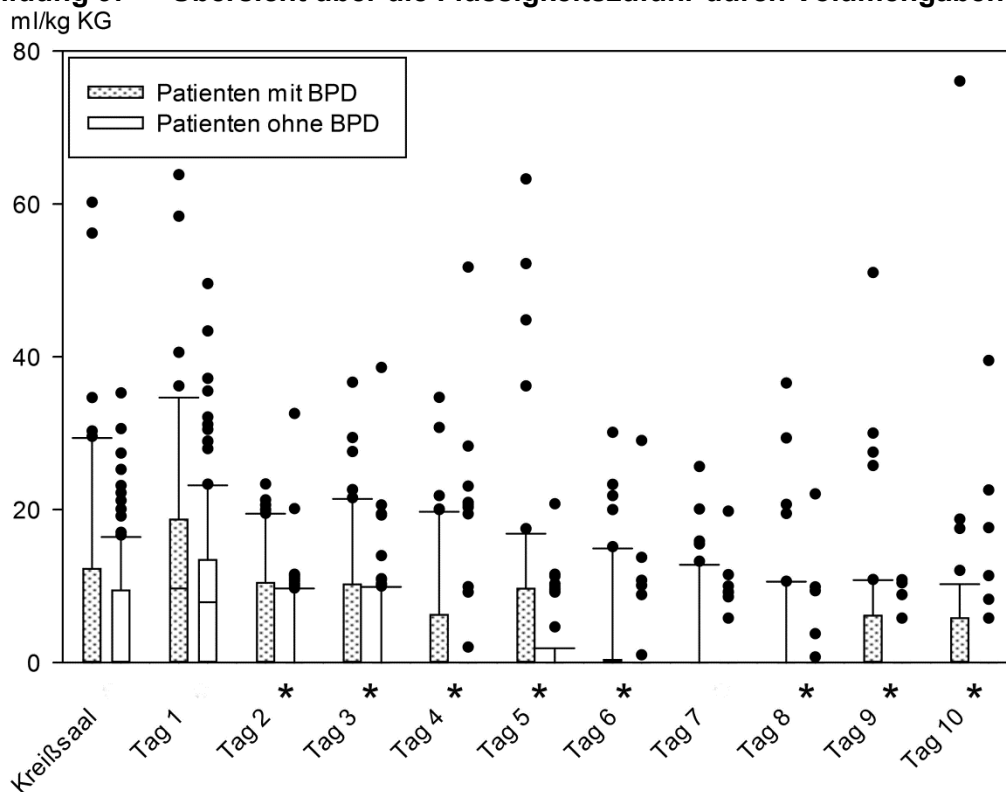
Es zeigte sich, dass Frühgeborene, die später eine BPD entwickelten, im Vergleich zu Frühgeborenen, die keine BPD entwickelten, in den ersten Lebenstagen deutlich mehr Flüssigkeit erhalten hatten als sie transkutan oder durch Urin verloren.

3. Ergebnisse

3.4.3. Volumenboli

Unter anderem kam diese erhöhte Flüssigkeitszufuhr durch Volumengaben zustande. Insgesamt erhielten Frühgeborene mit BPD in den ersten 10 Lebenstagen im Mittel 52,7 ml/kg KG an Volumengaben, Frühgeborene ohne BPD lediglich 20,1 ml/kg KG. Die Gründe für diese Volumengaben waren nur selten dokumentiert, häufig wurden sie aufgrund von niedrigen Blutdruckwerten verabreicht, häufig auch bei metabolischer Azidose oder wenn ein Patient klinisch einen erniedrigten Hautturgor aufwies. Bei beiden Gruppen wurden am ersten Lebenstag die meisten Volumengaben verabreicht, insgesamt erhielten BPD-Patienten aber an jedem Tag mehr Flüssigkeit in Form von Volumengaben. Auf die einzelnen Tage bezogen ist der Unterschied im Kreißsaal ($p = 0,586$) und am 1. Lebenstag ($p = 0,150$) nicht signifikant, in der Summe bis Lebenstag 3 jedoch schon ($30,3 \text{ ml/kg}$ vs. $15,0 \text{ ml/kg}$, $p < 0,001$)

Abbildung 9: Übersicht über die Flüssigkeitszufuhr durch Volumengaben



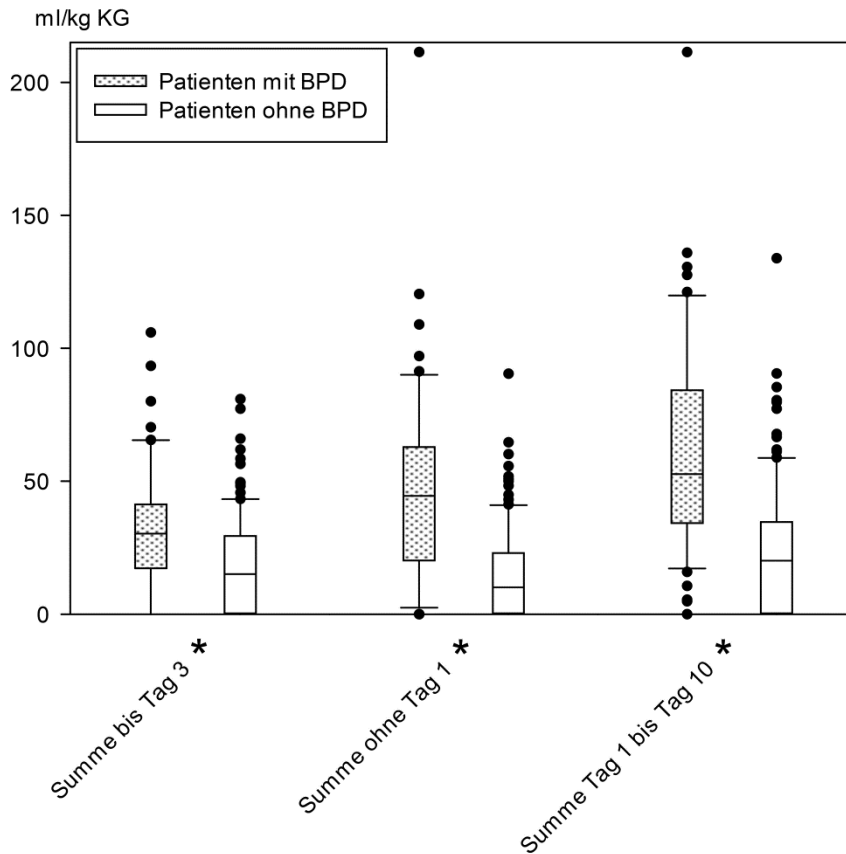
(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Überhaupt einen Volumenbolus erhalten zu haben erhöhte das relative Risiko für eine BPD um 12,250 (95%-CI 1,76 – 85,48, $p < 0,001$), mehr als 30 ml/kg KG innerhalb der

3. Ergebnisse

ersten zehn Tage erhalten zu haben um 4,15 (95%-CI 2,29 – 7,53, $p < 0,001$). Insgesamt zeigte sich, dass vor allem in der BPD-Gruppe Frühgeborene über einen längeren Zeitraum Volumengaben erhielten als nur in den ersten beiden Lebenstagen.

Abbildung 10: Flüssigkeit durch Volumenboli bis Tag 3 und bis Tag 10



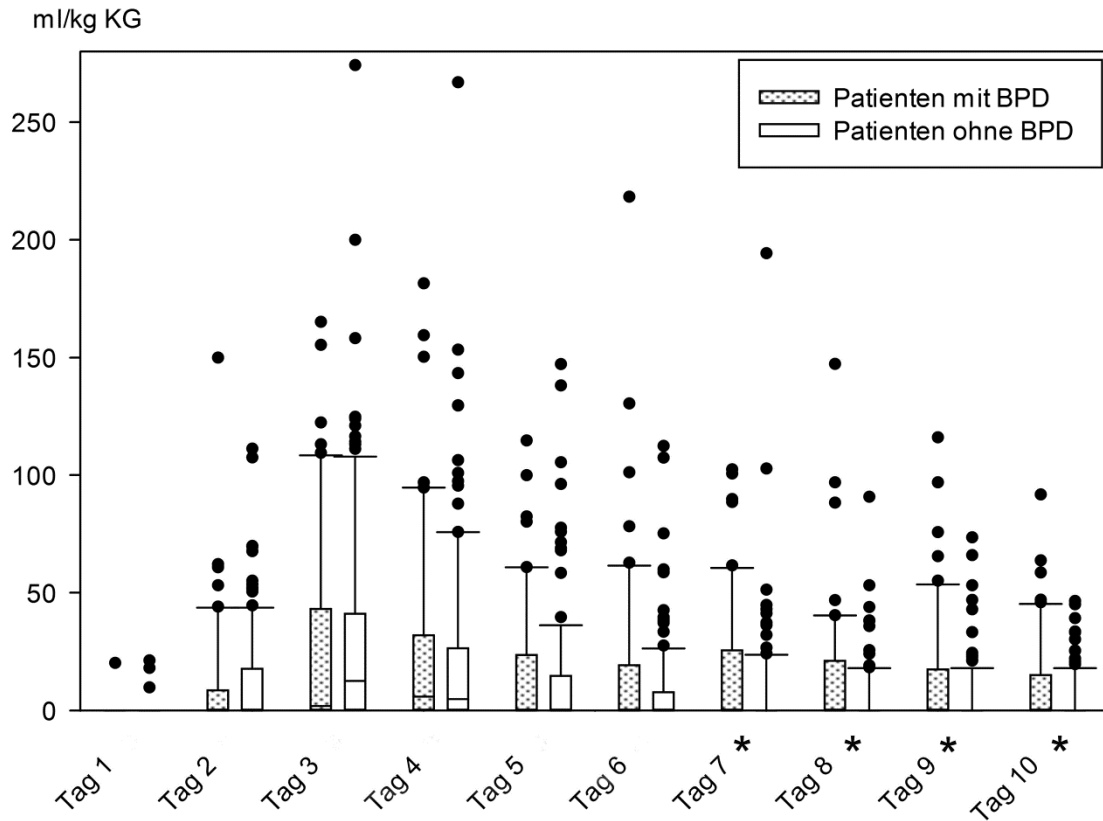
(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.4.5. Bilanzausgleich

Um eine zu starke Gewichtsabnahme aufgrund von mangelnder Harnkonzentrierung und in der Folge zu hoher Urinausscheidung zu verhindern, wurde bei vielen Frühgeborenen ein Bilanzausgleich angesetzt. Dadurch erhalten die Frühgeborenen Flüssigkeit, falls die Ausfuhr um eine individuell festgelegte Menge von der Einfuhr abweicht. In den Jahren 2010 und 2011 erfolgte dies meist in Form von NaCl 0,9% (Natrium 154 mmol/l, Chlorid 154 mmol/l), ab 2012 mit Sterofundin Iso[®] (Natrium 140 mmol/l, Chlorid 127 mmol/l).

Abbildung 11: Übersicht über Bilanzausgleich an Tag 1 - 10

3. Ergebnisse

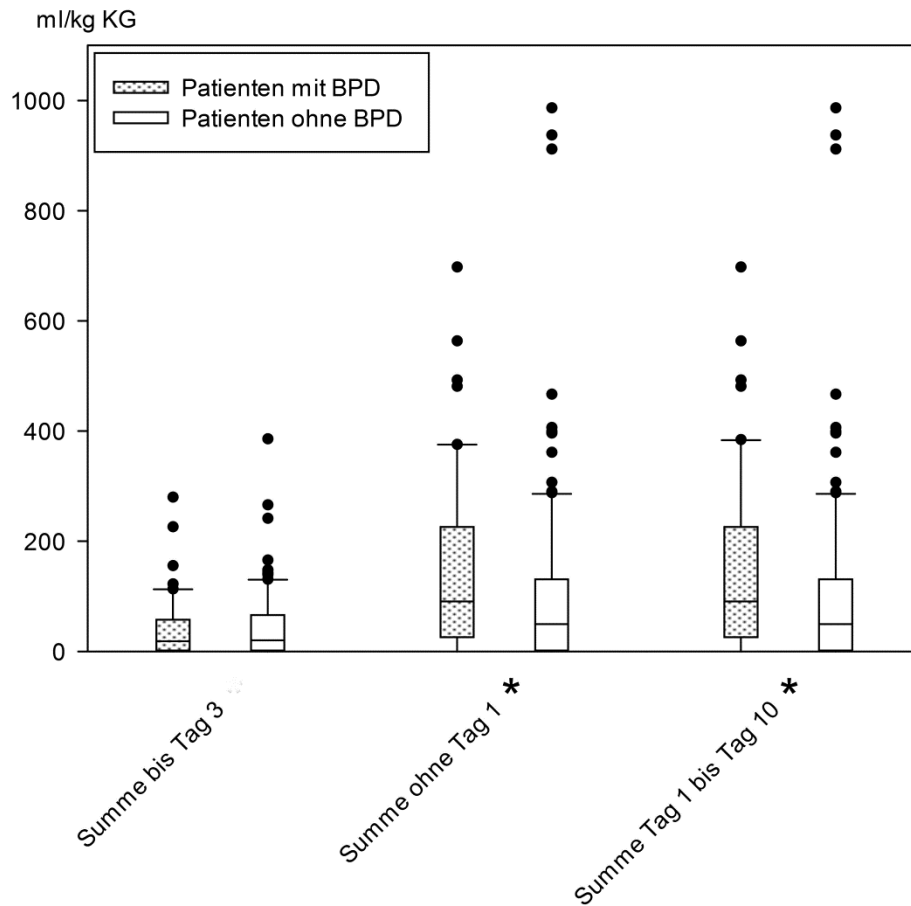


(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Zum Teil erhielten einige Frühgeborene hierüber extrem große Mengen an Flüssigkeit zusätzlich, teilweise bis über 200 ml/kg KG/d. In den ersten 6 Lebenstagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, erst ab Tag 7 war die Differenz statistisch relevant. Insgesamt zeigte sich eine sehr große interindividuelle Streuung. In der Summe über 10 Tage fiel ein deutlicher Unterschied auf, in der BPD-Gruppe erhielten die Patienten im Mittel fast doppelt so viel Flüssigkeit wie in der Gruppe ohne BPD (90,5 ml/kg KG vs. 49,5 ml/kg KG, $p = 0,033$). Bis zum 3. Lebenstag gab es auch in der Summe noch keinen eindeutigen Unterschied (18,5 ml/kg vs. 20,1 ml/kg, $p = 0,588$).

3. Ergebnisse

Abbildung 12: Flüssigkeit durch Bilanzausgleich bis Tag 3 und bis Tag 10



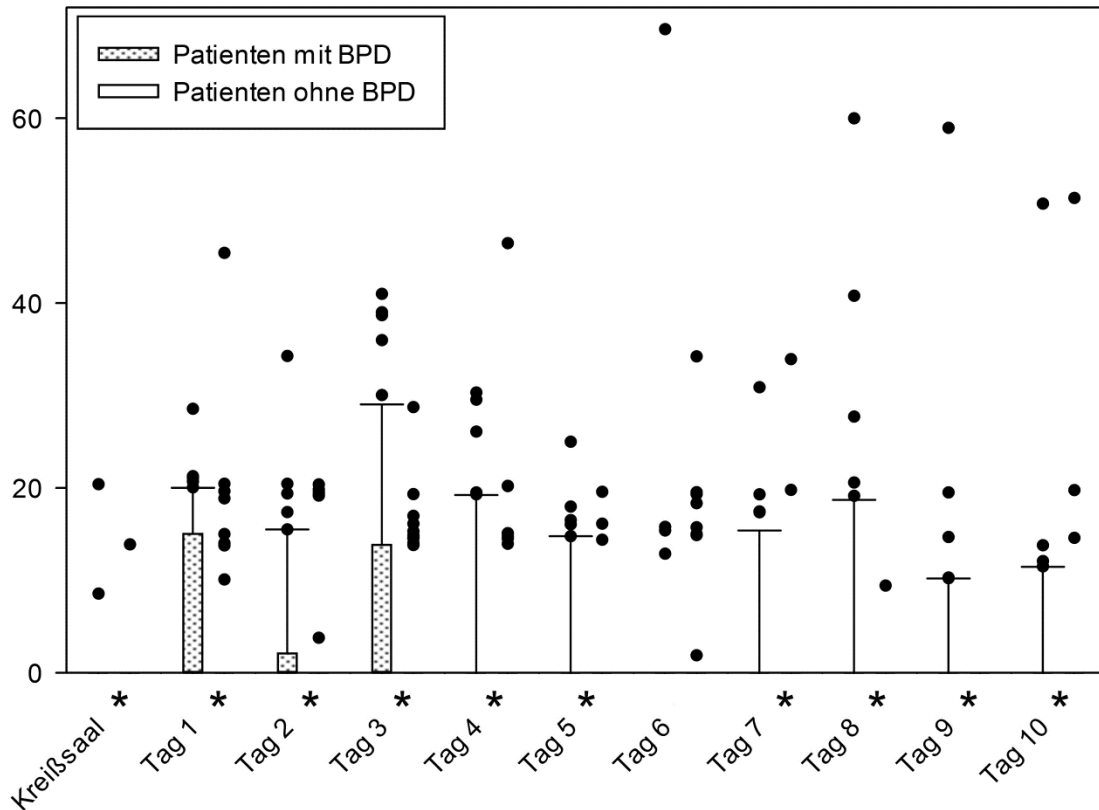
(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.4.6. Blutprodukte

Hinsichtlich der Gabe von Blutprodukten zeigten sich (abgesehen von Gaben im Kreißsaal und am 6. Lebenstag) signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

3. Ergebnisse

Abbildung 13: Blutprodukte von Tag 1 bis Tag 10
ml/kg KG

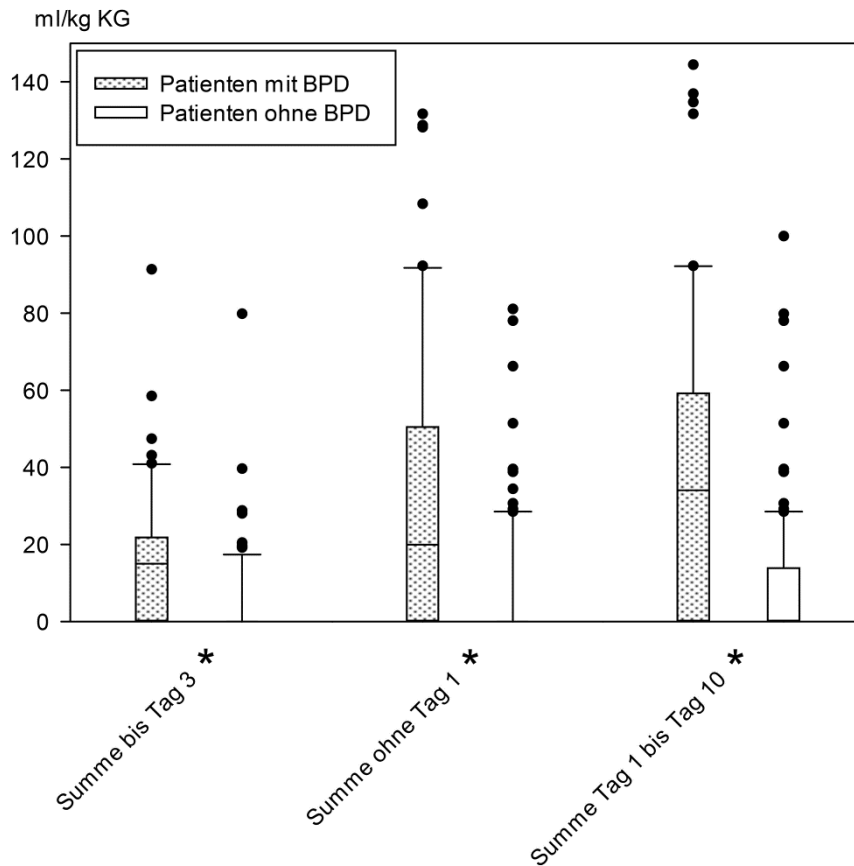


(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Insgesamt erhielten Frühgeborene mit BPD im Median 34 ml/kg in Form von Blutprodukten, Patienten ohne BPD im Median 0,0 ml/kg ($p < 0,001$). Auch bis Tag 3 war dieser Trend bereits erkennbar (15,0 ml/kg vs. 0 ml/kg, $p < 0,001$).

3. Ergebnisse

Abbildung 14: Blutprodukte bis Tag 3 und bis Tag 10



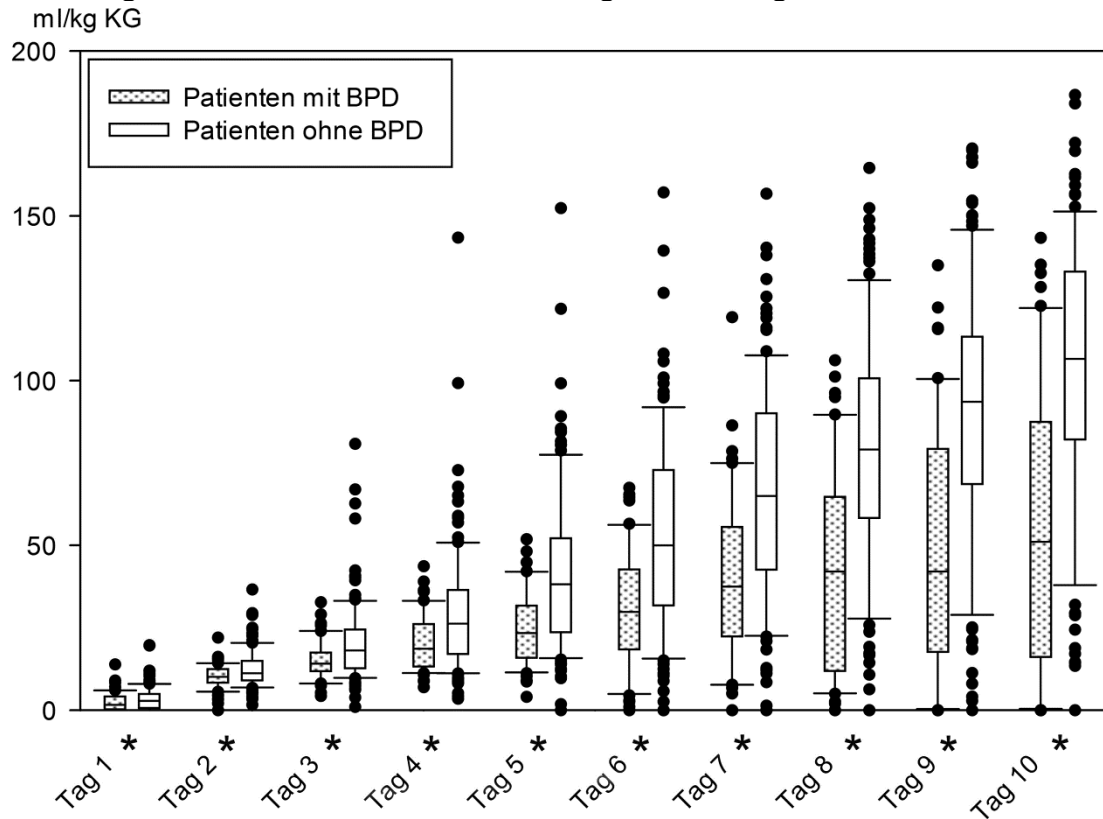
(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.4.7. Oraler Nahrungsaufbau

Während die intravenöse Flüssigkeitszufuhr in der BPD-Gruppe deutlich höher war, gelang der Nahrungsaufbau in der Nicht-BPD-Gruppe deutlich rascher, diese Frühgeborenen erhielten am 10. Lebenstag bereits ca. 106,6 ml/kg KG/d an Nahrung, die Patienten mit BPD nur knapp die Hälfte (51,1 ml/kg KG/d, $p < 0,001$), der Unterschied war ab dem ersten Lebenstag statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

Abbildung 15: Übersicht enteraler Nahrungsaufbau Tag 1 bis 10

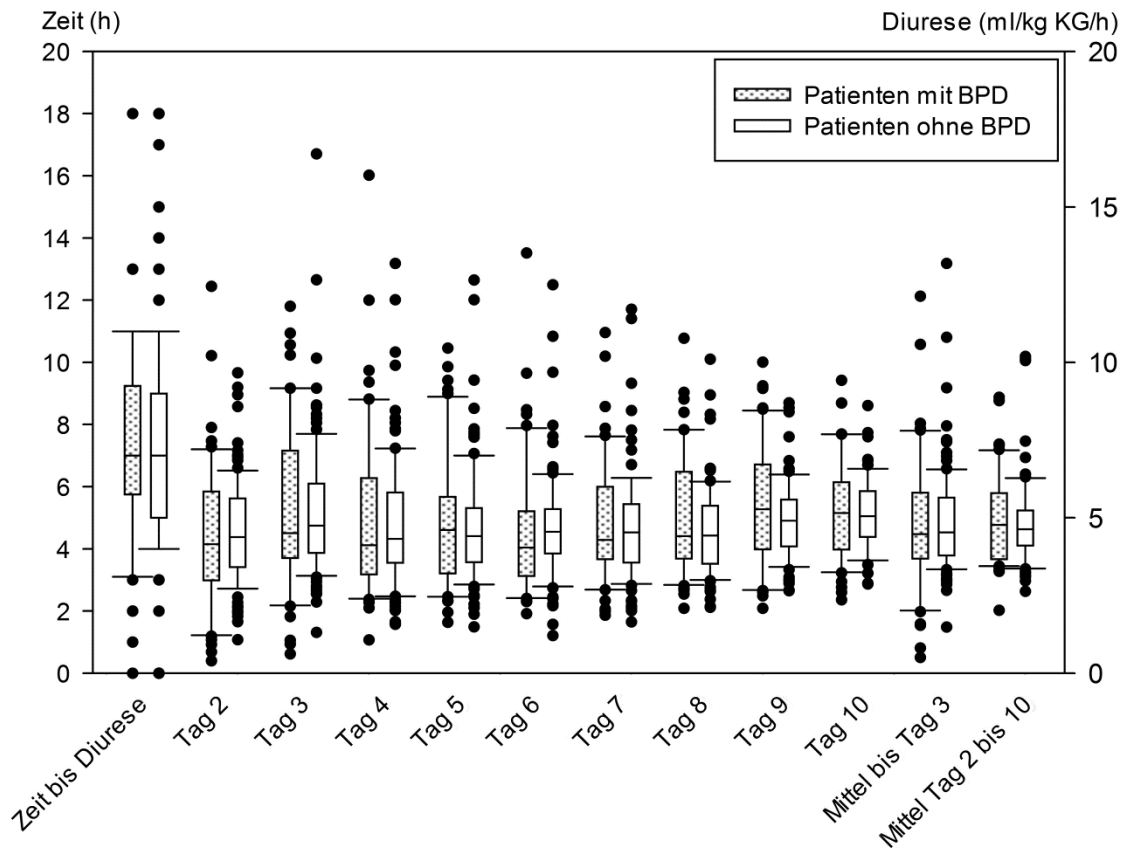


(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.4.8. Urinausscheidung

Auch wenn die Frühgeborenen mit einer BPD mehr Flüssigkeit erhielten, unterschieden sich Urinausscheidung und Diurese beider Gruppen an keinem Tag statistisch signifikant voneinander.

Abbildung 16: Übersicht Diurese Tag 2 bis Tag 10



Zusammenfassend war eine höhere Flüssigkeitszufuhr insgesamt, aber auch in Form von Volumenboli, Bilanzausgleich und Blutprodukten positiv mit der Entwicklung einer BPD korreliert, ein rascher Nahrungsaufbau hingegen negativ. Hinsichtlich der Urinausscheidung gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.5. Abhängigkeit der BPD-Rate von der postnatalen Natriumzufuhr

3.5.1. Natriumzufuhr

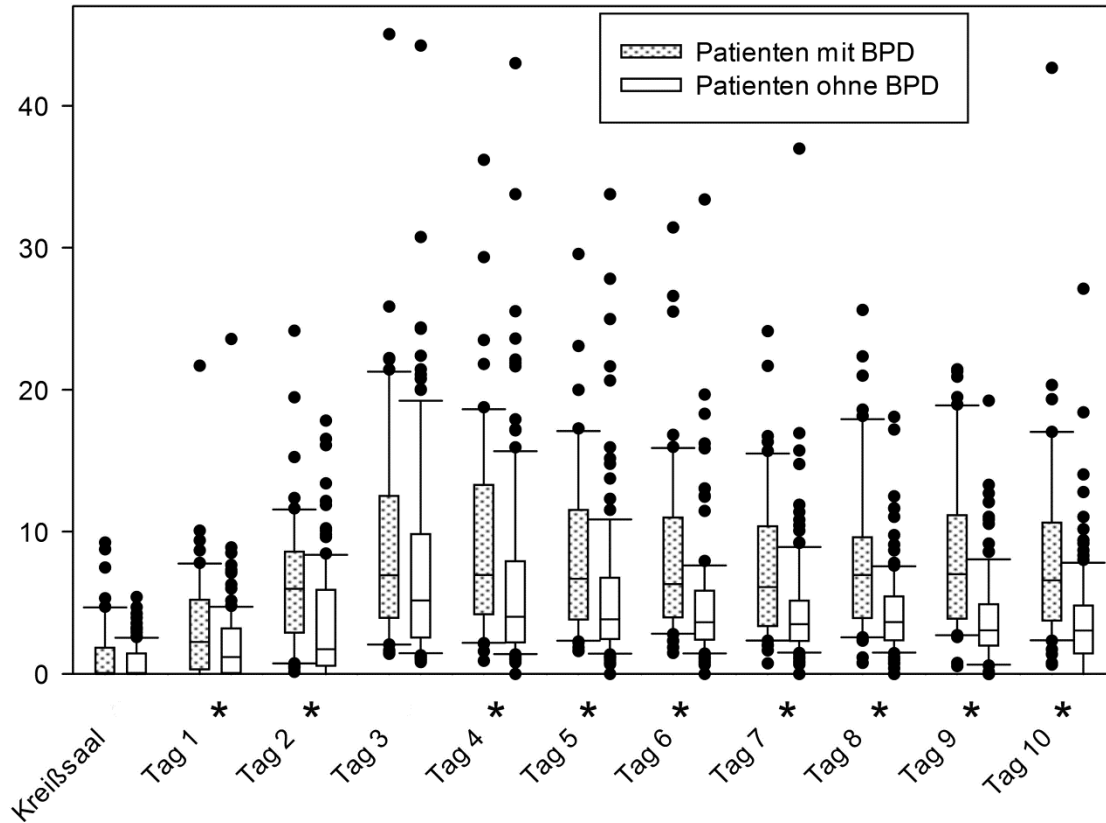
Parallel zu der höheren intravenösen Flüssigkeitszufuhr war bei Frühgeborenen mit einer BPD auch die intravenöse Natriumzufuhr in den ersten zehn Lebenstagen höher. Kumulativ bis Lebenstag 10 errechnet betrug sie 72,1 mmol/kg KG im Vergleich zu 37,7 mmol/kg KG in der Nicht-BPD-Gruppe ($p < 0,001$). Auch bis Tag 3 fand sich ein signifikanter Unterschied (16,8 mmol/kg vs. 9,7 mmol/kg, $p < 0,001$). Bei dieser Berechnung wurde nur das intravenös zugeführte Natrium berücksichtigt. Die Berechnung wurde unter Annahme eines Natriumgehalts der Nahrung von 51 mg / 100 ml auch auf die orale Natriumzufuhr ausgeweitet, wodurch sich der Unterschied

3. Ergebnisse

zwischen beiden Gruppen etwas, jedoch nicht statistisch relevant verringerte (80,0 mmol/kg vs. 48,1 mmol/k, $p < 0,001$).

Abbildung 17: Natriumzufuhr

mmol/kg KG

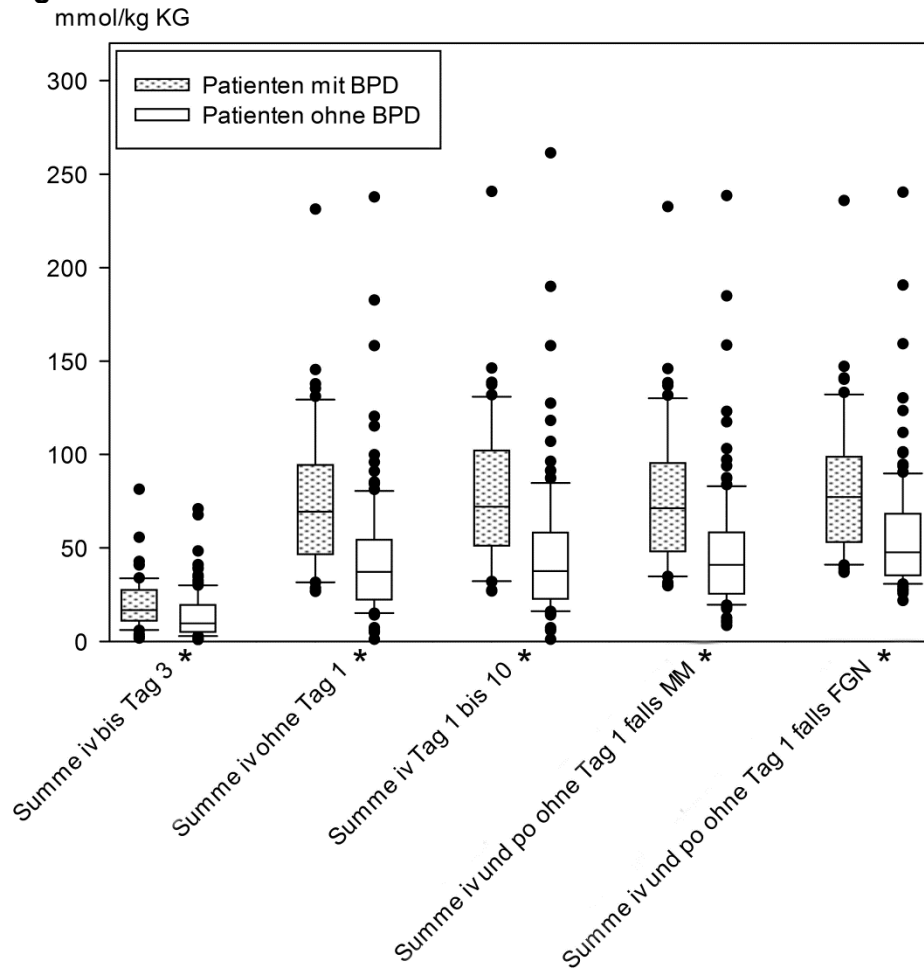


(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

Die Natriumzufuhr war abgesehen von der Zufuhr im Kreisssaal und am 3. Lebenstag an jedem einzelnen Tag in der BPD-Gruppe höher. Ab dem 2. Lebenstag lag sie in der BPD-Gruppe bei ca. 6 – 7 mmol/kg/d, in der Nicht-BPD-Gruppe bei 2 – 4 mmol/kg, lediglich am dritten Lebenstag bei 5 mmol/kg/d.

3. Ergebnisse

Abbildung 18: Summe Natriumzufuhr

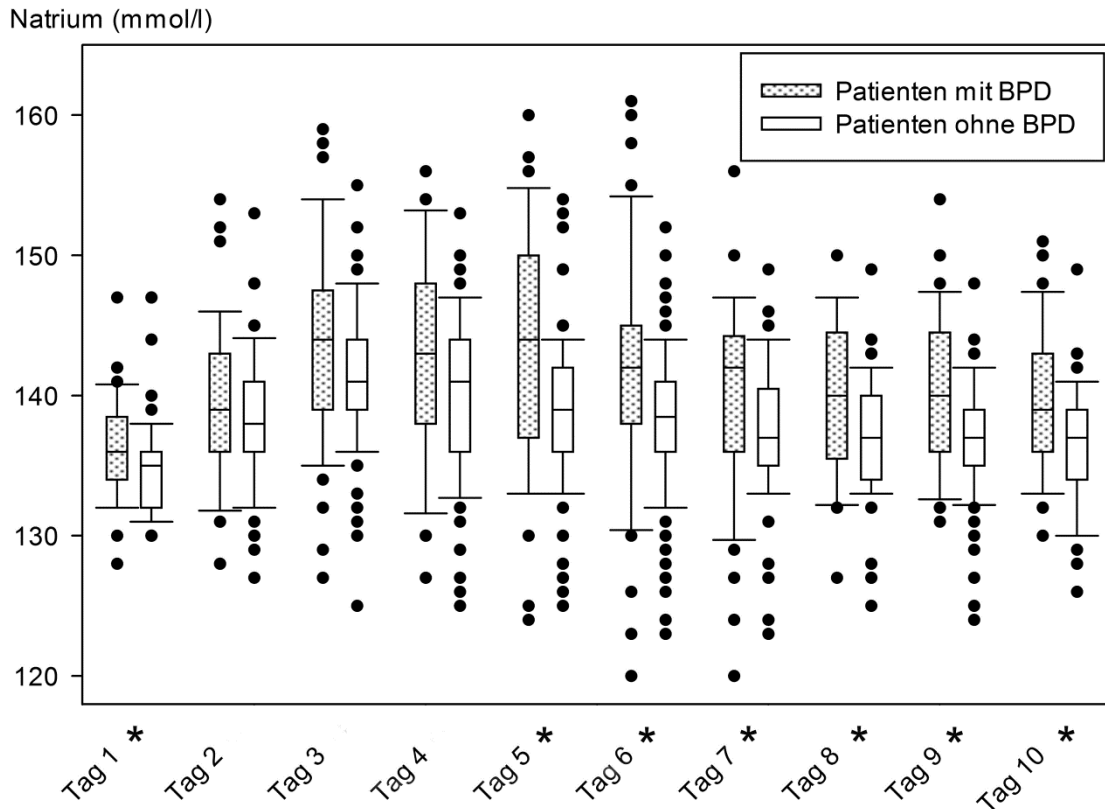


(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.5.2. Natriumwerte

Auch bei den Natriumwerten im Serum zeigte sich ein geringer Unterschied. Während die Natriumwerte in beiden Gruppen bis zum vierten Lebenstag relativ ähnlich waren, zeigte sich ab Tag 5, dass die Frühgeborenen der BPD-Gruppe um ca. 5 mmol/l höhere Natriumwerte hatten als die übrigen Frühgeborenen. Dieser Unterschied ging langsam zurück, war aber auch am 10. Lebenstag mit einer Differenz von 2 mmol/l jedoch immer noch statistisch signifikant.

Abbildung 19: Natriumwerte nach Tag



(Erläuterung: * = signifikant auf einem Niveau von 5 %)

3.6. Multivariate logistische Regression

Tabelle 6: Auswertung mittels multivariater logistischer Regression

	p	OR (5 - 95%-CI)
Gestationsalter	< 0,001	0,417 (0,258- 0,675)
Gewichtsabnahme	0,002	0,0849 (0,0181- 0,397)
Ausmaß Gewichtsabnahme	0,370	0,921 (0,769- 1,103)
Gewichtsänderung nach 10 d	0,050	1,108 (1,000- 1,227)
Gesamtflüssigkeit	0,550	0,999 (0,996- 1,002)
Gesamtbilanz	0,020	1,003 (1,001- 1,006)
Natriumzufuhr	0,525	1,010 (0,980- 1,040)
Natriumwert > 150 mmol/l	0,596	1,479 (0,348- 6,289)

In einem Modell mit Berücksichtigung mehrerer Variablen ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation der BPD mit dem Gestationsalter, aber auch mit dem Vorhandensein einer postnatalen Gewichtsabnahme, sowie auch für die Flüssigkeitsbilanz nach 10 Tagen.

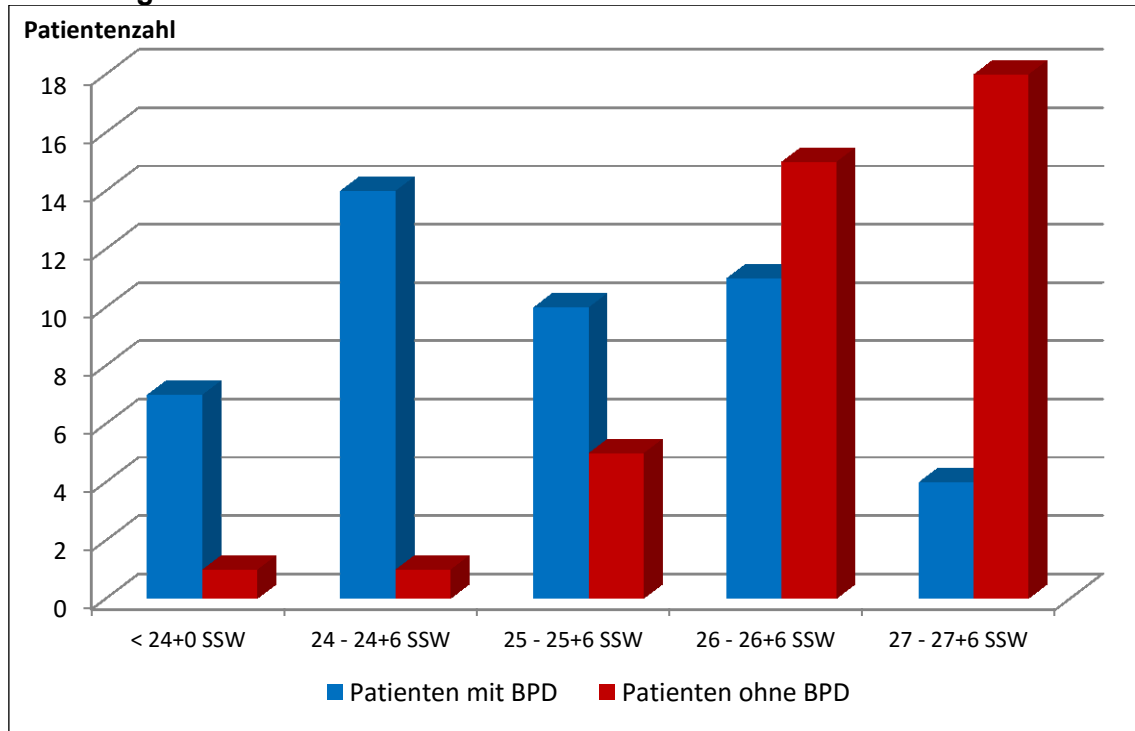
3.7. Auswertung der Frühgeborenen unter 28 + 0 SSW

3.7.1. Demographische und klinische Daten

Betrachtet man nur Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 28 + 0 SSW, so sind beide Gruppen wesentlich homogener. Insgesamt 46 der Frühgeborenen entwickelten eine BPD, was einem Anteil von 53,5 % entspricht, bei 40 wurde keine BPD diagnostiziert, entsprechend einem Anteil von 46,5%.

Allerdings unterschieden sich diese beiden Gruppen hochsignifikant hinsichtlich des Gestationsalters und des Geburtsgewichts. Der Unterschied im Gestationsalter war zwar nicht sehr stark ausgeprägt (die Mediane wichen nur 1,8 Wochen voneinander ab), ist jedoch hochsignifikant.

Abbildung 20: Patientenzahl nach Gestationsalter



3. Ergebnisse

Tabelle 7: Demographische und klinische Charakteristika der ausgewerteten Patienten unter 28 SSW

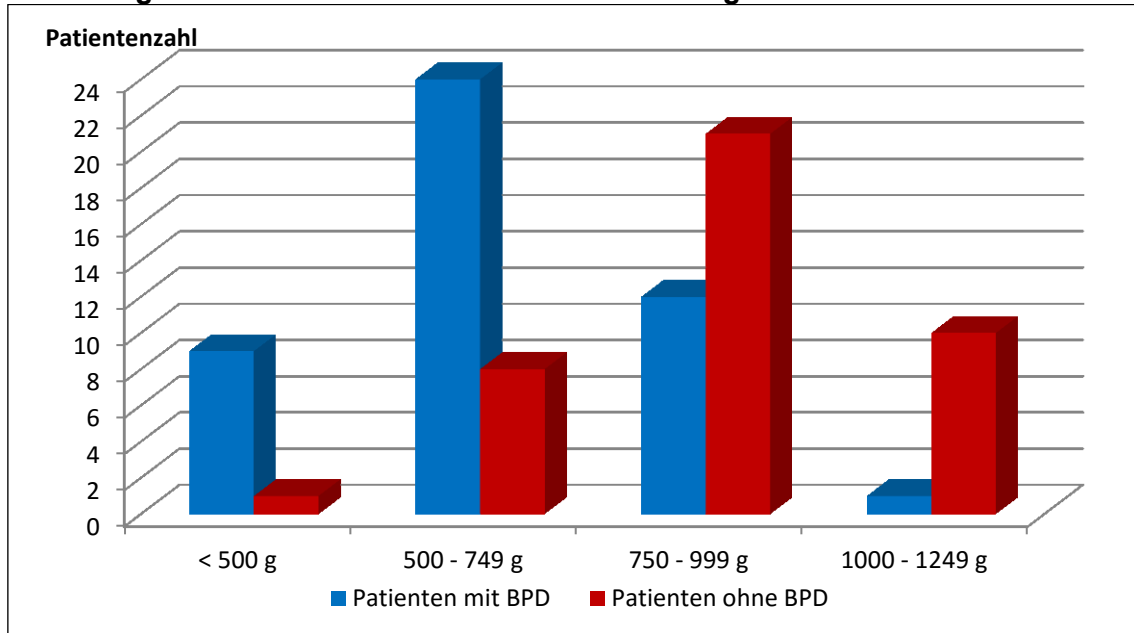
	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Anzahl (Anteil)	Anzahl (Anteil)		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Patientenzahl	46 (53,5 %)	40 (46,5 %)		
Gestationsalter (SSW)	25,1 (24,3 – 26,7)	26,9 (26,1 – 27,3)	< 0,001	RS
Geburtsgewicht (g)	639 (544 – 755)	930 (819 – 1014)	< 0,001	RS
Perzentile des Geburtsgewichts (nach [152, 153])	17,0 (6,8 – 40,0)	40 (22,0 – 60,0)	< 0,001	RS
Weiblich	26 (56,5 %)	17 (42,5 %)	0,280	Chi
Mehrling	11 (23,9 %)	13 (32,5 %)	0,519	Chi
Geburtsmodus				
Sektio	39 (84,8 %)	32 (80 %)	0,583	FE
Notsektio	4 (8,7 %)	5 (12,5 %)	0,728	FE
Spontan	3 (7,5 %)	3 (6,5 %)	1,0	FE
Geburt während Dienstzeit oder an Feiertag	20 (43,5 %)	21 (52,5 %)	0,536	Chi
Nabelarterien-pH	7,32 (7,28 – 7,36)	7,31 (7,25 – 7,34)	0,346	RS
Nabelarterien-BE	- 1,9 (- 4,0 – 0,3)	- 2,2 (- 4,9 – 0,2)	0,890	RS
1-Minuten-Apgar	6 (4 – 7)	6 (4 – 8)	0,098	RS
5-Minuten-Apgar	8 (7 – 8)	8 (7 – 8)	0,095	RS
10-Minuten-Apgar	8 (8 – 9)	8 (8 – 9)	0,652	RS
FiO ₂ im Alter von 24 h	0,21 (0,21 – 0,25)	0,21 (0,21 – 0,25)	0,155	RS
IVH Grad 3 oder Parenchymbeteiligung	7 (15,2 %)	4 (10,0 %)	0,690	Chi
Schwere ROP	9 (19,6 %)	0 (0 %)	0,003	FE
NEC Grad 2 oder höher	5 (10,9 %)	1 (2,5 %)	0,273	FE
Laparotomie	8 (17,4 %)	1 (2,5 %)	0,033	FE
PDA	37 (80,4 %)	28 (70,0 %)	0,383	Chi
PDA-Ligatur	18 (39,1 %)	4 (10,0 %)	0,005	Chi
Pneumothorax	6 (13,0 %)	1 (2,5 %)	0,116	FE
Sepsis nach Neo-KISS	40 (87,0 %)	24 (60,0 %)	0,009	Chi
Nachweis von Mollicutes	4 (8,7 %)	0 (0 %)	0,120	FE
CMV	5 (10,9 %)	1 (2,5 %)	0,209	FE
Pneumonie	19 (41,3 %)	1 (2,5 %)	< 0,001	Chi
Tage mit Atemunterstützung	47 (30 – 61)	37 (26 – 47)	0,008	RS
Tage mit Atemunterstützung mit Beatmungshüben	17 (10 – 29)	7 (3 – 17)	< 0,001	RS
Tage mit Beatmung	26 (4 – 50)	2 (2 – 7)	< 0,001	RS

RS Mann-Whitney Rangsummentest, Chi Chi-Quadrat-Test, FE Fisher-Exact-Test

3. Ergebnisse

Auch hinsichtlich des Geburtsgewichts ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied, der auch absolut mit 291 g Differenz zwischen den Medianen der Gruppen relativ stark ausgeprägt war.

Abbildung 21: Anzahl der Patienten nach Geburtsgewicht



3.7.2. Auswertung nach Gewichtsabnahme

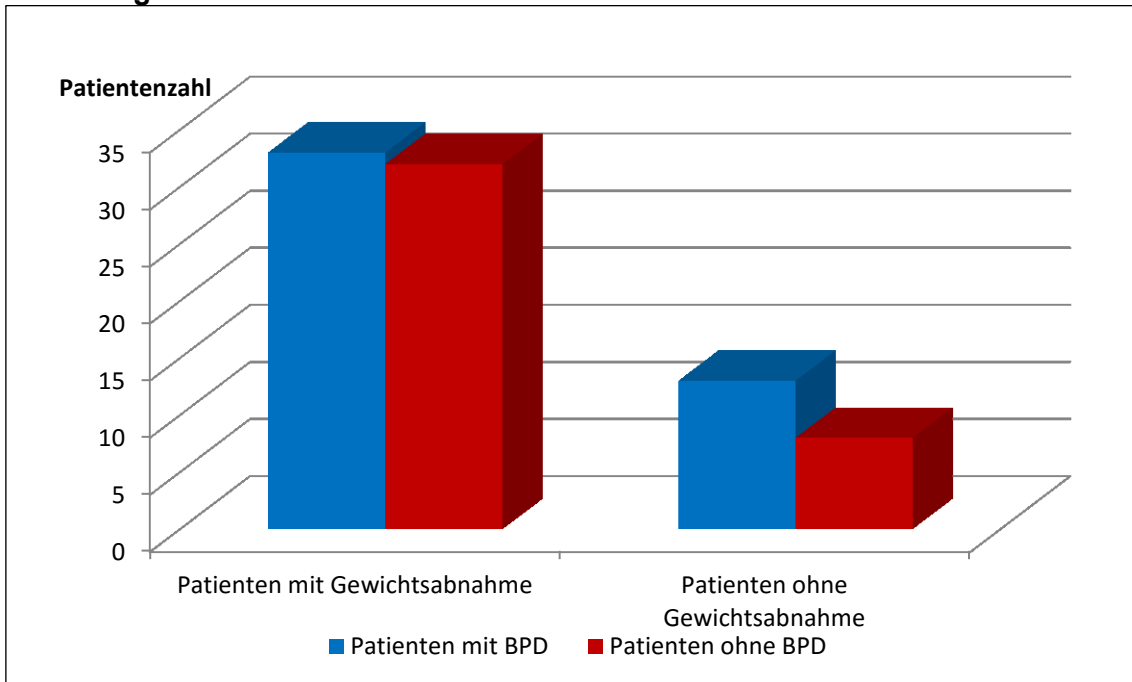
Tabelle 8: Gewichtsabnahme und BPD in den ersten zehn Lebenstagen

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD	Gesamt
Gewichtsabnahme	33	32	65 (75,6 %)
Keine Gewichtsabnahme	13	8	21 (24,4 %)
Gesamt	46 (53,5 %)	40 (46,5 %)	86

Hinsichtlich des Auftretens einer Gewichtsabnahme unterschieden sich beide Gruppen nicht, allerdings hatten in der BPD-Gruppe die Patienten häufiger keine Gewichtsabnahme postnatal. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

3. Ergebnisse

Abbildung 22: Anzahl Patienten mit und ohne Gewichtsabnahme



Hinsichtlich des Ausmaßes der maximalen Gewichtsabnahme gab es ebenfalls keinen nennenswerten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Signifikant unterschiedlich war allerdings die Gewichtsänderung nach 10 Tagen, genauso wie das Ausmaß der maximalen Gewichtszunahme.

Tabelle 9: Ergebnisse des Gewichtsverlaufs

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Ausmaß Gewichtsabnahme (%)	-5,6 (-8,3 – 0,0)	-5,5 (-9,2 – -0,5)	0,810	RS
Gewicht nach 10 d (%)	4,6 (0,3 – 12,8)	-0,5 (-4,5 – 7,0)	0,015	RS
Ausmaß Gewichtszunahme (%)	4,8 (0,9 – 13,3)	2,4 (0,0 – 7,2)	0,043	RS

3. Ergebnisse

3.7.3. Auswertung nach Flüssigkeitszufuhr

Auch bei einer Beschränkung auf Frühgeborene unter 28 SSW erhielten die Frühgeborenen der BPD-Gruppe eine signifikant höhere Flüssigkeitszufuhr in den ersten 10 Lebenstagen. Ebenso hatte diese Gruppe mehr Volumenboli erhalten. Hinsichtlich der Menge an Bilanzausgleich ließ sich kein Unterschied feststellen. Allerdings hatte die BPD-Gruppe hochsignifikant mehr Blutprodukte erhalten. Betrachtete man die gesamte Flüssigkeitsbilanz nach 10 Tagen, so zeigte sich, dass Frühgeborene mit späterer BPD eine deutlich positivere Bilanz aufwiesen.

Tabelle 10: Ergebnisse der Flüssigkeitszufuhr

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Gesamtflüssigkeit (ml/kg/10d)	1858 (1582 – 2094)	1630 (1495 – 1790)	0,004	RS
Volumenboli (ml/kg/10d)	55,9 (34,0 – 85,4)	34,8 (19,4 – 58,2)	0,002	RS
Bilanzausgleich (ml/kg/10d)	96,9 (30,2 – 269)	62,2 (13,1 – 243)	0,479	RS
Blutprodukte (ml/kg/10d)	37,0 (15,0 – 64,4)	14,9 (0,0 – 20,4)	< 0,001	RS
Gesamtbilanz (ml/kg/10d)	293 (112 – 448)	26,9 (-83,3 – 230)	< 0,001	RS

3.7.4. Auswertung nach Natriumhaushalt

Bezüglich der Natriumzufuhr unterschieden sich beide Gruppen voneinander, die BPD-Gruppe hatte eine höhere Zufuhr erhalten.

Tabelle 11: Ergebnisse der Natriumzufuhr

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD		
	Median (25% – 75%-Quartile)	Median (25% – 75%-Quartile)	p	
Natriumzufuhr (mmol/kg/10d)	77,8 (51,3 – 103)	55,2 (38,0 – 81,5)	0,012	RS

Allerdings kam es auch bei den Frühgeborenen der BPD-Gruppe häufiger zu Natriumwerten über 150 mmol/l, (p 0,006).

3. Ergebnisse

Tabelle 12: Hybernatriämie

	Patienten mit BPD	Patienten ohne BPD	Gesamt
Hybernatriämie	19	5	24 (27,9 %)
Keine Hybernatriämie	27	35	62 (72,1 %)
Gesamt	46 (53,5 %)	40 (46,5 %)	86

3.7.5. Multivariate logistische Regression

Bei einer statistischen Berechnung mit Berücksichtigung mehrerer Faktoren zeigte sich jedoch, dass die wesentliche Einflussgröße der untersuchten Variablen das Gestationsalter war. Gerade noch signifikant war die Gesamtbilanz der Flüssigkeitszufuhr und –ausscheidung.

Tabelle 13: Auswertung mittels multivariater logistischer Regression

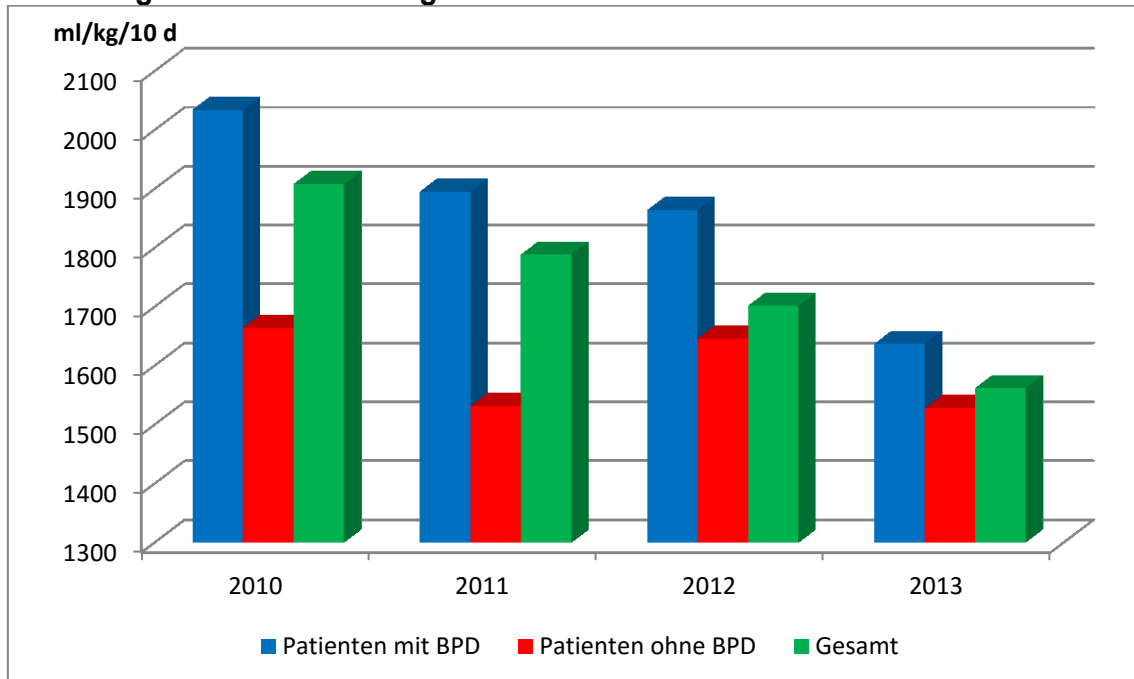
	p	OR (5 - 95%-CI)
Gestationsalter	0,003	0,377 (0,196 - 0,725)
Gewichtsabnahme	0,714	1,403 (0,229 - 8,617)
Ausmaß Gewichtsabnahme	0,743	0,965 (0,781 - 1,193)
Gewichtsänderung nach 10 d	0,085	1,099 (0,987 - 1,224)
Gesamtflüssigkeit	0,622	0,999 (0,996 - 1,003)
Gesamtbilanz	0,036	1,003 (1,000 - 1,006)
Natriumzufuhr	0,567	1,009 (0,978 - 1,042)
Natriumwert > 150 mmol/l	0,669	1,366 (0,327 - 5,711)

3.8. Auswertung nach Jahren

Bereits während der Auswertung und in dem Bestreben, die BPD-Rate insgesamt zu verringern, wurden Veränderungen bei der Betreuung von Frühgeborenen am Universitätsklinikum Münster vorgenommen. Dabei wurde im Wesentlichen ab dem Jahr 2014 die Erstversorgung in Richtung eines zurück haltenderen, beobachtenden, nicht-invasiven Managements verändert. Zusätzlich wurde aber auch das Flüssigkeitsregime deutlich restriktiver, insgesamt erhielten Frühgeborene 2013 deutlich weniger Flüssigkeit als 2011.

3. Ergebnisse

Abbildung 23: Gesamtflüssigkeitszufuhr nach Jahren

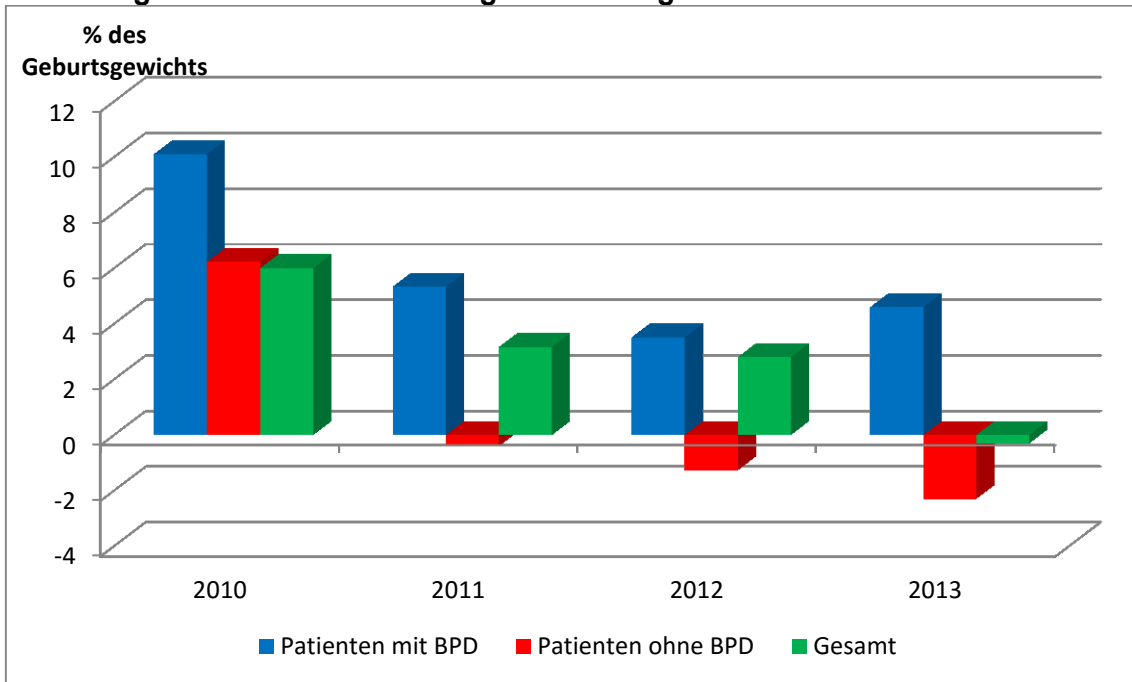


Der Unterschied hinsichtlich der Flüssigkeitszufuhr zwischen beiden untersuchten Gruppen verringerte sich deutlich.

Die verminderte Flüssigkeitszufuhr führte auch zu Änderungen bei der Gewichtsentwicklung. Insgesamt führte es dazu, dass die Frühgeborenen 2013 ihr Geburtsgewicht nach 10 Tagen noch nicht wieder erreicht hatten. 2010 hatte das Gewicht nach 10 Tagen im Mittel noch knapp 6 % über dem Geburtsgewicht gelegen.

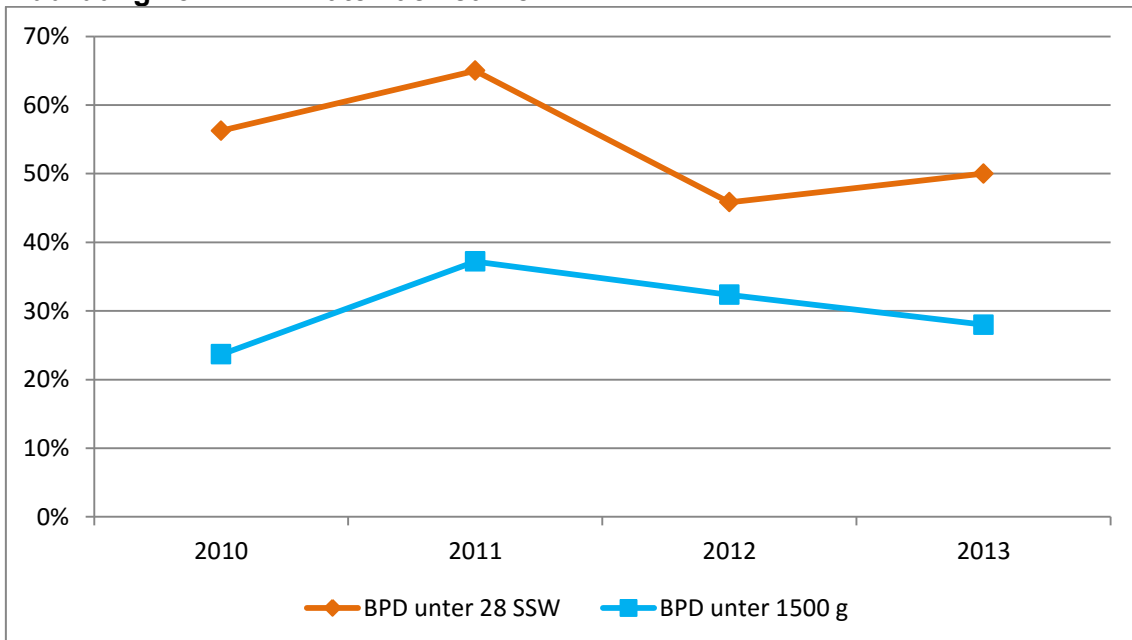
3. Ergebnisse

Abbildung 24: Gewichtsänderung nach 10 Tagen nach Jahren



Allerdings führten diese Änderungen bisher nicht zu einem Rückgang der BPD-Rate, diese blieb laut den Daten der Neonatalerhebung bei ca. 30 %.

Abbildung 25: BPD-Rate nach Jahren



4. Zusammenfassung und Diskussion

Zusammengefasst war bei unseren Frühgeborenen in den Jahren 2010 bis 2013 das Auftreten einer BPD assoziiert mit einer ausbleibenden postnatalen Gewichtsabnahme und einer höheren Flüssigkeitszufuhr auch in Form von Volumenboli, Bilanzausgleich und Blutprodukten. Insgesamt erhielten die Frühgeborenen relativ viel Flüssigkeit, Hinsichtlich der Urinausscheidung gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

In der Untergruppe unter 28 SSW Gestationsalter gab es hinsichtlich des Ausmaßes der maximalen Gewichtsabnahme keinen nennenswerten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Frühgeborene mit BPD hatten allerdings eine stärkere Gewichtszunahme nach 10 Tagen, genauso wie eine signifikant höhere Flüssigkeitszufuhr in den ersten 10 Lebenstagen. Ebenso hatte diese Gruppe mehr Volumenboli und eine höhere Natriumzufuhr erhalten.

Wie bereits erörtert ist die wesentliche Ursache der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener die Unreife der Lunge zum Zeitpunkt der Geburt, aggraviert durch verschiedene postnatale Faktoren wie z. B. Infektionen, Sauerstofftoxizität oder Beatmungstrauma [54, 77, 83, 129]. Intrauterin lebt der Fetus in einer wässrigen Umgebung, auch die Lungen inklusive der Atemwege sind mit Flüssigkeit gefüllt. Der Gesamtwassergehalt von Frühgeborenen ist mit 85 % sogar größer als der von reifen Neugeborenen (70 %), was unter anderem auch auf einen größeren extrazellulären Anteil zurückzuführen ist [50, 64, 115]. Postnatal muss sich das Neugeborene an eine trockene Umgebung adaptieren, hierbei kommt es zu einem Rückgang des Wassergehalts.

Neben der Umstellung des Kreislaufsystems ist ein wesentlicher Bestandteil der postnatalen Adaptation die Belüftung der Lunge und das Herstellen einer entsprechenden Durchblutung [97]. Für die Füllung der Lunge mit Luft ist die Resorption der in der Lunge befindlichen Flüssigkeit erforderlich. Dies ist kein rein passiver Vorgang, sondern geschieht durch eine gesteuerte Umkehr einer Chlorid-getriebenen Sekretion in eine Natrium-gekoppelte Resorption [67, 79] und beginnt bereits während der Wehen, durch Adrenalin verstärkt [25, 105]. Postnatal führt vor

4. Zusammenfassung und Diskussion

allein die Spontanatmung des Neugeborenen mit einem hohen transpulmonalen Druckgradienten zur fast vollständigen Verlagerung der Flüssigkeit aus Atemwegen und Alveolen ins umgebende Bindegewebe [15, 69, 109, 124].

An diese mehrere Stunden dauernde hämodynamische und pulmonale Anpassung schließt sich eine mehrere Tage dauernde Phase an, in der der Gesamtwassergehalt des Neugeborenen abnimmt [97]. Im Wesentlichen geschieht dies durch eine renale Ausscheidung von Flüssigkeit und Natrium, was auch zu einer Verringerung des extrazellulären Flüssigkeitsanteils führt [89, 104, 122, 136], sowie über transepidermale Flüssigkeitsverluste, die vor allem bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife der Haut mit einem sehr dünnen Stratum corneum einen hohen Anteil ausmachen [33, 61, 164]. Die transepidermalen Flüssigkeitsverluste hängen stark von der Umgebungsfeuchte, dem Gestationsalter und dem postnatalen Alter ab. Durch pränatal verabreichte Glukokortikoide kann die Reifung der Haut im Gegensatz zu einer Reifung der Nierenfunktion nicht beschleunigt werden [60, 60, 61, 73].

Aufgrund der negativen Flüssigkeitsbilanz kommt es zu einer postnatalen Gewichtsabnahme [16], die bei Frühgeborenen aufgrund des größeren Wassergehalts sogar größer sein kann als bei reifen Neugeborenen.

Störungen, auch iatrogener Natur, des Flüssigkeitshaushalts könnten somit zur Entstehung oder Verschlechterung einer sich entwickelnden Lungenerkrankung beitragen, vor allem eine zu hohe Flüssigkeits- und aufgrund der engen Verknüpfung auch Natriumzufuhr [65, 66, 89, 95, 96, 104], zumal die Gefäßpermeabilität aufgrund der Inflammation erhöht zu sein scheint [57]. Andererseits führt ein Atemnotsyndrom auch zu einer verzögerten Verkleinerung des Wassergehalts des Extrazellularraums [98], da diese abhängig von der kardiopulmonalen Adaptation, oder genauer gesagt, dem Absinken des pulmonalvaskulären Widerstandes ist [97]. Insgesamt ist in den ersten Tagen die Natrium- und Wasserbilanz eines Neugeborenen negativ [97].

Auch eine verminderte Ausscheidung von freiem Wasser scheint mittelfristig mit einer pulmonalen Verschlechterung verbunden zu sein [157]. Wiederholt zeigte sich ferner, dass Bolusgaben mit einem schlechteren Outcome verbunden sind [46, 47]. Durch die erhöhte Flüssigkeitsbelastung oder in Relation zu geringer Ausscheidung könnte es somit zu einer vermehrten Wassereinlagerung im Lungenbindegewebe kommen, was die Lungenfunktion und –compliance beeinträchtigen könnte und den Bedarf an Atemunterstützung oder Beatmung erhöhen würde [89].

4. Zusammenfassung und Diskussion

Im Gegensatz zu den hohen Wasserverlusten scheiden Frühgeborene in den ersten Lebenstagen kein Natrium über die Haut aus, da sie nicht schwitzen können [63]. Es wird daher empfohlen, in den ersten Lebenstagen kein Natrium zuzuführen [97], um eine Hyponatriämie zu vermeiden, die den physiologischen Gewichtsverlust beeinträchtigen würde [36, 65].

Theoretisch besteht auch die Möglichkeit, dass eine Flüssigkeitsüberladung den physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus stört und über die negativen Auswirkungen eines offenen Ductus arteriosus wie der erhöhten pulmonalen Durchblutung zur Entwicklung einer pulmonalen Erkrankung führt [89].

Da die postnatalen Gewichtsveränderungen zum größten Teil auf Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts zurückzuführen sind, wurde untersucht, ob das Ausbleiben einer postnatalen Gewichtsabnahme mit einem höheren Risiko für eine BPD verbunden ist. Insgesamt kam es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Gewichtsabnahme, bei Frühgeborenen mit BPD in 74 % der Fälle, bei Frühgeborenen ohne BPD in 84,3 %. Aufgrund des geringen Unterschiedes und der großen Heterogenität war das Vorliegen einer Gewichtsabnahme statistisch nicht signifikant mit dem Entstehen einer BPD verknüpft, dies galt auch für den maximalen Gewichtsverlust.

Insgesamt gab es im Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des Gewichtsverlaufs keine relevanten Unterschiede, lediglich an Tag 10 zeigten die BPD-Patienten eine statistisch relevant größere Gewichtszunahme als die Patienten ohne BPD. Unter Einbeziehung des Gestationsalters als wesentlicher Faktor für die Entstehung einer BPD kristallisierte sich jedoch ein Zusammenhang hinsichtlich einer höheren BPD-Rate bei fehlender Gewichtsabnahme heraus. Zu bedenken ist allerdings, dass die Aussagekraft der Gewichtsmessungen dadurch eingeschränkt wird, dass die Patienten nicht jeden Tag gewogen wurden und somit vor allem in der BPD-Gruppe Werte fehlen, vor allem für den zweiten und dritten Lebenstag. Insgesamt fehlen in der BPD-Gruppe 57 % der Messungen, in der Nicht-BPD-Gruppe lediglich 40 %.

Auch in anderen Untersuchungen [95, 104, 158] zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der BPD-Rate und fehlender Gewichtsabnahme. Bei van Marter et al. [95] fällt allerdings auf, dass es in der BPD-Gruppe in den ersten vier Tagen zu keiner Gewichtsabnahme kam, der weitere Verlauf wird nicht berichtet. Bei Oh et al. [104] zeigte sich ein Zusammenhang nur an den Tagen 6 bis 9, wobei an Tag 10 beide Gruppen ihr Geburtsgewicht noch nicht wieder erreicht hatten, im Gegensatz zu

4. Zusammenfassung und Diskussion

unserer untersuchten Population, bei der an Tag 10 die meisten der Frühgeborenen das Geburtsgewicht wieder überschritten hatten.

In einer großen von Wadhawan untersuchten Kohorte von fast 10000 Frühgeborenen waren die Endpunkte Tod oder BPD hochsignifikant mit dem Ausbleiben eines postnatalen Gewichtsverlustes in den ersten 10 Lebenstagen verknüpft [158]. Eine BPD wurde hier bei 47,2 % der Patienten mit Gewichtsabnahme beobachtet. Dies war deutlich seltener als bei Patienten ohne Gewichtsabnahme (64 %). In unserer Kohorte war das Verhältnis ähnlich (27,6 % zu 45,2 %). Die BPD-Rate war bei uns insgesamt niedriger, da bei uns auch Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht größer als 1000 g eingeschlossen wurden. Allerdings war in einer retrospektiven Analyse von Maayan-Metzger von 387 Frühgeborenen auch ein höherer Gewichtsverlust von bis zu über 30 % nicht protektiv hinsichtlich des Risikos für eine BPD [91].

Der postnatale Gewichtsverlauf ist im Wesentlichen Ausdruck von Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt [16]. Hierbei zeigte sich eine deutliche Korrelation der BPD-Rate mit der Höhe der Flüssigkeitszufuhr insgesamt. Diese Korrelation wurde durch die Berücksichtigung der errechneten Perspiratio noch verstärkt. Vor allem unreife Frühgeborene erhielten mehr Flüssigkeit, als sie aufgrund der höheren Perspiratio benötigt hätten. Nach Analyse mittels multivariater logistischer Regression unter Einbeziehung des Gestationsalters war die Höhe der Flüssigkeitszufuhr sowohl mit als auch ohne Einberechnung der Perspiratio jedoch nicht mehr statistisch signifikant mit einer BPD korreliert.

Um eine Dehydratation aufgrund renaler und insensibler Flüssigkeitsverluste zu vermeiden, erhielten vor allem unreife Frühgeborene einen Bilanzausgleich, über den teilweise extrem hohe Flüssigkeitsmengen zusätzlich zugeführt wurden. Einzelne Frühgeborene erhielten mehr als 200 ml/kg Körpergewicht/Tag zusätzlich, was zusätzlich auch eine hohe Natriumzufuhr mit sich brachte. Aufgrund der zum Teil sehr hohen Volumina erscheint ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer BPD nicht unlogisch, in der Tat erhielten Frühgeborene mit BPD mehr Bilanzausgleich, allerdings war der Zusammenhang nach logistischer Regression gegenüber dem Gestationsalter erneut von untergeordneter Bedeutung.

Nach logistischer Regression war neben dem Gestationsalter lediglich die Summe der Volumenboli vom zweiten bis zehnten Lebenstag signifikant mit einer BPD verknüpft. Der Grund für die verabreichten Volumengaben ließ sich durch Aktenstudium nur in

4. Zusammenfassung und Diskussion

den seltensten Fällen eruieren. Die in den Akten dokumentierten Gründe waren niedrige bzw. nicht messbare Blutdrücke als Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz, z. B. im Rahmen einer Infektion, die jedoch nur selten vorlag, ein stark negativer Base Excess als vermutetes Zeichen eines Volumenmangels oder klinisch auffallender Flüssigkeitsmangel, z. B. in Form eines erniedrigten Hautturgors oder einer Hypernatriämie. Es zeigte sich, dass mit jeder weiteren Volumengabe die BPD-Rate anstieg. Dies könnte jedoch auch damit zusammen hängen, dass die Frühgeborenen mit späterer BPD von Beginn an eine höhere Morbidität aufwiesen.

Insgesamt zeigte sich somit bezüglich des Flüssigkeitshaushalts ein zunächst deutlicher Zusammenhang zwischen einer hohen Flüssigkeitszufuhr und einer BPD, allerdings übertraf das Kriterium Gestationsalter alle anderen untersuchten Variablen in der multivariaten Analyse deutlich. Wirklich überraschend war jedoch die teilweise extrem hohe Flüssigkeitszufuhr, im Median erhielten Frühgeborene mit einer BPD 180 - 200 ml/kg Körpergewicht/Tag. Eine erhöhte Diurese aufgrund unzureichender Harnkonzentrierung lag in der Population jedoch nicht vor, die Urinausscheidung unterschied sich kaum zwischen den beiden Gruppen, auch die aus der Population abgeschätzte Perspiratio erklärt den Unterschied nicht vollständig, woraus geschlossen werden kann, dass vor allem unreife Frühgeborene mehr Flüssigkeit erhielten, als sie benötigten. Ob sie aufgrund der höheren Flüssigkeitszufuhr allerdings einem höheren Risiko für eine BPD ausgesetzt waren, lässt sich aufgrund der durchgeführten Berechnungen jedoch nicht eindeutig bestätigen. Zumindest erhielten die Frühgeborenen mehr Flüssigkeit, als in unterschiedlichen Quellen als grobe Richtwerte angegeben werden [18, 77, 97, 141]. Bei der Auswertung fiel auf, dass die tatsächlich erhaltene Flüssigkeitsmenge häufig von der im ärztlichen Anordnungsbogen vorgesehenen Menge abwich, was zu einem geringeren Teil durch Blutprodukte und Volumengaben zu Stande kam, zu einem deutlich größeren Teil aber durch den verwendeten Bilanzausgleich. Auch eine Insulin-Dauerinfusion bedeutete für kleine Frühgeborene eine größere Flüssigkeitszufuhr. Diese Diskrepanz zwischen vorgesehener und tatsächlich verabreichter Flüssigkeit wurde auch in anderen Studien beobachtet

Auch in vielen anderen Analysen zeigte sich eine Abhängigkeit der BPD-Rate von der postnatalen Flüssigkeitszufuhr oder die Autoren vermuteten einen Zusammenhang [32, 38, 94, 95, 104, 108, 142].

4. Zusammenfassung und Diskussion

Bereits 1978 beschrieben Brown et al. eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr bei sechs Neugeborenen mit RDS, PDA, Kreislaufversagen, die eine chronische Lungenerkrankung entwickelten [32].

Bell et al. beschrieben 1980 bei einer prospektiven Studie ein höheres Risiko für einen PDA bei höherer Flüssigkeitszufuhr (169 +/- 20 ml/kg KG/d vs. 122 +/- 14 ml/kg KG/d) und als sekundären Outcome-Parameter auch eine erhöhte BPD-Inzidenz.

Natürlich gibt es auch Untersuchungen, in denen kein eindeutiger Zusammenhang gefunden werden konnte, so konnten Spahr et al. 1980 bei 38 Patienten keinen Unterschied in der Flüssigkeitsmenge zwischen Frühgeborenen mit einer BPD und ohne feststellen, wobei BPD als länger als 28 Tage notwendige Supplementärsauerstoffsubstitution definiert wurde [128].

Lorenz et al. beschrieben 1982 in einer prospektiven Arbeit bei 88 Frühgeborenen mit unterschiedlicher Flüssigkeitszufuhr keinen Unterschied bezüglich der Entwicklung einer BPD oder Mortalität. Unter Flüssigkeitsrestriktion mit einem Gewichtsverlust von 5 bis 15 % gab es ebenso nicht vermehrt Nebenwirkungen [90], allerdings erhielten in dieser prospektiven Studie auch Frühgeborene mit einer liberaleren Flüssigkeitszufuhr weniger Flüssigkeit als in unserer Kohorte oder anderen Studien.

Van Marter fanden 1990 in einer Studie über Phenobarbital bei 223 Frühgeborenen unter 1750 g einen Zusammenhang zwischen einer höheren Flüssigkeitszufuhr und einem anhaltendem Sauerstoffbedarf über 28 Tage. Außerdem kam es bei diesen Frühgeborenen nur zu einer Gewichtszunahme und nicht zu einer Abnahme [95].

Palta et al. führten 1991 eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine neonatale Lungenerkrankung, definiert als Sauerstoffbedarf an Tag 30, an 581 Frühgeborenen in den USA durch. Unter anderem waren das Vorliegen eines PDA, Beatmungsdruck und Sauerstoffbedarf im Alter von 96 Stunden, sowie eine höhere Flüssigkeitszufuhr mit einer Lungenerkrankung assoziiert[108]. Ein ausbleibender Gewichtsverlust korrelierte nicht signifikant mit dem Sauerstoffbedarf an Tag 30.

In einer prospektiven Studie mit über 100 Frühgeborenen unter 1751 g Geburtsgewicht von Tammela 1992 [142] kam es unter einer Flüssigkeitszufuhr von maximal 150 ml/kg KG/Tag zu einem etwas höheren Gewichtsverlust, einer niedrigeren Mortalität und einer geringen BPD-Rate als bei einer höheren Flüssigkeitszufuhr.

4. Zusammenfassung und Diskussion

In einer Beobachtungsstudie von Marshall et al. zeigte sich 1994 wie bei uns eine höhere Flüssigkeitszufuhr um 15 bis 30 ml/kg KG/d bis zum 5. Lebenstag bei Frühgeborenen mit einer BPD, in einer multivariaten Analyse war allerdings nur die Flüssigkeitszufuhr an Tag 2 noch signifikant. Hinsichtlich des Gewichtsverlaufs unterschieden sich die Patienten nicht [94].

Kavvadia et al. [80] verglichen 2000 prospektiv randomisiert zwei verschiedene Flüssigkeitsregimes. Sie konnten keinen signifikanten Effekt auf den Sauerstoffbedarf mit 28 Tagen und im korrigierten Alter von 36 Wochen feststellen, allerdings beschrieben auch sie eine hohe Variation bei der tatsächlich erhaltenen Flüssigkeit. Einen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich einer BPD fanden sie aber in der Menge an kolloidaler Flüssigkeit, die die Frühgeborenen aufgrund von arterieller Hypotension erhalten hatten, wobei der Blutdruck in beiden Gruppen ähnlich war.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Cunha et al. [38] Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD, definiert als Sauerstoffabhängigkeit im Alter von 28 Tagen. Nach logistischer Regression waren ein Gestationsalter von unter oder gleich 30 Schwangerschaftswochen, ein inspiratorischer Beatmungsdruck ab 21 cm H₂O, das Vorhandensein eines PDA und eine Flüssigkeitszufuhr von mehr als 131 ml/kg KG/Tag mit der Entwicklung einer BPD assoziiert.

Während in älteren Studien Surfactant noch nicht zur Standardtherapie gehörte, zeigte sich auch unter regelhafter Surfactant-Nutzung in einer großen Studie mit fast 1400 Frühgeborenen von Oh et al. [104] eine Assoziation zwischen Flüssigkeitszufuhr und BPD, die auch nach logistischer Regression noch signifikant war. Die Flüssigkeitszufuhr war um ca. 10 – 20 ml/kg KG/d geringer als in dieser Kohorte, die höhere Flüssigkeitszufuhr in der BPD-Gruppe führte allerdings nur an den Tagen 6 bis 9 zu einem relevanten Gewichtsunterschied.

In einer Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien [20, 21, 80–82, 90, 116, 134, 142–144] verglichen Bell und Acarregui die Auswirkungen einer restriktiven Flüssigkeitszufuhr auf Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen [18]. Sie fanden unter einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement eine signifikant höhere postnatale Gewichtsabnahme, sowie eine signifikante Reduktion des Risikos für einen PDA (NNT 7) oder eine NEC (NNT 20). Außerdem beschrieben sie einen nicht signifikanten Trend für ein erhöhtes Risiko einer Dehydratation und ein vermindertes Risiko für eine BPD, eine IVH und Tod. Einschränkend geben Sie an, dass gerade extrem unreife

4. Zusammenfassung und Diskussion

Frühgeborene in allen Studien nur einen geringen Anteil darstellten. Letztendlich empfehlen die Autoren eine vorsichtige Flüssigkeitsrestriktion, angepasst an die physiologischen Bedürfnisse, wobei sie bereits in der Einleitung zugeben, dass gerade diese und gerade bei extrem unreifen Frühgeborenen nicht immer ausreichend bekannt sind beziehungsweise variieren können.

Eine reduzierte Flüssigkeitszufuhr kann auch zu einer geringeren postnatalen Gewichtsabnahme führen, ohne dass dies unbedingt negative Folgen haben muss [45]. Allerdings sollte auch bei reduzierter Hydrierung auf eine adäquate parenterale Ernährung geachtet werden [145] und frühzeitig mit einem enteralen Nahrungsaufbau begonnen werden, auch weil ein verzögerter Nahrungsaufbau eine chronische Lungenerkrankung eher verschlechtert [127]. Bereits lange diskutiert wird die Frage, ob sich nicht weniger die absolute Flüssigkeitszufuhr negativ auswirken könnte, sondern vielmehr eine für die jeweilige Situation zu hohe Flüssigkeitsmenge [130]

Zusammenfassend geht die Tendenz jedoch eindeutig in die Richtung einer Flüssigkeitsrestriktion. Ob zusätzlich zu einer Flüssigkeitsrestriktion die prophylaktische Gabe von Indomethacin einen Vorteil darstellt, wurde bisher nicht ausreichend untersucht [4]

Insgesamt sprechen die Daten jedoch dafür, dass das Ausbleiben eines postnatalen Gewichtsverlustes bzw. eine über den tatsächlichen Bedarf hinausgehende Flüssigkeitszufuhr das Risiko für eine BPD gering erhöht, allerdings scheinen andere Faktoren deutlich gewichtiger zu sein, im Wesentlichen die Unreife der Organsysteme. Wie bereits ausgeführt rechtfertigen diese Daten jedoch nicht die Anwendung von Diuretika im Rahmen der postnatalen Adaptation [97], wenn überhaupt kommen sie bei respiratorischer Verschlechterung einer sich bereits entwickelnden neonatalen Lungenerkrankung in Betracht [53, 147].

Auch die Natriumzufuhr war mit der BPD-Rate korreliert. Die Natriumzufuhr ist jedoch im Wesentlichen auf die unterschiedliche Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen. Es wird empfohlen, die Natriumzufuhr in den ersten Lebenstagen möglichst niedrig zu halten [54, 140]. In der Berechnung der Haupternährungsinfusion erfolgte dies auch. Über

4. Zusammenfassung und Diskussion

diese lag in den ersten vier Lebenstagen die Natriumzufuhr fast immer unter 2 mmol/kg KG/d, allerdings erfolgte ein Großteil der Natriumzufuhr über nicht berechnete Quellen wie z. B. Bilanzausgleich oder Insulin-Dauerinfusionen, so dass vor allem sehr unreife Frühgeborenen zum Teil eine deutlich höhere Natriumzufuhr erhielten, teils bis über 20 mmol/kg KG/d. Dies erscheint extrem viel, allerdings waren die Natriumwerte der BPD-Gruppe nur geringfügig höher, so dass es nicht gesichert erscheint, dass die erhöhte Natriumzufuhr eigenständig zur BPD-Rate beigetragen hat, auch wenn es hierzu pathophysiologische Überlegungen gibt [97].

Bei Costarino et al. zeigte sich 1992 in einer prospektiven Studie ein Zusammenhang zwischen einer Natriumzufuhr von 3 – 4 mmol/kg KG/d bis zum 5. Lebenstag und einer BPD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Natriumzufuhr [36].

Bei Hartnoll et al. zeigte sich bei einem späteren Beginn der Natriumzufuhr nach einer Gewichtsabnahme von 6 % eine höhere Gewichtsabnahme im Vergleich zu einer Natriumzufuhr direkt ab Geburt, außerdem hatte sich der extrazelluläre Wassergehalt reduziert, während er sich bei sofortigem Natriumbeginn nicht verändert hatte, hinsichtlich des Sauerstoffbedarfs gab es keinen signifikanten Unterschied [65, 66].

In einer retrospektiven Analyse von Gawlowski et al. von 66 Frühgeborenen, von denen 46 eine Hybernatriämie über 145 mmol/l in den ersten fünf Lebenstagen hatten, zeigte sich ein Trend, aber kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Items BPD, PDA, IVH, NEC und Tod. Die Natriumwerte hingen nicht von der Natriumzufuhr ab [51].

Insgesamt deuten zwar viele Studien auf einen gewissen Zusammenhang zwischen einer Flüssigkeitsüberladung und einer BPD hin, allerdings konnte dieser Zusammenhang nicht wirklich eindeutig bewiesen werden. Auch in Metaanalysen konnte kein eindeutiger Effekt zwischen einer höheren Flüssigkeitszufuhr und einer BPD nachgewiesen werden, wohl aber für ein erhöhtes Risiko für einen PDA [18, 89].

Eventuell sind die Folgen einer zu hohen Flüssigkeitszufuhr zunächst eher eine kurzfristige pulmonale Verschlechterung, die eine intensivere und längere Beatmung notwendig macht, was einen Risikofaktor für eine BPD darstellt. Eine negative Flüssigkeitsbilanz ist auch für Frühgeborene in den ersten Lebenstagen physiologisch und es spricht nichts gegen eine adäquate Gewichtsabnahme auch bei unreifen Frühgeborenen [89]. Allerdings sollte der Gewichtsverlauf engmaschig kontrolliert und

4. Zusammenfassung und Diskussion

die Flüssigkeitszufuhr an den Bedarf angepasst werden. Auch die Natriumwerte, die in den ersten Lebenstagen vor allem Ausdruck von Flüssigkeitsverschiebungen sind, sollten regelmäßig überprüft werden [97].

Auch wenn sich in unserer Studie wie auch in der Literatur viele Hinweise auf eine Assoziation der bronchopulmonalen Dysplasie mit der initialen Flüssigkeitszufuhr finden lassen, so ist diese Korrelation nicht eindeutig. Ein wirklicher ätiologisch-pathogenetischer Zusammenhang wurde bisher nicht bewiesen, auch wenn er pathophysiologisch denkbar ist. Falls er besteht, ist er wahrscheinlich nicht besonders stark ausgeprägt. Dies ist insofern bedauerlich, da die Flüssigkeitszufuhr eine relativ leicht beherrschbare Variable ist, so lange man den Gewichtsverlauf und die Flüssigkeitsbilanz im Blick behält und eine ausreichende Ernährung nicht aus den Augen verliert.

Auch wenn es bei älteren Frühgeborenen mit einer sich entwickelnden oder ausgebildeten Lungenerkrankung durch eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr zu einer pulmonalen Verschlechterung kommen kann, kann eine generelle Empfehlung für eine prophylaktische oder längerfristige diuretische Therapie nicht gegeben werden [29, 131, 132]. Auch eine längerfristige Flüssigkeitsrestriktion sollte vermieden werden, wenn sie zu einer unzureichenden Ernährung führt. Insgesamt scheinen aber auch Frühgeborene mit einer sehr variablen Flüssigkeitszufuhr zu Recht zu kommen.

Für die Prävention und Therapie einer bronchopulmonalen Dysplasie bleiben trotz der intensiven Forschung in den letzten Jahrzehnten lediglich die pränatale Gabe von Glukokortikoiden, ein möglichst wenig invasives, unterstützendes Vorgehen bei der postnatalen Adaptation, Vermeidung einer überschießenden Sauerstoffzufuhr, Minimierung von Beatmungsphasen und eine frühe Surfactantgabe zur Behandlung eines Atemnotsyndroms, auch wenn die optimale Beatmungsform, die beste Art und Zeitpunkt der Surfactantgabe und optimale Sauerstoffsättigungsgrenzen immer noch in Diskussion sind. Vitamin A könnte einen geringen Vorteil erbringen [39].

Bei sich entwickelnder BPD steht vor allem eine supportive Therapie im Vordergrund, wesentliche Punkte sind eine nicht-invasive Atemunterstützung, eine Sauerstoffsupplementation, falls erforderlich, eine ausreichende, hochkalorische Ernährung, eine angepasste Flüssigkeitstherapie, und evtl. kurzfristig eine diuretische Therapie nach strenger Indikationsstellung. Glukokortikoide, gleich welcher Applikationsart, sollten auf Frühgeborene beschränkt bleiben, bei denen der Verlauf

4. Zusammenfassung und Diskussion

auf eine schwere BPD hindeutet, wo Glukokortikoide zum Beispiel die Extubation erleichtern können.

Neben Glukokortikoiden wurden auch andere entzündungshemmende Medikamente untersucht, z. B. α_1 -Proteinase-Inhibitoren, die Elastase inhibieren, die jedoch nur einen kurzfristigen Effekt und keine Verminderung der BPD-Rate erbrachten [123, 133] oder Pentoxifyllin, einem Methylxanthin-Derivat, das zumindest im Tierversuch einen positiven Effekt hatte [3, 70], allerdings bisher außerhalb von experimentellen Studien keine Anwendung findet [53]. Die intratracheale Gabe von Clara-Zell-10-kDa Protein (CC10) führte zu einer Reduktion der Entzündungsaktivität im Trachealsekret beatmeter Frühgeborener [88], allerdings gibt es bisher keine größeren Studien [53, 146, 147].

Bei der Entwicklung der Lunge spielen eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren eine Rolle, die jedoch nicht unbedingt einen positiven Effekt haben müssen. Bombesin-like-peptide, ein Wachstumsfaktor für Fibroblasten und Epithel scheint mit der Entstehung einer BPD korreliert zu sein [37], die Blockade mit spezifischen Antikörpern könnte also einen positiven therapeutischen Effekt erzielen [138]. Die intratracheale Gabe von Clara-Zell-10-kDa Protein (CC10) führte zu einer Reduktion der Entzündungsaktivität im Trachealsekret beatmeter Frühgeborener [88]

Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten könnten aufgrund der anti-entzündlichen Wirkungsweise hilfreich sein [103], allerdings liegen die Ergebnisse der Studien noch nicht vor [166, 167].

Makrolide könnten neben einem therapeutischen Effekt auf eine mit zur BPD beitragende Ureaplasmen-Infektion [78, 84] über zusätzliche anti-inflammatorische Eigenschaften [1] zur BPD-Therapie beitragen, allerdings sind die Ergebnisse bisher nicht eindeutig, bzw. sprechen eher gegen einen klinisch relevanten therapeutischen Nutzen von Erythromycin oder Azithromycin, wobei die Datenlage gerade für Clarithromycin noch nicht ausreichend ist [1, 11, 12, 71, 92, 107, 168].

Aufgrund der Unreife des antioxidativen Enzymsystems von Frühgeborenen wurde auch die Gabe von antioxidativen Substanzen untersucht, allerdings ohne zu einer deutlichen Besserung zu führen. Die prophylaktische Gabe von rekombinanter CuZn Superoxid-Dismutase führte zu einer Verminderung der chemotaktische Aktivität von neutrophilen Granulozyten [41], trug allerdings nicht zu einer Reduktion der BPD-Rate

4. Zusammenfassung und Diskussion

im korrigierten Alter von 36 Wochen bei, wenngleich es zu einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten aufgrund respiratorischer Infekte im ersten Lebensjahr kam [40]. Die Gabe von N-Acetylcystein zum Auffüllen des Glutathion-Vorrats scheint keinen positiven Effekt auf die Entstehung einer BPD oder Lungenfunktionsparameter zu haben [2, 119]. Auch für Carotinoide konnte noch kein Nachweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit erbracht werden [93]. Auch wenn pathophysiologisch die Gabe von antioxidativ wirkenden Medikamenten sinnvoll erscheint, gibt es bisher kaum Daten, die ihren Einsatz bei Prävention und Therapie einer BPD rechtfertigen würden [53].

Da die bisherigen Präventions- und Therapieoptionen somit in ihrer Effektivität nicht besonders zufriedenstellend sind und sich in der Vergangenheit auch zunächst sehr vielversprechende Verfahren wie zum Beispiel Dexamethason die in sie gesetzten Hoffnung nicht erfüllen konnten [146], wird nach neuen Therapieansätzen gesucht, mit denen man bestenfalls sowohl eine Verbesserung der eingetretenen Lungenschäden als auch eine Förderung des Lungenwachstums erreichen kann [106]. So wird auch der Einsatz von Stammzellen aktuell stark diskutiert und ist Gegenstand intensiver Forschung [53, 106].

In der Lunge gibt es mehrere verschiedene Arten von Stammzellen, epitheliale Stammzellen, mesenchymale Stromazellen und endotheliale Progenitorzellen [106]. Sie sind wichtig für eine normale Lungenentwicklung, spielen aber auch eine Rolle bei vielen verschiedenen Lungenerkrankungen des Kindes- und auch des Erwachsenenalters, häufig ist ihre genaue Funktion aber noch nicht geklärt [35, 106].

Es hat sich gezeigt, dass eine Schädigung oder Verminderung der endogenen Stammzellpopulation auch bei der Pathogenese der BPD eine Rolle spielt, welche genau ist allerdings bisher nicht ausreichend gut verstanden [35, 106].

Für eine normale Funktion dieser Zellen scheint eine sauerstoffarme Umgebung wichtig zu sein [99]. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Hyperoxie die Funktion der verschiedenen Stammzellen gestört werden und ihre Zahl vermindert werden kann [7–9, 27, 59, 72]. Im Trachealsekret nachgewiesene mesenchymale Stromazellen waren mit der Entwicklung einer BPD korreliert [113] und sezernierten proinflammatorische Zytokine [28]. Andererseits fanden andere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen endothelialen Progenitorzellen und einer BPD [110].

4. Zusammenfassung und Diskussion

Aufgrund der in ihrer Funktion beeinträchtigten Stammzellen wurden Versuche unternommen, die endogenen Stammzellen zu stimulieren oder exogene Stammzellen zu verabreichen, vor allem an mesenchymalen Stromazellen wurde intensiv geforscht, da sie aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, der Nabelschnur, Nabelschnurblut, Plazenta oder Wharton-Sulze gewonnen werden können [106].

In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Gabe von mesenchymalen Stromazellen [5, 59, 62, 111, 139, 148, 165] einen positiven Effekt auf durch eine Hyperoxie geschädigte Lungen von Mäusen und Ratten hatte. Unter anderem kam es zu einer Verminderung an Inflammation, Schäden an Lungengefäßen oder Lungenfibrose, sowie eine Verbesserung des alveolären Wachstums. Diese Effekte waren sowohl bei prophylaktischer als auch bei therapeutischem Einsatz nachweisbar.

Es siedelt sich allerdings nur ein sehr geringer Teil der verabreichten Stammzellen in der Lunge an [106]. Verblüffend ist, dass die positiven Effekte auch eintraten, wenn nur das Medium der kultivierten Stammzellen verabreicht wurde [5, 59, 62, 148]. Die Erklärung könnte sein, dass in der Lunge vorhandene Vorläuferzellen, bronchoalveoläre Stammzellen, stimuliert werden [148]. Welche Faktoren für diese Stimulation verantwortlich sind, ist bisher aber noch nicht geklärt, auch wenn Membran-Mikrovesikel identifiziert werden konnten [87]. Auch andere Stammzellen, wie angiogene Zellen [10] oder Amnionepithelzellen [68, 155] scheinen positive Effekte ausüben zu können, und zwar auch bei beatmungsassoziierten Schädigungen.

Sicherheit und Effektivität von aus Nabelschnur gewonnenen mesenchymalen Stammzellen werden zur Zeit in einer Phase 1-Studie untersucht [169, 170]. Auch induzierte pluripotente Stammzellen könnten in Zukunft eine Rolle spielen [53]. Darüber hinaus sind auch Stammzellen anderer Herkunft (embryonale Stammzellen, Amnion-Stammzellen, plazentare Stammzellen und endogene Lungenstammzellen) Gegenstand intensiver Forschung [106, 156].

Auch wenn dieser zellgebundenen Therapie zumindest theoretisch ein großes Potential innewohnt, so gibt es bisher noch keine Erfahrung bei der Behandlung von Frühgeborenen und das mittel- und längerfristige Wirk- und Nebenwirkungsprofil ist noch völlig unklar, da es bisher kaum untersucht ist [111]. Auch welche Art, welche Kombination von Stammzellen oder welches Medium am geeignetsten ist, ist bisher unklar [106].

4. Zusammenfassung und Diskussion

In unserer Untersuchung war das Auftreten einer BPD assoziiert mit einer ausbleibenden postnatalen Gewichtsabnahme und einer höheren Flüssigkeitszufuhr auch in Form von Volumenboli, Bilanzausgleich und Blutprodukten, sowie einer höheren Natriumzufuhr. In der Untergruppe unter 28 SSW Gestationsalter bestätigten sich diese Ergebnisse im Wesentlichen. In der multivariaten logistischen Regression war das ein niedriges Gestationsalter der größte Risikofaktor für eine BPD, gefolgt von einer fehlenden Gewichtsabnahme und einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr innerhalb der ersten 10 Tage. Unsere Ergebnisse bestätigen damit eine Vielzahl früherer Untersuchungen und sollten in das Management unreifer Frühgeborener einbezogen werden. Unser Regime der Flüssigkeits- und Natriumzufuhr wurde in den letzten Jahren deutlich restriktiver.

Literaturverzeichnis

1. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Stahl GE, Eydelman R, Strande L, Leone P, Rahman I (2007) Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res* 62(4):483–488
2. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al (2003) N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 143(6):713–719
3. Almario B, Wu S, Peng J, Alapati D, Chen S, Sosenko IRS (2012) Pentoxifylline and prevention of hyperoxia-induced lung -injury in neonatal rats. *Pediatr Res* 71(5):583–589
4. Anabrees JA, Aifaleh KM (2012) Fluid Restriction and Prophylactic Indomethacin in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Clin Neonatol* 1(1):1–5
5. Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA, Kourembanas S (2009) Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 180(11):1122–1130
6. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79(1):26–30
7. Baker CD, Balasubramaniam V, Mourani PM, Sontag MK, Black CP, Ryan SL, Abman SH (2012) Cord blood angiogenic progenitor cells are decreased in bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 40(6):1516–1522
8. Baker CD, Ryan SL, Ingram DA, Seedorf GJ, Abman SH, Balasubramaniam V (2009) Endothelial colony-forming cells from preterm infants are increased and more susceptible to hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 180(5):454–461
9. Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH (2007) Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292(5):L1073–1084
10. Balasubramaniam V, Ryan SL, Seedorf GJ, Roth EV, Heumann TR, Yoder MC, Ingram DA, Hogan CJ, Markham NE, Abman SH (2010) Bone marrow-derived angiogenic cells restore lung alveolar and vascular structure after neonatal hyperoxia in infant mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 298(3):L315–323
11. 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
12. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, Grider D, Crawford TN, Hayes D Jr (2011) Use of azithromycin for the prevention of

- bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 46(2):111–118
13. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979) Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 95(5 Pt 2):819–823
 14. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 357(19):1946–1955
 15. Barker PM, Olver RE (2002) Invited Review: Clearance of lung liquid during the perinatal period. *J Appl Physiol* 93(4):1542–1548
 16. Bauer K, Versmold H (1989) Postnatal weight loss in preterm neonates less than 1,500 g is due to isotonic dehydration of the extracellular volume. *Acta Paediatr Scand Suppl* 360:37–42
 17. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PFA (2010) The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 88(1):31–38
 18. Bell EF, Acarregui MJ (2008) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000503
 19. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187(1):1–7
 20. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W (1979) High-volume fluid intake predisposes premature infants to necrotising enterocolitis. *Lancet* 2(8133):90
 21. 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(11):598–604
 22. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, et al (2009) Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 123(1):44–50
 23. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, Vilstrup CT (1997) Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 42(3):348–355
 24. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, Alvira CM, Rabinovitch M, Shinwell ES, Dixit A (2008) Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294(1):L3–14
 25. Bland RD, Nielson DW (1992) Developmental Changes in Lung Epithelial Ion Transport and Liquid Movement. *Annu Rev Physiol* 54(1):373–394

26. Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH Jr (1976) Oxygen toxicity in the newborn. The effect of chronic continuous 100 percent oxygen exposure on the lungs of newborn mice. *Am J Pathol* 85(3):623–650
27. Borghesi A, Massa M, Campanelli R, et al (2009) Circulating endothelial progenitor cells in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 180(6):540–546
28. Bozyk PD, Popova AP, Bentley JK, Goldsmith AM, Linn MJ, Weiss DJ, Hershenson MB (2011) Mesenchymal stromal cells from neonatal tracheal aspirates demonstrate a pattern of lung-specific gene expression. *Stem Cells Dev* 20(11):1995–2007
29. Brion LP, Primhak RA, Yong W (2006) Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD001694
30. Broström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M (2010) Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med* 104(3):362–370
31. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S, Greenough A (2005) Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 60(12):1039–1044
32. Brown ER, Stark A, Sosenko I, Lawson EE, Avery ME (1978) Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr* 92(6):982–984
33. Cartlidge P (2000) The epidermal barrier. *Semin Neonatol* SN 5(4):273–280
34. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL (1999) Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 103(4 Pt 1):759–765
35. Collins JJP, Thébaud B (2014) Lung Mesenchymal Stromal Cells in Development and Disease: To Serve and Protect? *Antioxid Redox Signal*. doi: 10.1089/ars.2013.5781
36. Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S (1992) Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 120(1):99–106
37. Cullen A, Van Marter LJ, Allred EN, Moore M, Parad RB, Sunday ME (2002) Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 165(8):1093–1097
38. 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(6):334–340

39. Darlow BA, Graham PJ (2011) Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD000501
40. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, North American Recombinant Human CuZnSOD Study Group (2003) Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 111(3):469–476
41. Davis JM, Rosenfeld WN, Richter SE, et al (1997) Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 100(1):24–30
42. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM (2006) Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 118(1):108–113
43. Eichenwald EC, Stark AR (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 358(16):1700–1711
44. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM (2002) Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 140(2):247–249
45. 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(2):e9033
46. Evans N (2003) Volume expansion during neonatal intensive care: do we know what we are doing? *Semin Neonatol* SN 8(4):315–323
47. Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO (2003) Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17(2):180–186
48. Filippone M, Bonetto G, Corradi M, Frigo AC, Baraldi E (2012) Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term. *Eur Respir J* 40(5):1253–1259
49. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E (2003) Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 361(9359):753–754
50. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE (1982) Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 35(5 Suppl):1169–1175
51. Gawlowski Z, Aladangady N, Coen PG (2006) Hypernatraemia in preterm infants born at less than 27 weeks gestation. *J Paediatr Child Health* 42(12):771–774
52. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M (2008) Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including

- surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 121(1):89–96
53. Ghanta S, Leeman KT, Christou H (2013) An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37(2):115–123
54. GNPI (2009) Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener.
55. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al (2004) Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 89(7):673–678
56. Greenough A, Cox S, Alexander J, et al (2001) Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 85(6):463–468
57. 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(5):712–718
58. Groneck P, Speer CP (2005) [Pharmacological prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. *Z Für Geburtshilfe Neonatol* 209(4):119–127
59. Van Haaften T, Byrne R, Bonnet S, et al (2009) Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 180(11):1131–1142
60. Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B (1982) Transepidermal water loss in newborn infants. VII. Relation to post-natal age in very pre-term and full-term appropriate for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand* 71(3):369–374
61. Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B (1983) Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand* 72(5):721–728
62. Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, Vitali SH, Martin T, Mitsialis SA, Kourembanas S (2012) Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2(2):170–181
63. Harpin VA, Rutter N (1982) Sweating in preterm babies. *J Pediatr* 100(4):614–619
64. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N (2000) Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 83(1):F56–F59
65. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N (2000) Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 82(1):F24–F28

66. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N (2000) Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25–30 week gestational age infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 82(1):F19–F23
67. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S (2009) Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 95(4):347–352
68. Hodges RJ, Jenkin G, Hooper SB, Allison B, Lim R, Dickinson H, Miller SL, Vosdoganes P, Wallace EM (2012) Human amnion epithelial cells reduce ventilation-induced preterm lung injury in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):448.e8–15
69. Hooper SB, Siew ML, Kitchen MJ, te Pas AB (2013) Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 18(6):336–343
70. Ter Horst SAJ, Wagenaar GTM, de Boer E, van Gastelen MA, Meijers JCM, Biemond BJ, Poorthuis BJHM, Walther FJ (2004) Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 97(5):2014–2019
71. Inglis GDT, Jardine LA, Davies MW (2007) Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004338
72. Irwin D, Helm K, Campbell N, et al (2007) Neonatal lung side population cells demonstrate endothelial potential and are altered in response to hyperoxia-induced lung simplification. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293(4):L941–951
73. Jain A, Rutter N, Cartlidge PH (2000) Influence of antenatal steroids and sex on maturation of the epidermal barrier in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83(2):F112–116
74. Jobe AJ (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46(6):641–643
75. Jobe AH (2011) The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 23(2):167–172
76. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163(7):1723–1729
77. Jorch G, Hübler A (2010) *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*, 1st ed. Thieme
78. Kallapur SG, Kramer BW, Jobe AH (2013) Ureaplasma and BPD. *Semin Perinatol* 37(2):94–101
79. Katz C, Bentur L, Elias N (2011) Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 31(4):230–235
80. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Forsling ML (2000) Randomized trial of two levels of fluid input in the perinatal period--effect on fluid balance, electrolyte

and metabolic disturbances in ventilated VLBW infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 89(2):237–241

81. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R (1999) Comparison of the effect of two fluid input regimens on perinatal lung function in ventilated infants of very low birthweight. *Eur J Pediatr* 158(11):917–922
82. 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 Ed* 83(2):F91–96
83. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH (2006) Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 367(9520):1421–1431
84. Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD (2004) Pulmonary Ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 55(1):61–68
85. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH (2009) Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 14(1):2–7
86. Laughon MM, Smith PB, Bose C (2009) Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 14(6):374–382
87. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, Vitali SH, Vergadi E, Konstantinou G, Sdrimas K, Fernandez-Gonzalez A, Kourembanas S (2012) Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 126(22):2601–2611
88. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, Shaffer T, Pilon AL, Davis JM (2005) The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 58(1):15–21
89. Lorenz JM (2004) Fluid and electrolyte therapy and chronic lung disease. *Curr Opin Pediatr* 16(2):152–156
90. Lorenz JM, Kleinman 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(3):423–432
91. Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J (2008) Weight loss and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Fetal Pediatr Pathol* 27(4-5):215–222
92. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL (2003) Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003744

Literaturverzeichnis

93. Manzoni P, Guardione R, Bonetti P, et al (2013) Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm very low-birth-weight neonates in neonatal intensive care units: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 30(1):25–32
94. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM (1999) Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 104(6):1345–1350
95. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC (1990) Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 116(6):942–949
96. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC (1992) Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 120(6):938–946
97. Modi N (2004) Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89(2):F108–111
98. Modi N, Hutton JL (1990) The influence of postnatal respiratory adaptation on sodium handling in preterm neonates. *Early Hum Dev* 21(1):11–20
99. Mohyeldin A, Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A (2010) Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell* 7(2):150–161
100. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, Bland RD (2010) Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 298(1):L23–35
101. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A (2008) Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 178(1):74–80
102. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med* 276(7):357–368
103. Ogawa Y, Calhoun WJ (2006) The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 118(4):789–798; quiz 799–800
104. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL, Neonatal Research Network (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(6):786–790
105. Olver RE, Walters DV, M. Wilson S (2004) Developmental Regulation of Lung Liquid Transport. *Annu Rev Physiol* 66(1):77–101
106. O'Reilly M, Thébaud B (2013) The promise of stem cells in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37(2):79–84

107. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, Karabulut E, Dilmen U (2011) Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants. *Pediatrics* 128(6):e1496–1501
108. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME (1991) Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 119(2):285–292
109. Te Pas A, B A, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ (2008) From Liquid to Air: Breathing after Birth. *J Pediatr* 152(5):607–611
110. Paviotti G, Fadini GP, Boscaro E, Agostini C, Avogaro A, Chiandetti L, Baraldi E, Filippone M (2011) Endothelial progenitor cells, bronchopulmonary dysplasia and other short-term outcomes of extremely preterm birth. *Early Hum Dev* 87(7):461–465
111. Pierro M, Ionescu L, Montemurro T, et al (2013) Short-term, long-term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Thorax* 68(5):475–484
112. Pohlandt F Nekrotisierende Enterokolitis (NEK).
113. Popova AP, Bozyk PD, Bentley JK, Linn MJ, Goldsmith AM, Schumacher RE, Weiner GM, Filbrun AG, Hershenson MB (2010) Isolation of tracheal aspirate mesenchymal stromal cells predicts bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 126(5):e1127–1133
114. Powers WF, Clemens J (1992) Risk factors for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 120(4 Pt 1):667–668
115. Ramel SE, Gray HL, Davern BA, Demerath EW (2014) Body composition at birth in preterm infants between 30 and 36 weeks gestation. *Pediatr Obes*. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00215.x
116. Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S (1985) Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr Cardiol* 6(1):17–23
117. Rieger-Fackeldey E, Park MS, Schanbacher BL, Joshi MS, Chicoine LG, Nelin LD, Bauer JA, Welty SE, Smith CV (2014) Lung development alterations in newborn mice after recovery from exposure to sublethal hyperoxia. *Am J Pathol* 184(4):1010–1016
118. 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(4):605–610
119. Sandberg K, Fellman V, Stigson L, Thiringer K, Hjalmarson O (2004) N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate* 86(4):275–279

120. Saugstad OD (2001) Chronic lung disease: oxygen dogma revisited. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 90(2):113–115
121. Saugstad OD (2010) Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 38(6):571–577
122. Shaffer SG, Bradt SK, Meade VM, Hall RT (1987) Extracellular fluid volume changes in very low birth weight infants during first 2 postnatal months. *J Pediatr* 111(1):124–128
123. Shah P, Ohlsson A (2001) Alpha-1 proteinase inhibitor (α 1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD002775
124. Siew ML, Wallace MJ, Kitchen MJ, Lewis RA, Fouras A, Te Pas AB, Yagi N, Uesugi K, Siu KKW, Hooper SB (2009) Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 106(6):1888–1895
125. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA (2008) Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 122(2):e287–293
126. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK (2005) Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 146(4):469–473
127. Sosenko IR, Frank L (1991) Nutritional influences on lung development and protection against chronic lung disease. *Semin Perinatol* 15(6):462–468
128. 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* 1980 134(10):958–960
129. Speer CP (2006) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 11(5):354–362
130. Spitzer AR, Fox WW, Delivoria-Papadopoulos M (1981) Maximum diuresis--a factor in predicting recovery from respiratory distress syndrome and the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 98(3):476–479
131. Stewart A, Brion LP (2011) Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD001453
132. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I (2011) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD001817
133. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT, O'Brien KK, Kelly EN, Koppel RI, Cox DW, Ito S, Chappel SL, Rabinovitch M (1998) α 1-Proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 101(1 Pt 1):89–94

134. Von Stockhausen HB, Struve M (1980) [Effects of highly varying parenteral fluid intakes in premature and newborn infants during the first three days of life (author's transl)]. *Klin Pädiatr* 192(6):539–546
135. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al (2010) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126(3):443–456
136. Stonestreet BS, Bell EF, Warburton D, Oh W (1983) Renal response in low-birth-weight neonates. Results of prolonged intake of two different amounts of fluid and sodium. *Am J Dis Child* 1960 137(3):215–219
137. Stroustrup A, Trasande L (2010) Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 126(2):291–297
138. Subramaniam M, Sugiyama K, Coy DH, Kong Y, Miller YE, Weller PF, Wada K, Wada E, Sunday ME (2003) Bombesin-like peptides and mast cell responses: relevance to bronchopulmonary dysplasia? *Am J Respir Crit Care Med* 168(5):601–611
139. Sutsko RP, Young KC, Ribeiro A, Torres E, Rodriguez M, Hehre D, Devia C, McNiece I, Suguihara C (2013) Long-term reparative effects of mesenchymal stem cell therapy following neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Pediatr Res* 73(1):46–53
140. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al (2013) European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 103(4):353–368
141. Tammela OK (1995) Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 154(8 Suppl 3):S15–18
142. Tammela OK, 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 Oslo Nor* 1992 81(3):207–212
143. Tammela OK, 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(4):295–299
144. Tammela OK, 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(5):367–371
145. Taylor SN, Kiger J, Finch C, Bizal D (2010) Fluid, electrolytes, and nutrition: minutes matter. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses* 10(5):248–255

146. Thomas W, Speer CP (2007) Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current status and future prospects. *J Perinatol* 27(S1):S26–S32
147. Thomas W, Speer CP (2008) Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? *Neonatology* 94(3):150–159
148. Tropea KA, Leder E, Aslam M, et al (2012) Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(9):L829–837
149. Urlichs F, Speer CP (2004) Neutrophil Function in Preterm and Term Infants. *NeoReviews* 5(10):e417–e430
150. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun C-CJ, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD (2004) Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res* 55(6):1009–1017
151. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, et al (2012) Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr* 161(2):222–228.e3
152. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K (2006) Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66(10):956–970
153. Voigt, Schneider, Friese, Hesse, Wermke (1999) Analyse des Geburtsgutes der Bundesrepublik Deutschland. Teil 3: Perzentilwerte für das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und den Kopfumfang deutscher Zwillinge. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 59(9):0–0
154. Volpe JJ (2008) *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia
155. Vosdoganes P, Hodges RJ, Lim R, Westover AJ, Acharya RY, Wallace EM, Moss TJM (2011) Human amnion epithelial cells as a treatment for inflammation-induced fetal lung injury in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 205(2):156.e26–33
156. Vosdoganes P, Lim R, Moss TJM, Wallace EM (2012) Cell therapy: a novel treatment approach for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 130(4):727–737
157. Vuohelainen T, Ojala R, Virtanen A, Korhonen P, Luukkaala T, Holm P, Tammela O (2011) Decreased free water clearance is associated with worse respiratory outcomes in premature infants. *PloS One* 6(2):e16995
158. Wadhawan R, Oh W, Perritt R, Laptook AR, Poole K, Wright LL, Fanaroff AA, Duara S, Stoll BJ, Goldberg R (2007) Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 27(6):359–364

159. Walsh MC, Kliegman RM (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33(1):179–201
160. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A (2003) Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 23(6):451–456
161. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114(5):1305–1311
162. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S (1996) Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 97(2):210–215
163. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD (2002) Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 181(1):60–67
164. Yaseen H, Darwich M (1997) [Hydroelectrolytic requirements during the first week of life in premature infants weighing less than 1000 g. Physiopathology and recommendations]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 4(6):555–560
165. Zhang X, Wang H, Shi Y, Peng W, Zhang S, Zhang W, Xu J, Mei Y, Feng Z (2012) Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the prevention of hyperoxia-induced lung injury in newborn mice. *Cell Biol Int* 36(6):589–594
166. Montelukast in Very Low Birthweight Infants - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00492102?term=nct00492102&rank=1>. Accessed 10 Apr 2014
167. The Efficacy and Safety of Montelukast Sodium in the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717625?term=nct01717625&rank=1>. Accessed 10 Apr 2014
168. Clarithromycin Prophylaxis in Preterm Infants Colonisation With Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma Hominis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01652118?term=nct01652118&rank=1>. Accessed 10 Apr 2014
169. Safety and Efficacy Evaluation of PNEUMOSTEM® Treatment in Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01297205?term=pneumostem&rank=5>. Accessed 11 Apr 2014
170. Efficacy and Safety Evaluation of Pneumostem® Versus a Control Group for Treatment of BPD in Premature Infants. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828957?term=pneumostem&rank=3>. Accessed 11 Apr 2014

Lebenslauf

Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Frau Antje für die großartige und ausdauernde Unterstützung, die mir das Arbeiten an dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Betreuerin Frau Rieger-Fackeldey bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich und meine Anliegen hatte, sich immer Zeit für mich genommen hat und mich stets hilfsbereit und geduldig an Ihrem umfangreichen Wissen und Ihrer Erfahrung hat teilhaben lassen.

Anhang

1. Literaturverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BE	Base Excess
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Chi	Chi-Quadrat-Test
CI	Konfidenzintervall
FE	Fisher-Exact-Test
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	Körpergewicht
LGA	Large for gestational age
MSC	Mesenchymale Stromazellen
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NNT	number needed to treat
n. s.	nicht signifikant
OR	odds ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RR	Relatives Risiko
RS	Rangsummentest
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswochen

2. Vorstellung der Ergebnisse der Arbeit auf der 40. Jahrestagung der GNPI 2014 im Rahmen eines Posters

Abhängigkeit der BPD-Rate von Gewichtsverlauf, Flüssigkeits- und Natriumhaushalt



Retrospektive Analyse der ersten 10 Lebenstage von 165 Frühgeborenen der Jahre 2010 - 2013 mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g

T. OTT, M. TEKAAT, E. RIEGER-FACKELDEY
Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie

Zusammenfassung
Es zeigte sich eine Assoziation zwischen der Ausbildung einer BPD und fehlender postnataler Gewichtsabnahme sowie einer positiven Flüssigkeitsbilanz in den ersten zehn Lebenstagen. Natriumzufuhr und Natriumwerte waren nur in der univariaten logistischen Regression mit der Entstehung einer BPD assoziiert.

